Laparoskopische Antirefluxchirurgie

Laparoscopic Antireflux Surgery

Gesprächsleiter: K. Glaser, Wien, Österreich

Teilnehmer: K.-H. Fuchs, Würzburg, Deutschland R. A. Hinder, Jacksonville, Fla., USA
C. Sebesta, Wien, Österreich H. J. Stein, München, Deutschland
G. Wetscher, Innsbruck, Österreich

1. Frage: Zehn Jahre laparoskopische Antirefluxchirurgie: Wie zufriedenstellend sind die Langzeitergebnisse?

Fuchs: Es liegen inzwischen mehrere Studien vor, die über Ergebnisse 5 Jahre nach der laparoskopischen Antirefluxoperation berichten. Insofern läßt sich jetzt ein historischer Vergleich zu den Langzeitergebnissen der offenen Antirefluxchirurgie durchführen. Von der offenen Chirurgie sind Publikationen bekannt, bei denen die Erfolgsrate nach 10 Jahren immer noch zwischen 85 und 90% lag. So berichtete z. B. DeMeester über eine Erfolgsrate von 91% bei Patienten nach offener Short-floppy-Nissen-Fundoplicatio. Demgegenüber stehen aber auch Berichte aus der offenen Chirurgie, wie z. B. von Ackermann aus Basel, der eine Problemrate von bis zu 25% publizierte. Diese Patienten hatten häufig Dysphagie, Refluxrezidive und Gas-bloat-Syndrome. In den bisher vorliegenden Publikationen über die Langzeitergebnisse der laparoskopischen Antirefluxchirurgie finden sich ebenfalls Erfolgsraten von 85–90%. Allerdings hat Hinder im letzten Jahr zeigen können, daß bis zu 24% seiner Patienten nach 5 Jahren wieder Medikamente einnehmen. Bei genauerer Betrachtung allerdings stellte er fest, daß viele dieser Patienten keine wirklichen Refluxsymptome und damit wahrscheinlich auch keine Rezidive haben, sondern bei Auftreten von unspezifischen abdominalen Symptomen vom behandelnden Arzt wiederum eine antisekretorische Medikation bekommen. Zusammenfassend kann man gegenwärtig festhalten, daß die Langzeitergebnisse der laparoskopischen Antirefluxoperationen bei entsprechend guter Selektion der Patienten zur Operationsindikation und sorgfältig durchgeführter Technik mindestens so gut sind wie die Publikationen aus der offenen Chirurgie.

Hinder: It is now exactly 10 years since the first laparoscopic antireflux procedures were carried out. Our first procedure was in July 1991 and we have now accumulated an experience

of over 1,300 cases. Early results after laparoscopic antireflux surgery have been published by numerous authors and indicate excellent results, very similar to those of the open procedure. The question now remains whether the long-term results of laparoscopic antireflux surgery will be equivalent to the results after open antireflux surgery. To answer this question, we interviewed our first 291 patients, all of whom had the procedure at least 5 years before. All of these patients had the procedure between 5 and 8 years before the survey. The patients reported a satisfaction rate of 96.5% (very satisfied to moderately satisfied), and 3.5% found the result to be not acceptable. Persistent postoperative symptoms included regurgitation in 6.4%, heartburn in 5.8%, chest pain in 4.1%, and coughing in 3.6% of patients. When asked about difficulties in swallowing, 27% of patients reported some mild difficulty with swallowing either solids, liquids or both. Only 7% of patients had required dilatation during follow-up. None of the patients who reported dysphagia found this to be a significant problem and reported only intermittent holdup of food in the esophagus. All could manage symptoms with mild dietary modification. The total number of patients with dysphagia was less after surgery than before surgery. Approximately 50% of the patients with preoperative dysphagia had relief of their dysphagia and 50% continued after surgery. In about one third of patients with dysphagia after surgery, the symptom appeared only after surgery. Other postoperative symptoms included abdominal bloating in 20% and diarrhea in 5%.

An important issue is that 39% of patients admitted to being on continuous antireflux medication after laparoscopic surgery. These medications ranged from antacids through proton pump inhibitors (PPI). Approximately 14% were found to be taking PPI. Only 54% of patients had typical reflux symptoms or were taking medications for Barrett's prophylaxis. This indicates that there are some patients that require both antireflux surgery and continuation of medical therapy to obtain relief from their symptoms. The remainder was given antireflux

medications for other reasons such as abdominal pain, bloating and diarrhea. In several of these patients there were no clear indications for therapy. Cost analysis for antireflux surgery plus continuation of acid-suppressive medication in about one third of patients still indicates a cost effectiveness at approximately 5 years after surgery compared to continuous PPI therapy.

The need for redo antireflux surgery is very small. In our series of patients, less than 1% have required further antireflux surgery. Most of these have been due to recurrent hiatal herniation of the stomach with recurrence of gastroesophageal reflux symptoms. Most patients with recurrent reflux symptoms could be easily treated with antireflux medication.

The long-term results of antireflux surgery have therefore been found to be excellent and certainly parallel results obtained with open surgery. These results indicate that continuation of the use of laparoscopic antireflux surgery in appropriate patients is indicated. Laparoscopic fundoplication is an excellent alternative to long-term medical therapy for patients with severe gastroesophageal reflux disease. The procedure should only be done by surgeons who are properly trained in advanced minimally invasive surgery.

Sebesta: Bei Durchsicht der Literatur, die diese Fragestellung bearbeitet, überwiegen die optimistischen und günstigen Ergebnisse. Mortalität, Letalität und Komplikationsrate der Methode sind niedrig, die Effizienz scheint mit der offenen Fundoplicatio vergleichbar zu sein, die subjektive Zufriedenheit der Patienten, soweit sie in den Studien mit relevanten Patientenanzahlen erhoben wurde, kann als zufriedenstellend eingeschätzt werden, und in einzelnen Untersuchungen wurde in der Nachbeobachtungszeit eine herabgesetzte Rate an Barrett-Karzinomen nach Antirefluxchirurgie gesehen.

Kritisch anzumerken ist allerdings, daß z.B. in Österreich die Antirefluxchirurgie in Wirklichkeit nicht auf eine 10jährige Geschichte zurückblicken kann. Nachdem vor 10 Jahren die ersten Berichte über die laparoskopische Fundoplicatio eher Anekdotencharakter hatten, ist die Methode danach jahrelang in einzelnen Zentren mit guter Expertise ausgeübt worden, und die Ergebnisse waren, soweit man das aus der Praxis überblicken kann, insbesondere für den Internisten erstaunlich günstig.

