

Redaktion

P.K. Plinkert, Heidelberg

K.J. Lorenz · T. Ehrhart · L. Grieser · H. Maier

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie,
 Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Koinzidenz von Stimmfistelerweiterungen und supraösophagealem Reflux nach stimmprothetischer Versorgung bei Laryngektomie

Die Verwendung von Stimmprothesen gilt als Goldstandard der Stimmrehabilitation nach totaler Laryngektomie. Unabhängig vom Typ der Stimmprothese liegen die Erfolgsraten bei 85–95% [2, 6, 12, 20]. Das Verfahren zeichnet sich durch eine unkomplizierte und schnell durchführbare operative Technik, eine einfache Stimm-anbahnung und eine niedrige Komplikationsrate aus. Schwerwiegende lebensbedrohliche Komplikationen, wie z. B. Ösophagusperforation mit Mediastinitis, Weichteilabszesse oder Verletzungen der Wirbelsäule, sind äußerst selten [1, 4].

Geringfügige lokale Komplikationen kommen häufiger vor: Dazu gehören eine Biofilmbesiedlung der Stimmprothese mit nachfolgender Fehlfunktion, Spasmen oder Stenosen im krikopharyngealen Segment mit nachfolgender Einschränkung der Schluckfähigkeit, Granulationen im Bereich der tracheoösophagealen Fistel sowie eine periprothetische Leckage durch Erweiterung der tracheoösophagealen Fistel mit nachfolgender Aspirationssymptomatik [6, 9, 12, 17, 19, 20, 25]. Insbesondere die periprothetische Leckage mit der Aspiration von Speichel und Nahrungsbestandteilen stellt eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten dar.

Stimmshunterweiterung

Eine geringgradige Fistelerweiterung kann im Laufe der Zeit bei etwa 25–30% aller mittels Stimmprothese reha-

bilitierten Patienten beobachtet werden. Eine massive Fistelerweiterung, die eine orale Ernährung unmöglich macht, findet sich lediglich bei 5–8% aller mit Stimmprothesen versorgten Patienten [4, 6, 8, 9, 12, 17, 19, 25]. Prinzipiell können 2 Typen der Fistelerweiterung unterschieden werden:

Zum einen gibt es die dilatativ-atrophe Fistel, bei der eine Atrophie des gesamten Paries membranaceus mit Muskulatur, Bindegewebe und Schleimhaut vorliegt. Diese Form der Fistelerweiterung tritt häufig erst Jahre nach der Prothesenerstanlage auf. Bemerkenswert sind die nur geringe Tendenz dieser Fistel zur Schrumpfung und die schwere Therapierbarkeit.

Zum anderen gibt es den infiziert nekrotischen Typ, bei dem es durch lokale Infektionen, Drucknekrosen bei zu kurzer Prothese oder bei einer mechanischen Reizung durch die Prothese zu einer Schwellung des Gewebes im Bereich der Stimmfistel kommt. Somit wird Druck durch die Prothesenflansche auf die Schleimhaut ausgeübt, was letztendlich zu einer Nekrose im Bereich der Fistel führt. Die Fistelerweiterungen aufgrund des infiziert nekrotischen Typs zeigen häufig große Durchmesser, sie sind aber unter antiinflammatorischer und antibiotischer Behandlung gut therapierbar [12]. [BR]Stimmshunterweiterungen kommen bei etwa 25–30% aller Patienten vor.

Diskrete Fistelerweiterungen können durch relativ einfache, wenig invasive Maßnahmen erfolgreich behandelt werden. Übermäßige, therapierefraktäre Er-

weiterungen der Stimmfisteln erfordern jedoch umfangreiche Maßnahmen bis hin zum Ösophagushochzug oder dem Einsatz von mikroanastomosierten Interponaten [6, 8, 17, 19].

Genese

Die der Fistelerweiterung zugrunde liegenden Ursachen sind bis dato nicht völlig geklärt. Neben der individuellen Prädisposition werden u. a. eine postradiogene Gefäßrarifizierung, Gewebsirritationen durch Mikrobewegungen der Stimmprothese, Traumatisierung beim Prothesenwechsel, Diabetes mellitus, Hypertonie sowie ein pathologischer gastroösophagealer Reflux als mögliche Risikofaktoren diskutiert [3, 10, 12, 13, 14, 15, 19, 27].