Seit den ersten Publikationen, die diese guten Erfahrungen bestätigten, hat die Methode eine wesentlich weitere Verbreitung gefunden, was unweigerlich dazu führen mußte, daß die Ergebnisse zumindest vorübergehend schlechter wurden. Ich halte das für eine natürliche Entwicklung, die die Neueinführung einer chirurgischen Methode begleitet, und derzeit sind wir meines Erachtens in einer Phase, wo wir auf Operationszahlen aus wenigen Jahren zurückblicken und wo noch lange nicht alle Fragen im Zusammenhang mit der laparoskopischen Fundoplicatio geklärt sind. Jedenfalls kann man nach wie vor sagen, daß die Methode in hohem Maße von der Erfahrung des einzelnen Chirurgen abhängig ist, nicht nur in Hinblick auf das Operationsrisiko, sondern auch bezüglich

der langfristigen Beschwerdefreiheit des Patienten nach der Operation.

Stein: 10 Jahre nach der ersten Durchführung einer laparoskopischen Fundoplicatio durch Bernhard Dallemagne werden nun die ersten Langzeitergebnisse publiziert. Anhand dieser Daten erscheint die Erfolgsrate der laparoskopischen Antirefluxchirurgie in erfahrenen Händen derjenigen des offenen Vorgehens vergleichbar. Die Patientenzufriedenheit liegt in der Mehrzahl der Studien bei sorgfältig selektierten Patienten und adäquater Technik bei >90%, objektive dokumentierte Refluxrezidive treten bei etwa 5–10% der Patienten auf, die Langzeitnebenwirkungsrate liegt bei 2–5%, die Reoperationsrate bei 3–6%. Auch die Gesamtrate an Komplikationen der laparoskopischen Antirefluxchirurgie ist der beim offenen Vorgehen vergleichbar. Allerdings hat sich das Spektrum der Komplikationsmöglichkeiten gewandelt. Wundprobleme (Infekte und Hernien) sowie inzidentelle Splenektomie sind beim laparoskopischen Vorgehen extrem selten. Zugenommen haben dagegen laparoskopiespezifische Komplikationen wie Verletzung des Magens oder distalen Ösophagus und supradiaphragmale Hernierung der Antirefluxmanschette.

Wetscher: Bei guter laparoskopischer Technik sind die Langzeitergebnisse dieselben wie bei der offenen Fundoplicatio, d. h. 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 80–90% für in der Technik erfahrene Institutionen. Voraussetzung für gute Ergebnisse in der Antirefluxchirurgie sind ausreichende Kenntnisse über das Wesen der Erkrankung, um Patienten herauszufiltern, bei denen eine Antirefluxoperation indiziert ist.

2. Frage: Haben sich in den letzten Jahren die Indikationen zur laparoskopischen Antirefluxchirurgie geändert?

Fuchs: Nach einer Umfrage in den letzten Jahren, die wir an unserer Klinik durchführten, zeigt sich in allen Ländern Mittel- und Westeuropas eine deutliche Indikationsausweitung der laparoskopischen Antirefluxchirurgie. Hierfür gibt es mehrere Ursachen: Erstens dürfte der dramatische Rückgang der Operationszahlen Anfang der 90er Jahre dazu geführt haben, daß viele Gastroenterologen ihre Patienten aufgrund des schlechten Rufs der offenen Chirurgie und der gleichzeitig einsetzenden Protonenpumpenblocker (PPI)-Therapie vorrangig der konservativen Behandlung zugeführt haben. Zweitens haben die Entwicklung der laparoskopischen Chirurgie und die Minimierung des Zugangstraumas und der damit verbundenen schnelleren Rekonvaleszenz dazu geführt, daß der Eingriff sowohl für den Patienten als auch für den Gastroenterologen attraktiver erscheint und es deswegen den Patienten leichter fällt, sich für einen operativen Eingriff zu entscheiden. Dies ist durch Zahlen mehrfach belegt worden. In Deutschland hat die Anzahl der laparoskopisch durchgeführten Operatio-

nen zugenommen, während viele der Kliniken, an denen offene Antirefluxchirurgie betrieben wurde, die Anzahl der offenen Operationen durch die 90er Jahre hindurch konstant gehalten haben. Ein weiterer Grund dürfte die gegenwärtig gesundheitsökonomische Situation sein. Die Budgetierung der Hausärzte und Gastroenterologen bezüglich der PPI-Therapie führt dazu, daß mehr Patienten zum Chirurgen überwiesen werden, weil nicht alle flächendeckend mit einer optimalen PPI-Therapie versorgt werden können.

Hinder: As with laparoscopic cholecystectomy, the number of antireflux procedures has increased following on the ability to do the procedure laparoscopically. Prior to 1991, indications for antireflux surgery were essentially for failure of medical therapy. It was felt that the only indication was the presence of a hiatal hernia. More recently, it has become evident that only 50% of patients do indeed have a hiatal hernia and that an important component of reflux is incompetence of the lower esophageal sphincter which can be corrected by fundoplication. There has also been a better understanding of the mechanisms of gastroesophageal reflux disease and the effects of antireflux surgery. This has also changed the indications for antireflux surgery. Evidence that there are failures of medical therapy with time have also caused some patients to consider surgery. The progressive failure of medical therapy with time may be related to enhancement of cytochrome P-450 degradation of the PPI in the liver with time. Also, the issue of young persons facing continuous medication for life has caused many young patients to consider antireflux surgery. Furthermore, patient compliance and the high cost of these medications have driven many patients to opt for surgical therapy.

Other indications for laparoscopic antireflux surgery include the ability to restore the intrathoracic stomach to its intra-abdominal position. Patients with complications such as esophageal strictures and pulmonary complications have been found to be excellent candidates for laparoscopic antireflux surgery. This has also caused a significant increase in the number of patients deciding on surgical therapy.

The indications for surgery in Barrett's esophagus are discussed below.

There has indeed been a recent increase in the number of patients having antireflux surgery. This has been driven by the success of laparoscopic antireflux surgery together with the inconvenience and cost of chronic medical therapy, which is necessary in most cases of severe gastroesophageal reflux. Surgeons must be aware of maintaining clearly defined indications for antireflux surgery since many surgical failures can be attributed to inappropriate indications for surgery.