Bei 2 unserer Patienten war zu beobachten, dass ein zunächst mehrfacher frustraner Verschluss einer deutlich erweiterten tracheoösophagealen Stimmfistel mittels Muskellappen erst nach gleichzeitiger aggressiver Therapie der synchron vorhandenen Refluxerkrankung gelang. Daher führten wir eine prospektive Studie zur Evaluierung des Zusammenhangs zwischen dem Problem der periprothetischen Leckage und der Inzidenz eines klinisch manifestierbaren Refluxes durch. In der vorliegenden Arbeit wurde unter Studienbedingungen untersucht, ob bei Patienten, die eine übermäßige Erweiterung der tracheoösophagealen Stimmfistel aufweisen, häufiger supraösophageale Reflux auftreten.

K.J. Lorenz · T. Ehrhart · L. Grieser · H. Maier

Koinzidenz von Stimmfistelerweiterungen und supraösophagealem Reflux nach stimmprothetischer Versorgung bei Laryngektomie

Zusammenfassung

Ziel. Prospektiv wurde untersucht, ob bei Patienten, die eine rezidivierende periprothetische Leckage bzw. eine übermäßige Erweiterung im Bereich der Stimmfistel nach Laryngektomie aufweisen, eine erhöhte Refluxinzidenz besteht.

Patienten und Methoden. Bei den 48 Patienten (Gruppe A: 16 Patienten mit Leckagen, Gruppe B: 32 Patienten ohne Leckage) wurde mittels 2-Kanal-24-h-pH-Metrie die Refluxerkrankung objektiviert. Bestimmt wurden die Anzahl der supraösophagealen Refluxereignisse, der Reflux-Area-Index (RAI) sowie der DeMeester-Score; außerdem das relative Risiko (RR) für Stimmfistelerweiterungen bei Reflux sowie bei Strahlentherapie.

Ergebnisse. In Gruppe A wiesen 100% der Patienten pathologische Refluxereignisse auf: im Mittel 414,8-mal, RAI 419,5 ($\pm 212,45$), DeMeester-Score 104,4 ($\pm 21,3$). In Gruppe B fanden sich solche Ereignisse bei nur 50% der Patienten: im Mittel 11,8-mal, RAI 146,9

($\pm 40,4$), DeMeester-Score 42,9 ($\pm 11,8$). Die Werte in der Gruppe A waren für alle Refluxparameter signifikant größer als in Gruppe B. Das RR für das Auftreten von Stimmfistelerweiterungen ist bei vorhandenem Reflux um das 1,8- bis 2,3-fache erhöht. Durch eine postoperative Strahlentherapie wurde das Risiko für Stimmfistelerweiterungen nicht erhöht (RR: 0,75–0,93).

Schlussfolgerung. Bei Patienten mit rezidivierender periprothetischer Leckage im Bereich des Stimmshunts finden sich signifikant häufiger supraösophageale Refluxereignisse. Da die Probleme im Bereich des Stimmshunts möglicherweise dadurch verursacht werden, empfiehlt sich die prophylaktische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren.

Schlüsselwörter

Stimmprothesen · Stimmfistelprobleme · Periprothetische Leckage · Supraösophagealer Reflux · pH-Metrie

Coincidence of fistula enlargement and supra-oesophageal reflux in patients after laryngectomy and prosthetic voice restoration

Abstract

Introduction. In a prospective study on patients who developed recurrent periprothetic leakage in the region of the fistula after laryngectomy and prosthetic voice restoration, we investigated whether there was an increased incidence of supra-oesophageal reflux.

Patients and methods. A total of 48 patients included 16 patients with recurrent periprothetic leakage (group A) and 32 patients without periprothetic leakage (group B). The presence of reflux was objectively assessed using 24-hour dual-probe pH monitoring. The number of supra-oesophageal reflux events, the reflux area index (RAI) and the DeMeester score were determined as well as the relative risk of fistula enlargement in relation to the presence of reflux and postoperative radiotherapy.

Results. In group A pathological reflux events were detected in 100% of the cases. The mean number of supra-oesophageal reflux episodes was 414.8, the RAI was 419.5 (± 212.45) and the DeMeester score was 104.4 (± 21.3).

Conclusions. A significantly higher number of supra-oesophageal reflux episodes occurred in patients with recurrent periprothetic leakage in the region of the fistula. As reflux events may cause problems in the region of the fistula, prophylactic treatment with proton pump inhibitors is recommended.

Keywords

Voice prosthesis · Fistula problems · Periprothetic leakage · Supra-oesophageal reflux · pH monitoring

Tab. 1 Charakteristik der 48 in die Studie aufgenommenen Patienten

Patientencharakteristik	
Geschlecht	
Männlich	43 Patienten
Weiblich	5 Patienten
Alter	
Mittelwert	61,9 ($\pm 8,8$) Jahre
Verteilung	40–81 Jahre
Follow-up-Zeitraum nach Laryngektomie	
Median	57,1 (41, 3) Monate
Verteilung	2–8,9 Jahre
Strahlentherapie	
Postoperative Strahlentherapie	34 Patienten
Keine Strahlentherapie	14 Patienten
Ausgeprägte periprothetische Leckage	
Ja	16 Patienten
Nein	32 Patienten

Patienten und Methodik

Patienten

Im Zeitraum von März 2006 bis November 2007 wurden 48 von 110 laryngektomierten Patienten (5 Frauen, 43 Männer) aus dem Patientengut unserer HNO-Klinik nach eingehender Aufklärung und Unterzeichnung einer Einverständniserklärung in eine von der Ethikkommission der Universität Ulm positiv bewertete Studie (06/2006) zufällig einbezogen.

Das Durchschnittsalter der ausnahmslos am Bundeswehrkrankenhaus Ulm laryngektomierten Patienten betrug 62 ($\pm 8,8$) Jahre (Reichweite 40–80 Jahre). Das mittlere Zeitintervall zwischen Laryngektomie und Aufnahme in die Studie lag bei 57 (± 42) Monaten. Eine postoperative Strahlentherapie wurde bei 34 von 48 Patienten (70,8%) durchgeführt. Keiner der Patienten wurde vor der Laryngektomie bestrahlt (■ **Tab. 1**). Alle Patienten waren im Rahmen des Primäreingriffs mit einer Provox®-1-Prothese versorgt worden. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns verwendeten 46 Patienten eine Provox®-2-Prothese und 2 Patienten eine Provox-Active®-Prothese.

Stimmfistelprobleme

16 von 48 Patienten (33,3%) klagten über Probleme mit der tracheoösophagealen Stimmfistel. Sie waren vor Studienbeginn

Hier steht eine Anzeige.



wiederholt wegen einer rezidivierenden periprothetischen Leckage, einer übermäßigen Fistelweitung oder einer Atrophie des Paries membranaceus behandelt worden. Zusammengefasst wurden in dieser Gruppe (Gruppe A) jene Patienten, bei denen eine Erweiterung der Stimmfistel über 15 mm Durchmesser vorlag, sowie Patienten, die im Beobachtungszeitraum mehr als 3-mal frustriert wegen einer periprothetischen Leckage bei Atrophie des Paries membranaceus behandelt worden waren.

Refluxproblematik

Um einen Anhalt zu bekommen, ob bei Patienten, die in der pH-Metrie objektivierte pathologische Refluxereignisse zeigen, tatsächlich ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer übermäßigen periprothetischen Leckage oder Fistelerweiterung besteht, wurden anhand der pH-Metrie-Ergebnisse die Patienten ohne pathologische Refluxzeichen (n=16) mit den Patienten verglichen, deren pH-Metrie-Ergebnis pathologisch ausfiel (n=32).

Strahlentherapie

Da das Patientenkollektiv hinsichtlich der postoperativen Bestrahlungssituation heterogen war, erfolgte außerdem eine Unterteilung in bestrahlte (n=34) und nicht-bestrahlte Patienten (n=14). Anhand dieser beiden Gruppen wurde das relative Risiko für das Auftreten von Stimmfistelerweiterungen in Abhängigkeit von einer postoperativen Bestrahlung berechnet.

Methoden

Nach erfolgter umfangreicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung (Zeitpunkt T₁) erfolgte zunächst eine Fotodokumentation und Vermessung des Fisteldurchmessers.

24-h-pH-Metrie

Zur Objektivierung des Refluxgeschehens wurde bei allen Patienten eine 24-h-pH-Metrie unter Einsatz des Geräts Digitrapper® (Fa. Medtronic Xomed, Jacksonville/FL, USA) durchgeführt. Verwendet wurden Messsonden mit 2 Messpunkten in 10 cm Abstand (Versatil®, Fa. Promedia, Siegen). Initial wurde der Patient in der Handhabung des Messgerätes geschult.

Die Platzierung der Messsonde erfolgte transnasal in Oberflächenanästhesie. Die Sonden wurden dabei soweit vorgeschoben, bis ein pH-Umschlag beider Messpunkte auf dem Display des Digitrapper® abgelesen werden konnte. Danach wurde die Sonde zurückgezogen, bis beide Messpunkte einen pH-Wert von >7 registrierten. Eine manometrische Überprüfung des unteren Messensors erfolgte nicht. Zusätzlich wurde vor Messbeginn eine transnasale flexible Endoskopie durchgeführt um sicherzustellen, dass der obere, schwarz markierte Messsensor auf Höhe der tracheoösophagealen Fistel lokalisiert war. Die pH-Werte wurden in Intervallen von 4 s über einen Zeitraum von 24 h registriert.