Sebesta: Die wirklich effizienten konservativen Möglichkeiten zur Beherrschung der Refluxösophagitis und damit auch – zumindest teilweise – zur Prävention eines Barrett-Syndroms sind etwa gleich alt wie die laparoskopische Fundoplicatio. Allerdings haben die Therapien mit PPI aus verschiedenen

Gründen sehr rasch eine große Verbreitung gefunden. Zum einen liegt das daran, daß die zuvor angewendeten H₂-Blocker und andere säureblockierende oder -puffernde Prinzipien nicht wirklich effizient und die Rückfallsquote und damit die Komplikationsrate der Refluxösophagitis verhältnismäßig hoch waren.

Zum anderen wird – aus zum Teil ungeklärten Gründen – in den letzten Jahren eine starke Zunahme des Barrett-Karzinoms im Ösophagus in den hochindustrialisierten Ländern beobachtet. Wieweit das auch mit der zum Teil unkritisch groß angelegten und wenig indikationsbezogenen Eradikations-therapie des *Helicobacter pylori* zu tun hat, ist nicht endgültig geklärt. In einigen Untersuchungen haben sich aber Hinweise ergeben, daß die Refluxösophagitis nach erfolgreicher Eradikation des *H. pylori* in ihrer Inzidenz zunimmt.

Rückblickend kann man sagen, daß nach vorerst skeptischer Beurteilung der laparoskopischen Fundoplicatio diese Res-
sentiments auch von internistischer Seite rasch aufgegeben wurden. In der Hand eines erfahrenen Chirurgen ist das Ver-
fahren eine sichere und verlässliche Therapie der Reflux-
ösophagitis und ihrer Folgezustände und Komplikationen.

Also muß man die Frage grundsätzlich damit beantworten, daß die Indikationen insgesamt großzügiger gestellt werden und daß Patienten heute früher zum Chirurgen geschickt werden. Natürlich gibt es gut definierte Kriterien für die Antireflux-
chirurgie. Diese sind hinlänglich bekannt: Größtenteils sind es junge Patienten mit häufigen und frühen Rezidiven der Refluxösophagitis, bei denen vorhersehbar ist, daß sie über Jahrzehnte hinweg eine potente säureblockierende Therapie benötigen werden, die für die laparoskopische Fundoplicatio in erster Linie in Betracht kommen. Daneben gibt es einen nicht unbeträchtlichen Prozentsatz von Patienten, die selbst mit erhöhter Dosis von PPI nicht wirklich beschwerdefrei sind. Auch hier ist frühzeitig an eine chirurgische Versorgung zu denken. Inhaltlich gesehen hat sich an den Indikationen selbst somit nicht wirklich etwas geändert, aber die Methode hat das Stigma der Ultima ratio verloren. Dennoch sollte jeder Patient, der dem Chirurgen zugewiesen wird, zuvor eine zumindest einjährige suffiziente internistische Therapie der Refluxösophagitis nach derzeitigem Standard erhalten haben.

Stein: Auch wenn in der Mehrzahl der frühen Publikationen zur laparoskopischen Antirefluxchirurgie darauf hingewiesen wurde, daß sich die Indikation zur Antirefluxchirurgie nicht allein aufgrund der Verfügbarkeit eines minimal invasiven Vorgehens ändern sollte, ist in den letzten Jahren die Indika-
tionsstellung zur Antirefluxchirurgie ohne Zweifel großzügiger geworden. Die Anzahl der laparoskopischen Antirefluxein-
griffe ist an vielen Zentren nahezu exponentiell angestiegen. So wird heute nicht nur bei Patienten mit klassischer gastro-
ösophagealer Refluxkrankheit, sondern auch bei Patienten mit einer sogenannten endoskopienegativen Refluxkrankheit und bei Patienten mit überwiegend sekundären Refluxsymptomen (respiratorische und pharyngeale Symptome) die Indikation zum

Antirefluxeingriff häufiger gestellt als früher. Diese Entwicklung ist aber nicht nur auf die Möglichkeit des laparoskopischen Vorgehens zurückzuführen, sondern beruht überwiegend auf der Erkenntnis, daß die Refluxkrankheit bei einem großen Anteil der Patienten chronisch rezidivierend verläuft und einer vermutlich lebenslangen Dauertherapie bedarf. In einer prospektiv randomisierten Studie konnte gezeigt werden, daß die Antirefluxchirurgie bei diesen Patienten eine mindestens gleichwertige Alternative zur medikamentösen Dauertherapie darstellt. Von den Patienten und Hausärzten wird die chirurgische Alternative zur konservativen Dauertherapie, d.h. Medikamentenabhängigkeit, deshalb immer häufiger gewünscht.

Wetscher: Es wird zweifelsfrei wieder mehr fundopliert. Das hat mehrere Gründe. Erstens spielt hierbei sicherlich die Möglichkeit der laparoskopischen Operationstechnik eine große Rolle, die für den Patienten schonender ist, und somit sind mehr Patienten bereit, sich einer Operation zu unterziehen. Zweitens aber hat sich in den letzten Jahren das Wissen um die Pathophysiologie der Refluxkrankheit stark erweitert. Die Refluxkrankheit gilt nicht mehr als eine peptische Erkrankung, sondern als eine Motilitätsstörung des oberen Gastrointestinaltrakts, die auch zum duodenogastrischen Reflux führen kann. Nur durch eine Antirefluxoperation ist somit eine kausale Therapie möglich geworden. Drittens hat sich gezeigt, daß aufgrund der Komplexität der Refluxkrankheit die medikamentöse Therapie bei einem Teil der Refluxpatienten schlechte Langzeitergebnisse aufweist und vor allem auch die Komplikationen der Refluxkrankheit nicht verhindern kann.