Die Zeitintervalle, in denen Nahrung aufgenommen oder in denen eine liegende Position eingenommen wurde, registrierte der Patient sowohl durch Betätigen entsprechender Eingabetasten am Messgerät als auch durch handschriftliche Eintragungen in ein Protokollformular. Die Aufzeichnung und Auswertung der Messwerte erfolgte mit Hilfe der Software PolgramNet® (Fa. Medtronic Xomed, Jacksonville/FL, USA). Erfasst wurden dabei die Anzahl der Refluxereignisse mit einem Abfall des pH-Werts unter 4 im distalen Ösophagus, die Anzahl der Refluxereignisse mit einem Abfall des pH-Werts unter 4 im Bereich des proximalen Messensors auf Höhe der tracheoösophagealen Fistel, die Dauer der Refluxereignisse, die kumulierte Refluxdauer, der Reflux-Area-Index (RAI 4) für einen pH-Wert <4 und der DeMeester-Score.

Der RAI 4 wurde zur Quantifizierung von Refluxen im Bereich des oberen Ösophagusspinkters im Zusammenhang mit laryngopharyngealen Refluxerkrankungen entwickelt. Da Refluxereignisse in diesem Bereich – sowohl hinsichtlich der Episodendauer als auch der Anzahl – geringer als im distalen Ösophagus ausfallen, gelten die üblichen Refluxparameter und Scores für diesen Bereich als nur bedingt aussagekräftig.

Der RAI 4 beschreibt den Quotienten aus der Refluxfläche unter einem pH-Wert von 4 im entsprechenden Zeitintervall der pH-Kurve sowie der Dauer des betreffenden Zeitintervalls. Er berücksichtigt damit sowohl die absolu-

te Anzahl von proximalen Refluxereignissen als auch die Dauer der pH-Abfälle und das Ausmaß des pH-Abfalls. Ein supraösophagealer Reflux gilt bei Werten >6,3 als wahrscheinlich. Ein weiterer Vorteil dieses Index, der von der verwendeten Software automatisch errechnet wird, liegt darin, dass alle Artefakte, die Phasen der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme sowie ein postprandialer Zeitraum von 3 min von der Analyse ausgeschlossen werden, sodass ein Wert für die tatsächlichen Refluxereignisse ermittelt wird. Zusätzlich wurden die Messprotokolle nochmals „per Hand“ überprüft, um einen Ausschluss aller Pseudorefluxe im Bereich des oberen Messpunkts zu gewährleisten. Hierbei wurden im Bereich des proximalen Messpunkts nur jene pH-Wert-Abfälle <4 als Refluxepisoden gewertet, die klar mit einem distalen pH-Abfall einhergingen.

➤ Ein supraösophagealer Reflux gilt bei RAI-Werten >6,3 als wahrscheinlich

Der DeMeester-Score wird für die gesamte Aufzeichnungszeit der 24-h-pH-Metrie, basierend auf den Refluxepisoden mit einem pH-Wert unter 4, berechnet. Er berücksichtigt die Anzahl der Säurerefluxe, die Anzahl der Refluxepisoden >5 min, die längste Refluxepisode, die Gesamtzeit mit einem pH-Wert <4 sowie die Zeiten in liegender und aufrechter Position mit einem pH-Wert <4. Die Beurteilung des DeMeester-Scores in dieser Arbeit muss allerdings kritisch beurteilt werden, da die Lage des unteren Messpunkts (Lage knapp oberhalb des unteren Ösophagusspinkters) anhand des pH-Wert-Umschlags und nicht manometrisch überprüft wurde.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Excel®-Softwarepaket (Fa. Microsoft, Redmont/WA, USA) und dem Statistikprogramm InStat® 3.05 (Fa. Graphpad Software, San Diego/CA, USA).

Der Vergleich der beiden Patientengruppen (Gruppe A: übermäßige Erweiterung der Stimmfistel; Gruppe B: keine Stimmfistelerweiterung) erfolgte bei feh-

Tab. 2 Vergleich der Ergebnisse der 24-h-pH-Metrie bei 16 Patienten mit Stimmfistelerweiterung bzw. rezidivierender Leckage mit 32 Patienten ohne Leckageprobleme

	RAI <4 auf Höhe der TÖF (pH × min/h)	Refluxereignisse proximal auf Höhe der TÖF (Anzahl)	Refluxereignisse distal unterer Ösophagussphinkter (Anzahl)	Refluxereignisse >5 min auf Höhe der TÖF (Anzahl)	Dauer des längsten Refluxes auf Höhe der TÖF (min)	Kumulierte Dauer der Refluxepisoden mit pH<4 auf Höhe der TÖF (min)	DMS
Patienten mit TÖF-Problematik (n=16)							
Mittelwert	419,5	202,8	290,5	4,3	27,6	152,9	104,4
Standardabweichung	112,5	44,0	58,6	1,0	11,3	57,0	21,3
Median	237,4	130	191	3	10	79	104,7
Patienten ohne TÖF-Problematik (n=32)							
Mittelwert	146,9	70,8	124,6	1,7	10,6	55,6	42,9
Standardabweichung	40,4	13,2	21,4	0,4	2,2	13,9	11,8
Median	51,6	51	101	1	6	26	18,2
Signifikanz	0,0014	0,002	0,004	0,019	n. s.	n. s.	0,002

RAI Reflux-Area-Index mit pH<4, TÖF tracheoösophageale Fistel, DMS DeMeester-Score, n. s. nicht signifikant; Berechnung der Signifikanz mit Mann-Whitney-Test.

lender Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-Test. Für die Anwendung des Testverfahrens wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 5\%$ akzeptiert.

Um zu beurteilen, ob ein manifester Reflux das Auftreten einer Erweiterung der Stimmfistel begünstigt, wurden die Patienten in eine Gruppe mit objektivierbarem Reflux ($n=32$) und eine Gruppe ohne Reflux ($n=16$) eingeteilt. In den Patientengruppen mit und ohne pathologischen Reflux erfolgte die Ermittlung der „Risiken“ von Stimmfistelkomplikationen und die Berechnung des „relativen Risikos“. Das relative Risiko ist das Verhältnis der Risiken in beiden Patientengruppen und beschreibt das Risiko für das Auftreten einer Fistelkomplikation in Gegenwart eines pathologischen Refluxes. Ebenso erfolgte die Einteilung in eine Gruppe nicht-bestrahlter Patienten ($n=14$) sowie eine Gruppe von Patienten mit postoperativer Bestrahlung ($n=34$) zur Ermittlung des relativen Risikos einer Bestrahlung auf die Ausbildung von Fistelkomplikationen.

Die Berechnung des relativen Risikos und der 95%-Konfidenzintervalle sowie der Signifikanz erfolgte mittel eines 4-Felder-Tests und des χ^2 -Tests.

Ergebnisse

Die objektivierbaren Refluxparameter aus der 24-h-pH-Metrie sind in **Tab. 2** dargestellt.

In der Patientengruppe A, die eine ausgeprägte Erweiterung der tracheoösophagealen Stimmfistel oder eine rezidi-

vierende Leckage bei Atrophie des Paries membranaceus zeigten, betrug der Wert für den DeMeester-Score 104,4 ($\pm 21,3$), während er im Kollektiv ohne Fistelprobleme (Gruppe B) bei 42,9 ($\pm 11,8$) lag ($p=0,002$).

Im Bereich des proximalen Messpunkts (supraösophagealer Reflux) wurden im Mittel 202,8 ($\pm 44,0$) Refluxereignisse in der Gruppe A und 70,8 ($\pm 13,2$) Refluxereignisse in der Gruppe B ($p=0,002$) gemessen.

Die Häufigkeit von Refluxereignissen mit einer Dauer von mehr als 5 min lag im Mittel bei 4,35 ($\pm 1,02$) in Gruppe A und bei 1,74 ($\pm 0,42$) in Gruppe B ($p=0,019$).

Der RAI 4 lag bei den Patienten mit Fistelerweiterung im Mittel bei 419,5 ($\pm 112,5$) im Vergleich zu einem RAI-Wert von 146,9 ($\pm 40,4$) in der Gruppe ohne Fistelerweiterung ($p=0,014$).

Der mittlere Gesamtzeitraum mit einer Exposition der Ösophagusschleimhaut gegenüber einem pH-Wert <4 betrug in Gruppe A 152,9 ($\pm 57,0$) und 55,3 ($\pm 13,9$) in Gruppe B (nicht signifikant).

Insgesamt zeigten die Patienten mit einer Erweiterung der Stimmfistel in den objektivierbaren Refluxparametern der 24-h-pH-Metrie signifikant höhere Werte im Vergleich zu den Patienten ohne Fistelerweiterung.