3. Frage: Laparoskopische Antirefluxchirurgie: Gibt es eine ideale Methode?

Fuchs: Aus der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Antirefluxoperationstechniken haben sich zwei Grundformen, die zur Zeit der offenen Chirurgie entwickelt wurden, weltweit am besten etabliert: die Short-floppy-Nissen-Fundoplicatio sowie die Teilmanschette in Form der posterioren partiellen Fundoplicatio nach Toupet. In einer randomisierten Studie wurden diese beiden Verfahren verglichen, und Lundell fand keinen Unterschied nach 3 Jahren bezüglich Refluxrezidiv- und Dysphagierate. Aufgrund dieser Studie kann man davon ausgehen, daß – wenn beide technisch optimal und sachgerecht durchgeführt werden – sie in gleichwertiger Form verwendet werden können. Es gibt aber von einigen sehr erfahrenen Kliniken darüber hinaus Publikationen, die aufzeigen, daß die Teilmanschette besonders bei progressiver Refluxkrankheit eine erhöhte Rezidivrate hat. Genauso gibt es Berichte über die Nissen-Fundoplicatio mit einer wie aus der offenen Chirurgie bekannten hohen Dysphagie- und Gas-bloat-Rate. Zwangsläufig läßt sich deshalb kein ideales Verfahren identifizieren und mit einem Namen belegen; vielmehr ist es meiner Meinung

nach so, daß bestimmte Operationsprinzipien eingehalten werden müssen, um ein optimales Ergebnis zu erreichen. Hierzu gehört die anatomisch gerechte Dissektion des gastroösophagealen Übergangs mit Mobilisierung des Ösophagus, um eine Voll- oder Halbmanschette im Bereich des unteren ösophagealen Sphinkters anlegen und diesen Manschettenbereich auch im abdominalen Drucksystem verankern zu können.

Hinder: Most of the experience with antireflux surgery has been derived using the full 360° Nissen technique. This has been shown to increase lower esophageal sphincter pressure, replace the lower esophagus within the abdominal cavity, accentuate the angle of His, increase the size of the mucosal rosette at the cardia, and speed gastric emptying. All of these factors contributed to the good results obtained with the Nissen procedure.

An alternative technique is the partial posterior fundoplication. This is commonly known as the Toupet procedure. Some surgeons have used this procedure exclusively for all patients. Others have reserved its use for those with dysphagia on the assumption that the dysphagia would be less with a partial fundoplication. Studies looking into this have not been uniform in their conclusion that this assumption is correct. Some studies in the United States have indicated that the Toupet fundoplication does not increase the resting lower esophageal sphincter pressure as much as the Nissen fundoplication. They have also shown that in almost 50% of patients there is still evidence of significant acid exposure in the esophagus together with a high failure rate of this procedure. This has caused many surgeons in the United States to reserve the Nissen fundoplication as their preferred technique. The Toupet fundoplication should probably be reserved for those with particularly weak esophageal body motility or in patients who have undergone an esophageal myotomy for achalasia.

Some experience has also been gained with the laparoscopic Hill gastropexy. This limited experience has shown good clinical results in some surgeons' hands, but no adequate comparative studies are available. This is a technically difficult procedure, which requires specialized training.

The ideal method with best long-term results which is easiest to learn is the Nissen fundoplication which still remains the gold standard of antireflux procedures in the United States.

Sebesta: Zu dieser Frage möchte ich als Internist mangels Kompetenz nicht Stellung nehmen.

Stein: Trotz einer Vielzahl verschiedener propagierter laparoskopischer Antirefluxeingriffe gibt es nach wie vor keine ideale chirurgische Methode. Jede der verfügbaren Methoden hat Vor- und Nachteile. Die am weitesten verbreitete und wohl beste Operationsmethode ist die modifizierte Fundoplicatio nach Nissen-Rossetti mit kurzer und weiter 360°-Manschette um den distalen Ösophagus in Kombination mit Hiatoplastik.

Im Vergleich zu den zahlreichen Alternativverfahren hat die modifizierte Nissen-Rossetti-Fundoplicatio die besten Langzeitergebnisse im Hinblick auf Refluxsuppression, und, bei korrekter Technik, eine den verschiedenen «partiellen Fundoplicationes» oder «physiologischen Antirefluxeingriffen» vergleichbare Nebenwirkungsrate. Randomisierte Studien zeigen, daß die modifizierte Nissen-Rossetti-Fundoplicatio auch bei Patienten mit gestörter Selbstreinigungsfunktion eingesetzt werden kann. Ein Vorteil der sogenannten maßgeschneiderten Antirefluxchirurgie (tailored antireflux surgery), bei der die Wahl des Antirefluxeingriffs von der Funktion der tubulären Speiseröhre abhängig gemacht wird, konnte bislang nicht belegt werden. Dennoch ist auch die modifizierte Nissen-Rossetti-Fundoplicatio nicht ohne Probleme. Die Suche nach der idealen Antirefluxoperation mit dauerhafter Refluxsuppression ohne Nebenwirkungen ist damit noch nicht abgeschlossen.

Wetscher: Ja, nämlich die partielle hintere Fundoplicatio. Diese ermöglicht eine physiologischere Wiederherstellung der Antirefluxbarriere als z.B. die Nissen-Fundoplicatio mit guter Funktion des unteren Ösophagussphinkters (LES) bei gleichzeitig normaler Relaxation des LES. Das heißt, man kann die partielle hintere Fundoplicatio auch bei schlechter Ösophagusperistaltik einsetzen, während derartige Patienten von den meisten Zentren von einer Nissen-Fundoplicatio ausgeschlossen werden. Unserer Erfahrung nach sind die Langzeitergebnisse hinsichtlich der Verhinderung des Refluxes bei der partiellen hinteren Fundoplicatio dieselben wie bei der Nissen-Fundoplicatio, operationsbedingte Nebenwirkungen wie Gas bloat oder Dysphagie sind jedoch nach partieller Fundoplicatio signifikant weniger häufig. Zudem konnten wir nachweisen, daß es nach Nissen-Fundoplicatio oftmals zu einer Verschlechterung der Ösophagusperistaltik mit szintigraphisch nachgewiesener Clearance-Funktionsstörung des Ösophagus kommt. Wir ziehen daher für die Zukunft in Erwägung, bei allen Patienten eine hintere partielle Fundoplicatio durchzuführen.