Wurden die Patienten unter dem Aspekt eines vorhandenen pathologischen Refluxes betrachtet, konnten bei den Patienten mit objektivierbarer Refluxerkrankung deutlich häufiger Komplikationen im Bereich der tracheoösopha-

gealen Stimmfistel beobachtet werden. Hierbei handelte es sich v. a. um eine periprothetische Leckage sowie eine ausgeprägte Erweiterung des Stimmfisteldurchmessers. Das relative Risiko für das Auftreten von Granulationen lag bei 1,2 (50 vs. 35%, $p=$ nicht signifikant), während für eine periprothetische Leckage (65 vs. 6%, $p=0,003$) bzw. eine übermäßige Stimmfistelerweiterung (47 vs. 6%, $p=0,012$) ein relatives Risiko von 2,3 bzw. 1,8 berechnet wurde (**Tab. 3**).

Wurde das relative Risiko für das Auftreten von Fistelkomplikationen mit der postoperativen Strahlentherapie korreliert, ergab sich für keine der untersuchten Stimmfistelproblematiken ein erhöhtes Risiko. Granulation im Bereich der Stimmfistel fanden sich bei bestrahlten Patienten in 41% der Fälle, bei nicht-bestrahlten Patienten in 50% der Fälle ($RR=0,9$; $p=0,81$), auch das Risiko für das Auftreten einer periprothetischen Leckage (44 vs. 50%, $p=0,96$) bzw. einer übermäßigen Stimmfistelerweiterung (24 vs. 42%, $p=0,322$) war durch die Strahlentherapie nicht erhöht ($RR=0,933$ bzw. 0,75; **Tab. 4**).

In der Gruppe A fand sich auch kein gehäuftes Auftreten eines Diabetes oder einer Hypertonie.

Die Wechselfrequenz und somit die durchschnittliche Lebensdauer der Stimmprothesen wird durch einen vorhandenen Reflux und die damit verbundenen Fistelprobleme beeinflusst. So lag bei Patienten mit pathologischem Reflux die Wechselfrequenz durchschnittlich bei

Tab. 3 Einfluss eines manifesten supraösophagealen Refluxes auf das Risiko zur Ausbildung von Stimmfistelproblemen

	Reflux (n=32) Anzahl n (Anteil in %)	Kein Reflux (n=16) Anzahl n (Anteil in %)	Signifikanz (p-Wert)	RR	95%-Konfidenzintervall
Granulation	16 (50)	5 (35)	0,6086	1,2	0,7943–1,758
Leckage (<3-mal)	21 (65)	1 (6)	0,0003	2,3	1,427–3,567
Fistelerweiterung	15 (47)	1 (6)	0,0128	1,8	1,244–2,502

Leckage Periprothetische Leckageereignisse mit einer Frequenz von weniger als 3 Ereignissen im Beobachtungszeitraum. **Fistelerweiterung** Erweiterung des Stimmhunts über 1,5 cm oder mehr als 3 Ereignisse einer periprothetischen Leckage im Beobachtungszeitraum; **RR** relatives Risiko; **Signifikanz** χ^2 -Test. Die Tabelle zeigt den Vergleich der Häufigkeit und des RR von Problemen im Bereich des Stimmhunts in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines supraösophagealen Refluxes bei 16 Patienten, die in der 24-h-pH-Metrie keine pathologischen Refluxwerte zeigten, und 32 Patienten mit pH-metrisch nachgewiesenem Reflux.

Tab. 4 Einfluss einer postoperativen Bestrahlung auf das Risiko zur Ausbildung von Stimmfistelproblemen

	Radiatio (n=34) Anzahl n (Anteil in %)	Keine Radiatio (n=14) Anzahl n (Anteil in %)	Signifikanz (p-Wert)	RR	95%-Konfidenzintervall
Granulation	14 (41)	7 (50)	0,8103	0,9	0,6180–1,311
Leckage (<3-mal)	15 (44)	7 (50)	0,9576	0,93	0,6453–1,349
Fistelerweiterung	8 (24)	6 (42)	0,3223	0,75	0,4575–1,220

Leckage Periprothetische Leckageereignisse mit einer Frequenz von weniger als 3 Ereignissen im Beobachtungszeitraum. **Fistelerweiterung** Erweiterung des Stimmhunts über 1,5 cm oder mehr als 3 Ereignisse einer periprothetischen Leckage im Beobachtungszeitraum; **RR** relatives Risiko, **Signifikanz** χ^2 -Test. Die Tabelle zeigt den Vergleich der Häufigkeit des Auftretens und des RR von Stimmfistelproblemen in Abhängigkeit von einer im Rahmen der Tumorthherapie durchgeführten postoperativen Strahlentherapie.

Tab. 5 Wechselfrequenz der Stimmprothesen in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Refluxerkrankung

	Wechselfrequenz der Provo- prothesen (n/Jahr)	Durchschnittliche Prothesen- lebensdauer (Tage)
Patienten mit Reflux (n=30)	3,6	99,1 ($\pm 34,0$); Median: 102
Patienten ohne Reflux (n=16)	1,4	254,9 ($\pm 79,7$); Median: 254
	p<0,001	

Berücksichtigt wurden nur Patienten, die mit einer Provox®-2-Stimmprothese versorgt waren.

3,6/Jahr im Vergleich zu 1,4/Jahr bei Patienten ohne relevanten Reflux (durchschnittliche Lebensdauer der Prothesen bei Patienten mit Reflux 99,1 (± 34) Tage, bei Patienten ohne Reflux 254,9 ($\pm 79,7$) Tage (p<0,001; ■ **Tab. 5**).

Diskussion

Die Verwendung von Shuntventilen bei Anlage einer tracheoösophagealen Fistel zur stimmprothetischen Rehabilitation hat sich in den letzten 20 Jahren als die Therapie der Wahl nach totaler Laryngektomie durchgesetzt. Dieses Verfahren zeichnet sich durch einen geringen chirurgischen Aufwand ohne wesentliche Verlängerung der Operationszeit bei geringer Komplikationsrate sowie durch einen ausgezeichneten Rehabilitationserfolg mit einer bis zu 90%igen Erfolgsquote aus [2, 20]. Der Nachteil des erhöhten Nachsorgeaufwands für die regelmäßig notwendigen Prothesenwechsel wird durch den raschen Erwerb der

Ersatzstimme und die schnelle soziale Reintegration ausgeglichen.

Leckage

Ernsthafte, durch die Prothese oder die Operation bedingte Komplikationen sind äußerst selten [1, 4, 17, 20]. Geringgradige Komplikationen wie Prothesendefekte, Verborkungen und Candidabesiedlungen lassen sich zumeist ohne größeren Aufwand beherrschen. Die periprothetische Leckage, bei einer nur geringgradigen Fistelweitung, stellt die häufigste relevante Komplikation bei laryngektomierten und stimmprothetisch versorgten Patienten dar. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 6–39% angegeben [6, 9, 12, 13, 17, 19, 20, 25]. Bei unserem Patientengut fand sich eine periprothetische Leckage unterschiedlichen Schweregrades in 33% der Fälle (16 Patienten). Bei 7 von 48 Patienten fand sich eine periprothetische Leckage mit einem Fisteldurchmesser von mehr als 15 mm. Die 9

weiteren Patienten zeigten eine Leckage geringeren Ausmaßes, die jedoch mehr als 3 Interventionen (Augmentation, Tabaksbeutelnaht, Schrumpfung) notwendig gemacht hatte.

Shunterweiterung

Systemische Risikofaktoren

Als mögliche Ursachen der Fistelerweiterung werden lokale Entzündungsreaktionen im Bereich der Stimmfistel mit Granulationsbildung sowie eine Atrophie im Bereich des Paries membranaeus diskutiert. Als Risikofaktoren werden neben einer Hypertonie, einem Diabetes mellitus und einer postoperativen Strahlentherapie Traumen im Rahmen der Stimmprothesenwechsel sowie ein pathologischer gastroösophagealer und/oder supraösophagealer Reflux in der Literatur angeführt [3, 4, 6, 15, 21].

➤ Es bestand kein Hinweis für Diabetes, Hypertonus oder Strahlentherapie als Ursache der Stimmfistelerweiterung

In der vorliegenden Studie ergab sich kein Hinweis dafür, dass ein Diabetes, ein Hypertonus oder eine postoperative Strahlentherapie das Risiko für eine Fistelweitung mit periprothetischer Leckage signifikant beeinflussen.

Lokale Einflüsse

Anders verhält es sich mit dem supraösophagealen Reflux. Frühere Studien unserer Arbeitsgruppe, aber auch die Ergebnisse anderer Untersuchungen konnten bereits zeigen, dass bei Patienten, die an einem Kehlkopfkarzinom erkrankt waren, gehäuft ein pathologischer Reflux besteht [3, 16, 18, 21, 22]. Das Auftreten von Wundheilungsstörungen im oberen Aerodigestivtrakt sowie eine erhöhte Rate pharyngokutaner Fisteln im Zusammenhang mit einer Refluxerkrankung wurden in der Literatur bereits mehrfach beschrieben [7, 26]. Ein Zusammenhang zwischen einer periprothetischen Leckage bzw. einer Erweiterung des Stimmshunts in Zusammenhang mit Reflux wurde in der Literatur bis dato allerdings nur vereinzelt erwähnt [16]. Jedoch finden sich Hinweise auf eine verstärkte Granulationsneigung mit Versagen des Stimmshunts sowie auf eine verstärkte Ausbildung von krikopharyngealen Stenosen/Spasmen in Zusammenhang mit einem supraösophagealen Reflux [21].