4. Frage: Ist die Barrett-Metaplasie eine Indikation zur Antirefluxchirurgie?

Fuchs: Diese Frage kann man meiner Meinung nach nicht mit einem grundsätzlichen Ja oder Nein beantworten, sondern muß das differenziert sehen. Die Operationsindikation beim benignen Barrett-Ösophagus wird durch den Schweregrad der zugrundeliegenden gastroösophagealen Refluxkrankheit geprägt. Die Vielzahl der komplexen pathophysiologischen Funktionsdefekte beim Barrett-Patienten, die problematische Sensibilität des spezialisierten Zylinderepithels mit intestinaler Metaplasie und die damit verbundene geringere Symptomatik sowie das potentielle Entartungsrisiko stellen Besonderheiten dar, die einer gründlichen Untersuchung bedürfen. Aufgrund der neueren Erkenntnisse, daß wahrscheinlich in einem hohen Maße ein duodenogastroösophagealer Reflux beteiligt ist, der

zwar gegebenenfalls kann durch PPI-Therapie begrenzt, aber nicht vollständig ausgeschaltet werden kann, liegt es nahe, eine operative Maßnahme bei solchen Patienten für angezeigt zu halten. Besonders wichtig ist es, daß alle Dysplasieformen vor einer Operation abgeklärt werden, um nicht eine hochgradige Dysplasie oder ein Frühkarzinom zu übersehen. Die Diskussion über die optimale Therapie beim Barrett-Ösophagus ist kontrovers und durch die gegenwärtig angebotene Therapievelfalt sicher erschwert. Wir halten das Vorhandensein von Barrett-Epithel für ein Zeichen der progressiven Form der Refluxkrankheit und würden dieses Zeichen unter den anderen Kriterien als wesentlich ansehen, um eine Operationsindikation zu etablieren. Dabei stellt allein das Vorhandensein von Barrett-Ösophagus ohne zugrundeliegende fortgeschrittene Refluxkrankheit nicht zwangsläufig für uns eine Operationsindikation dar.

Hinder: Barrett's esophagus is the severest form of reflux disease with evidence of high exposure to both acid and non-acid irritants in the esophagus. Medical therapy has not been shown to be as effective in controlling both acid and non-acid esophageal reflux when compared to antireflux surgery. One can therefore argue that the severest form of reflux disease deserves the most effective control of reflux.

The surgical option should be considered in all Barrett's patients but particularly in certain subgroups. These include those with a greater length of Barrett's epithelium and the presence of dysplasia. Medical therapy has also been found to fail in patients with large hiatal hernias. Furthermore, the presence of hiatal hernia in patients with Barrett's esophagus is associated with progression to dysplasia or cancer and therefore suggests a strong indication for surgery. Surgical treatment restores the stomach into the abdomen, closes the diaphragmatic crura, and wraps a portion of the gastric fundus around the distal esophagus making it more likely to prevent reflux than does medical therapy.

Hiatal hernias appear to be strongly associated with the presence of Barrett's esophagus. Cameron found that at endoscopy 96% of 46 Barrett's patients had a hiatal hernia over 2 cm in length compared to 42% of 103 control patients without Barrett's esophagus. In a subset of 54 patients without esophagitis or reflux symptoms only 20% had a hernia. Hernias were larger in Barrett's patients. The mean hiatal width was 3.25 cm in Barrett's patients with hernia, but only 2.24 cm in control patients with hernias. Hiatal hernias in Barrett's patients also appear to be associated with a poor outcome. Westin et al. have reported that in a prospective multi-variant analysis of 99 Barrett's patients, the absence of a hiatal hernia was the most important factor associated with regression of Barrett's esophagus. Furthermore, none of the patients with dysplasia regressed completely during medical therapy with PPIs, H₂ blockers, or PPI combined with cisapride. In a similar prospective multi-variant analysis by Westin, 10 of 108 Barrett's patients treated medically developed multi-focal high-grade

dysplasia or esophageal adenocarcinoma. In these patients progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma was strongly associated with a hiatal hernia, a greater length of Barrett's esophagus (over 2 cm) and the presence of dysplasia at diagnosis or anytime during surveillance. An additional endoscopic feature that predicted the development of cancer was the presence of a Barrett's ulcer.

There are some studies which favor surgery over medical therapy in the prevention of the progression of Barrett's esophagus. Katz et al. used retrospective data from medical and histologic records and reported that 3 of 102 patients on medical therapy developed adenocarcinoma, 19 patients developed low-grade dysplasia and 4 patients developed new-onset high-grade dysplasia. None of the 15 patients who had undergone antireflux surgery developed dysplasia or cancer. Similarly, El-Serag et al. reviewed the records in the U.S. Veterans Affairs Database. During a mean follow-up of 4.2 years the risk of developing Barrett's adenocarcinoma was 0.06% per patient-year following surgery and 0.12% per patient year in patients who did not undergo surgery. In 1991, McCallum et al. reported that 20% and 1.3% of Barrett's patients treated medically developed dysplasia and cancer, respectively, while 3.4% and 0% of patients treated surgically developed dysplasia and cancer, respectively. In 1996, Ortiz et al. reported results from a randomized study in which 59 patients were assigned to receive medical therapy or antireflux surgery. The medically treated patients showed more progression and less regression of metaplastic epithelium than surgically treated patients over 4–5 years of follow-up. Five of 27 patients in the medical group developed low-grade dysplasia, while high-grade dysplasia developed in 1 patient in each of the two treatment groups. Spechler has recently reported less risk for progression to dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's patients treated with antireflux surgery compared to those treated with medical therapy. Surgery, however, does not eliminate the risk for progression of Barrett's esophagus to cancer. In 1990, Williamson reported a series of 37 Barrett's patients who experienced good symptomatic relief and improvement in lower esophageal sphincter pressure after surgery. While 4 patients had partial regression of Barrett's esophagus, 3 others eventually developed adenocarcinoma. In a more recent study, Yau et al. followed a group of 757 patients undergoing laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease and found that 4 of 81 patients with Barrett's esophagus developed high-grade dysplasia or invasive cancer within 4 years of surgery.

There is evidence that the risk of developing adenocarcinoma in Barrett's esophagus is less after medical therapy than after surgical therapy. In a meta-analysis involving 36 separate reports, it can be seen that the risk for developing adenocarcinoma in Barrett's esophagus is 1 in 146 patient-years on medical therapy and 1 in 294 patient-years on surgical therapy.

It would therefore seem sensible to carry out antireflux surgery in selected patients with Barrett's esophagus, particularly under the circumstances described above.

Sebesta: Eine besonders interessante Frage, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht eindeutig zu beantworten ist. Die Datenlage zu diesem Thema ist zumindest kontrovers. Folgendes kann aber festgehalten werden: Die Refluxösophagitis ist heute als Grundlage einer sich entwickelnden Barrett-Metaplasie des Ösophagus allgemein akzeptiert, und diese stellt eine Präkanzerose dar. Ich möchte hier im Rahmen dieses Interviews nicht auf die ohnehin bekannten Prozentzahlen eingehen. Daß das Risiko aber beträchtlich ist und in den letzten Jahren noch zugenommen hat, habe ich bereits erwähnt, und ich halte es für ein starkes Argument, alle Anstrengungen zu unternehmen: 1. aufzuklären, wodurch diese Zunahme der Mortalität zustande kommt und 2. rasch wirksame Präventionsstrategien zu entwickeln.

Die Therapie mit PPI scheint das Risiko einer malignen Entartung im Barrett-Epithel zu verringern. Es konnte sehr deutlich gezeigt werden, daß unter einer signifikanten Erhöhung des pH-Werts über 24 h die Zelldifferenzierung in der Barrett-Metaplasie günstig beeinflusst wird und die Zellproliferation abnimmt. Die Langzeit-PPI-Therapie könnte also eine Prävention von Dysplasien bewirken und somit antikanzerogen wirksam sein. Umgekehrt gibt es Hinweise, daß ein fortgesetzter Reflux, sowohl sauer wie auch vermutlich alkalisch, die Zellproliferation im metaplastischen Epithel anregt und somit wahrscheinlich das Karzinomrisiko erhöht. Diese Zusammenhänge scheinen logisch, sind aber derzeit noch nicht ausreichend in großen Patientenkollektiven untersucht. In Analogie zum präventiven Effekt der PPI auf die Karzinogenese im metaplastischen Barrett-Epithel müßte eine Fundoplicatio einen zumindest gleichwertigen Stellenwert behaupten können. Auch hier ist nicht bewiesen, daß die Entstehung von Dysplasien oder Karzinomen in einem Barrett-Ösophagus verhindert oder verzögert werden kann. Eine korrekte und gut funktionierende Fundoplicatio reduziert aber nicht nur den sauren, sondern auch den galligen Reflux, da eine mechanische Barriere geschaffen wird, was für die PPI-Therapie nicht gelten kann. Nachdem aber, wie ausgeführt, die medikamentöse Säuresuppression einen günstigen Effekt ausübt, müßte gleiches für die Fundoplicatio zutreffen. Was die Voraussage bezüglich der Karzinomprävention betrifft, sind wir derzeit auf eine geringe Datenmenge angewiesen. In einer Serie von 113 operierten Patienten entwickelten 3 davon 3–25 Monate postoperativ ein Adenokarzinom des Ösophagus. Das heißt, daß auch nach einer Operation bei vorbestehendem Barrett-Ösophagus eine endoskopische Überwachung notwendig ist. Die Übersicht im Rahmen der Ösophagoskopie ist dann allerdings durch die operativ angelegte Fundusmanschette erschwert. Bisher vorliegende Studien fanden die überwiegende Anzahl von Adenokarzinomen nach Fundoplicatio innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre, was ein indirekter Hinweis auf einen karzinompräventiven Effekt der Fundoplicatio sein könnte. Ich vertrete die Meinung, daß die korrekte Fundoplicatio auch beim Barrett-Ösophagus sinnvoll ist, eine in einem noch zu evaluierenden Prozentsatz karzinompräventive Wirkung hat,

aber postoperativ endoskopisch zumindest innerhalb der ersten 5 Jahre einmal jährlich kontrolliert werden sollte.

Als letzte kritische Anmerkung darf ich eine Studie von Stuart Spechler zitieren, der in einer 12jährigen Nachbeobachtung von Patienten nach Fundoplicatio und solchen, die eine PPI-Langzeittherapie erhalten hatten, eine deutlich erhöhte Sterblichkeit in der operierten Gruppe fand, obwohl hier die Rate an Adenokarzinomen signifikant geringer war als in der konservativ behandelten Gruppe. Eine Interpretation dieser Daten war auch dem Autor selbst nicht möglich.

Stein: Der sogenannte Barrett-Ösophagus, oder besser die spezialisierte intestinale Metaplasie im distalen Ösophagus, gewinnt aufgrund des malignen Potentials zunehmend an Bedeutung. Obwohl der Barrett-Ösophagus sich praktisch immer als Folge eines langjährigen gastroösophagealen Refluxes ausgebildet und damit die Diagnose der chronisch-rezidivierenden Refluxkrankheit durch den Nachweis eines Barrett-Ösophagus praktisch gestellt werden kann, wird die Indikation zur Antirefluxchirurgie bei diesen Patienten im eigenen Vorgehen zunehmend zurückhaltend gestellt. Dies beruht zum einen darauf, daß die Antirefluxchirurgie, trotz einiger optimistischer Berichte, bei kritischer Durchsicht der verfügbaren Literatur offensichtlich keinen Schutz vor der Entstehung eines Adenokarzinoms im distalen Ösophagus bietet. Zum anderen erschwert eine Antirefluxoperation die bei diesen dringend erforderliche endoskopisch-biopsische Überwachung und kann beim Nachweis einer hochgradigen Dysplasie oder eines Frühkarzinoms im weiteren Verlauf einen limitierten chirurgischen oder endoskopischen Eingriff unmöglich machen. Schließlich sind auch die Langzeitergebnisse der klassischen Antirefluxeingriffe bei Patienten mit Barrett-Ösophagus deutlich weniger befriedigend als bei Refluxpatienten ohne Barrett-Ösophagus.

Die Indikation zur Antirefluxchirurgie bei Patienten mit Barrett-Ösophagus sollte deshalb mit Zurückhaltung gestellt werden und vom Beschwerdebild und dem Vorliegen von Dysplasien abhängig gemacht werden. Beim asymptomatischen Patienten mit Barrett-Ösophagus gibt es keine Indikation zur Antirefluxoperation. Beim symptomatischen Patienten, der gut mit medikamentöser Säuresuppression beschwerdefrei gehalten werden kann, ist in der eigenen Einschätzung die Indikation zur Antirefluxoperation ebenfalls nicht gegeben. Beim Nachweis einer hochgradigen Dysplasie sollte eine Resektion erfolgen. Die Antirefluxoperation ist hier kontraindiziert. Beim Vorliegen einer geringgradigen Dysplasie raten wir ebenfalls zur Zurückhaltung hinsichtlich eines Antirefluxeingriffs. Diese Patienten sollten vielmehr engmaschig endoskopisch-biopsisch kontrolliert werden. Die Durchführung einer Antirefluxoperation bei Patienten mit Barrett-Ösophagus sollte damit nur dann erwogen werden, wenn das Vorliegen einer Dysplasie sicher ausgeschlossen und die Refluxsymptomatik medikamentös nicht beherrschbar ist. In der eigenen Erfahrung ist dies nur selten der Fall. Wesentlich ist, daß Pati-

enten mit Barrett-Ösophagus auch nach erfolgreicher Antirefluxoperation in ein endoskopisches Überwachungsprotokoll aufgenommen werden.

Wetscher: Die Barrett-Metaplasie gilt als Präkanzerose mit einer Entartungshäufigkeit von etwa 20% bei einer Latenzzeit von rund 25 Jahren.

Es gibt bisher nur spärliche Daten darüber, daß die Antirefluxchirurgie das bestehende Entartungsrisiko bei Barrett-Metaplasie senken kann. Die medikamentöse Langzeittherapie kann das Risiko nicht minimieren. Aus Tierversuchen ist bekannt, daß das Entartungsrisiko bei gleichzeitigem Vorliegen eines duodenogastrischen Refluxes unter Dauertherapie mit PPI sogar beträchtlich steigt. Gerade Patienten mit Barrett-Metaplasie haben häufig einen duodenogastrischen Reflux. Aus all diesen Erkenntnissen haben wir an unserer Abteilung folgende Indikationen hinsichtlich der Barrett-Metaplasie gestellt: 1. Patienten > 60 Jahre, bei denen das Auftreten eines Barrett-Karzinoms aufgrund der langen Latenzzeit unwahrscheinlich ist, erhalten einer Dauertherapie mit bis zu 40 mg Omeprazol oder Pantoprazol unter jährlicher endoskopischer Kontrolle. Eine Antirefluxoperation wird nur dann durchgeführt, wenn die Patienten mit dieser Therapie nicht beschwerdefrei werden oder wenn es zu einem symptomatischen Rezidiv oder einem Rezidiv einer akuten Begleitösophagitis kommt. 2. Junge Patienten mit Barrett-Metaplasie werden dann einer Antirefluxoperation unterzogen, wenn sie eine medikamentöse Dauertherapie benötigen, um beschwerdefrei zu bleiben. Kommen sie jedoch mit einer Intervalltherapie aus (1–2mal pro Jahr für jeweils 8 Wochen), so wird keine Operation durchgeführt, sondern lediglich jährliche endoskopische Kontrollen. Auch Patienten, die operiert wurden, werden jährlich kontrollierendoskopiert. 3. Asymptomatische Barrett-Patienten (habe ich bei einer Erfahrung mit etwa 500 Barrett-Patienten noch nie gesehen) werden überhaupt nicht therapiert, sondern nur jährlich kontrolliert.

5. Frage: Welche Zukunft haben alternative Methoden wie z.B. Sphinkterverstärkung, Radiofrequenz- oder medikamentöse Therapie?

Fuchs: Basierend auf den chirurgischen Prinzipien, daß eine mechanische Augmentation in der Sphinkterregion einen optimalen Effekt haben kann, denke ich, daß endoskopische intraluminal Verfahren, die direkt am Sphinkter ansetzen, eine Zukunft haben können. Hierzu gehört die Injektion von Kunststoffmaterial, um den Sphinkter zu verstärken. Die Gastroplication mit dem intraluminalen Nähapparat verlängert die Hochdruckzone, führt aber nicht zu einer entsprechenden Druckerhöhung im entscheidenden Bereich, so daß sie wohl nur für geringgradig ausgeprägte Refluxkranke langfristig wertvoll sein wird. Die medikamentöse Therapie ist die zentrale Basis für die Behandlung aller Refluxkranken und

sollte immer vorgeschaltet werden, bevor eine Operationsindikation etabliert wird.

Hinder: In recent years attention has been focused on various methods of enhancement of sphincter pressure by endoscopic techniques. These include application of radio frequency to the lower esophageal sphincter area (Stretta technique), use of the endoscopic sewing machine, and the injection of foreign materials into the submucosa at the level of the LES. All of these techniques are currently undergoing evaluation at various centers around the world.

At present, the Stretta technique appears to show the most promise. The Stretta technique involves the placement of a balloon in the lower esophageal sphincter area followed by the application of radio frequency over a few minutes. This results in scarring of the mucosa and is thought to also produce some changes in the local nerves resulting in enhancement of sphincter tone. This technique is only suitable for patients who do not have a significant hiatal hernia. The efficacy of this technique will have to prove itself when the results of long-term studies are available. There are some concerns that this may result in a scarring in the lower esophageal area with a mechanical obstruction. An achalasia-type picture may develop. There is, however, no evidence at this time that this will happen.

The endoscopic sewing machine involves mucosal plication around the lower esophageal sphincter area. This is a somewhat technically demanding technique in which a mucosal rosette is formed. There are some long-term data available which indicates, that about 50% of patients require the procedure to be repeated within 6 months. This is, however, a suitable procedure for elderly or other patients who are unsuitable for surgery. This also cannot be used in patients with a hiatal hernia. It is unlikely that these stitches will remain intact over many years, making this technique unsuitable for young patients who require lifelong control of their symptoms.

Various foreign materials have been injected into the submucosa in the lower esophageal sphincter area. These are being evaluated in the laboratory and are not available for human use. If a material can be found that will be durable, that will not slough, and will not cause obstruction to the passage of the bolus, these techniques may find their place in the future.

None of these techniques have shown themselves to be better than laparoscopic antireflux surgery and must all be regarded as experimental at this time.

Sebesta: Die mir bekannten Daten für Radiofrequenzstimulation sind bei beträchtlichem Aufwand enttäuschend, und was die medikamentöse Therapie, insbesondere die Entwicklung von neuen Prokinetika betrifft, so ist nach ersten euphorischen Berichten in der Literatur derzeit nichts in Sicht, das in seiner Wirkung wesentlich über die herkömmlichen Substanzen, die bei Motilitätsstörungen eingesetzt werden, hinausgeht. Im Gegenteil, einige neuentwickelte Prokinetika mußten aufgrund

von unerwünschten Wirkungen in Phase-3-Studien zurückgezogen werden.

Allerdings gibt es neue endoskopische Verfahren der mechanischen Mukosaraffung im Kardiabereich, die einem Teil der betroffenen Patienten mit Hiatushernie und Refluxösophagitis möglicherweise einen Nutzen bringen könnten. Obwohl diese Anwendungen von den Herstellerfirmen bereits angeboten werden, sind über Pilotstudien hinaus keine publizierten Untersuchungsergebnisse bekannt, die die Bedeutung der letztgenannten Verfahren auch nur ungefähr umreißen könnten.

Im wesentlichen bleibt es bei den zwei grundsätzlichen Möglichkeiten der Refluxtherapie: der Langzeit-PPI-Gabe mit ihren relativ hohen Kosten und Compliance-Problemen und der Antirefluxchirurgie, insbesondere der laparoskopischen Fundoplicatio, die man wahrscheinlich heute schon als den Goldstandard in der chirurgischen Antirefluxtherapie ansprechen muß, deren Vor- und Nachteile ich bereits ausführlich diskutiert habe.

Stein: In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Methoden zur endoskopisch interventionellen Verstärkung des unteren Ösophagusphinkters vorgestellt. Das Attraktive bei all diesen Methoden ist, daß sie ohne Allgemeinnarkose, rein endoskopisch und ambulant durchgeführt werden können. Das Gemeinsame dieser Verfahren ist aber auch, daß sie die bei chronisch Refluxkranken nahezu immer vorliegende axiale Hiatushernie untherapiert lassen und bei >20% der Patienten bereits innerhalb eines Jahres ein Refluxrezidiv auftritt. Langzeitergebnisse liegen mit keinem dieser Verfahren vor. Diese Methoden stellen deshalb derzeit und wohl auch in naher Zukunft keine relevante Alternative zur laparoskopischen Fundoplicatio mit Hiatoplastik dar.

Wirksame medikamentöse Therapieverfahren zur selektiven Sphinkterverstärkung gibt es derzeit nicht und wird es in naher Zukunft wohl auch nicht geben. Der wesentliche Angriffspunkt aller effektiven medikamentösen Therapieverfahren ist nach wie vor die Säuresuppression. Die Bedenken über die Langzeitfolgen einer dauerhaften Säuresuppression sind nach wie vor nicht ausgeräumt.

Wetscher: Radiofrequenztherapie: Sie verbessert kaum die Sphinkterfunktion, beseitigt die Hiatushernie und somit einen wichtigen Pathomechanismus der Refluxkrankheit nicht und auch nicht die Symptome, hervorgerufen durch die Hiatushernie selbst, wie Dysphagie, epigastrische Schmerzen oder Ulzerationen am Schnürring. Die Kurzzeitergebnisse von wenigen Monaten sind schlecht; kein Antirefluxchirurg würde derartige Daten bei seinen Patienten akzeptieren. Das operative Risiko einer Antirefluxoperation nach mehrfachen Radiofrequenztherapieversuchen könnte aufgrund von Vernarbungen beträchtlich steigen. Somit sollte diese Therapieform in Zukunft nur eine geringe Bedeutung haben. Ähnliches gilt auch für die Sklerotherapie.

Endoskopische Valvuloplastik: Diese Methode ermöglicht die Wiederherstellung eines suffizienten Sphinkters bei kleinen

Hernien von < 3 cm. Somit könnte diese Methode in Zukunft eine gewisse Rolle spielen.

Medikamentöse Therapie: Prepulsid wurde aus dem Handel gezogen und hatte nur einen unterstützenden Effekt bei PPI-Therapie. Paspertin oder Motilin haben kaum eine Wirkung auf den LES oder die Ösophagusperistaltik und sind somit

unbedeutend. Zukunftsversprechend sind Motilinagonisten, aber auch diese können sicherlich nur unterstützend zur PPI-Therapie eingesetzt werden. Eine vollkommenen Wiederherstellung des Antirefluxmechanismus ist nicht möglich, da auch Motilinagonisten die Hiatushernie nicht beseitigen.

Teilnehmer

Prof. Dr. K.-H. Fuchs
Chirurgische Universitätsklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
D-97080 Würzburg (Deutschland)
Tel. +49 931 201-52 02, Fax -32 25
E-mail gi-labor@chirurgie.uni-wuerzburg.de

Dr. C. Sebesta
2. Medizinische Abteilung
Donauspital
Langobardenstraße 122
A-1220 Wien (Österreich)
Tel. +43 2 8802 32-50, Fax -80

Prof. Dr. G. Wetscher
Labor für Theoretische Chirurgie
Universitätsklinik für Chirurgie
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck (Österreich)
Tel. +43 512 507 25-80, Fax -90
E-mail gerold.wetscher@uklibk.ac.at

Prof. R. A. Hinder, M.D.
Department of Surgery
Mayo Clinic Jacksonville
4500 San Pablo Road
Jacksonville, Fla., 3224 (USA)
Tel. +1 904 953 25 23
E-mail Hinder.Ronald@mayo.edu

PD Dr. H. J. Stein
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22,
D-81675 München (Deutschland)
Tel. +49 89 414 04-745, Fax -940
E-mail stein@nt1.chir.med.tu-muenchen.de

Jahrestagung der

Thüringischen Gesellschaft für Chirurgie 2001

vom 11. bis 12. Mai 2001 im Kultur- und Tagungszentrum

«Meininger Hof» der Stadt Saalfeld

Vorsitzender: Prof. Dr. med. habil. Horst Rupprecht

Vortragsthemen:

- Postoperative entzündliche Komplikationen nach konventionellen und laparoskopischen viszeralchirurgischen Eingriffen (u. a. Peritonitis, Abszesse, Fisteln, Insuffizienzen)
  - Narbenhernien
  - Der diabetische Fuß
- Sehen und periphere Nervenverletzungen der oberen Extremitäten
  - Zur Problematik der DRG's (Diagnosis Related Groups)

Parallel zur Tagung findet die Weiterbildung für chirurgisch tätige Schwestern und Pfleger am 11. Mai 2001 von 9.00 bis 13.00 Uhr im Tagungszentrum statt.

Anmeldung und Information:

Chirurgische Klinik der Thüringen-Klinik «Georgius Agricola» gGmbH,
Sekretariat Prof. Dr. Rupprecht, Rainweg 68, 07318 Saalfeld, Tel: +49 36 71 54 13 00, Fax: +49 36 71 54 12 99