Für die schädigende Wirkung von Magensaft im Bereich des Ösophagus gibt es ausreichend Belege. Die Schädigungen können hierbei von Erosionen über die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus bis hin zum Adenokarzinom reichen. Während im Bereich der Speiseröhre aufgrund der Schleimhautmorphologie eine natürliche Barriere gegenüber physiologischen Refluxereignissen besteht, ist die Schleimhaut im Pharynx und Trachea überhaupt nicht gegenüber einer Säureexposition geschützt. Selbst geringgradige Expositionen können zu massiven Schädigungen führen [5, 11, 29]. Außerdem liegen bei Tumorpatienten, insbesondere nach postoperativer Strahlentherapie, eine verminderte Clearance des Ösophagus sowie eine Störung der Bikarbonat-Säurepufferung bei strahlengeschädigten Speicheldrüsen vor [3]. Daher können schon geringe Säuremengen aufgrund der verlängerten Expositionszeit starke Schäden verursachen.

Als schädigende Faktoren werden neben dem niedrigen pH-Wert auch die Einwirkung von Pepsin, Pankreasenzymen und Gallensäuren [30] diskutiert. Die Wirkung proteolytischer Enzyme im Magensekret vermag über Stunden anzu-

halten. Sie kann insbesondere im Gefolge von lokalen Traumen, wie sie z. B. beim Reinigen der Prothese oder im Rahmen eines Prothesenwechsels entstehen können, Gewebeläsionen oder eine verzögerte Wundheilung verursachen [7].

In der Literatur gelten mehr als 6–10 Refluxereignisse in 24 h als der Grenzwert, ab welchem eine Schädigung der Schleimhaut des Pharynx auftritt [24]. Arbeiten zum extraösophagealen und laryngopharyngealen Reflux zeigen, dass hier bereits wenige Refluxereignisse zu massiven Schädigungen führen können [3, 11, 21, 28].

Alle Patienten mit Stimmfistelerweiterung zeigten eine hochpathologische Refluxdiagnostik

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass sowohl der RAI, die Anzahl der Refluxereignisse im Bereich der Stimmfistel als auch der DeMeester-Score bei Patienten mit einer Erweiterung des Stimmshunts signifikant erhöht waren.

Dies wird insbesondere bei Betrachtung des derzeit sensitivsten Parameters für die Analyse ösophagealer und extraösophagealer Refluxereignisse, nämlich des RAI 4, offensichtlich. Der Normalwert für diesen Parameter wird in der Literatur mit 6,3 angegeben [23, 24, 27, 28]. Bei den Patienten ohne rezidivierende Komplikationen im Bereich der ösophago-trachealen Fistel war dieser Wert um mehr als das 10-fache, bei den Patienten mit rezidivierenden Fistelproblemen um mehr als das 40-fache erhöht. Der RAI 4 berücksichtigt allerdings nur Refluxepisoden mit einem pH-Abfall unter 4, aktuelle Studien zeigen jedoch, dass Pepsin, einer der aggressivsten Bestandteile des Magensaftes, bis zu einem pH-Wert von 7 aktiv sein kann. Aus diesem Grund wird zunehmend ein weiterer Refluxindex für einen pH-Wert <5 (RAI 5) propagiert [24]. Da wir für die vorliegende Studie eine Vergleichbarkeit mit der vorhandenen Literatur gewährleisten wollen, verwendeten wir den etablierten RAI-Score, für weitere Arbeiten sollte jedoch zusätzlich der RAI 5 berücksichtigt werden.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Ebenfalls eindruckliche Ergebnisse konnten auch für die absolute Anzahl an supraösophagealen Refluxereignissen, die um das 3-fache bei Patienten mit Stimmfistelerweiterung erhöht waren, sowie den DeMeester-Score, der um etwa das 2,5-fache erhöht war, gezeigt werden. Allerdings muss das Ergebnis für den DeMeester-Score kritisch gewertet werden, da die Lage des unteren Messpunkts nur anhand des pH-Umschlags und nicht manometrisch verifiziert wurde.

Das Ausmaß der Belastung der Ösophagusschleimhaut gegenüber saurem Magensekret wird auch durch die mittlere Expositionszeit gegenüber einem pH-Wert unter 4 reflektiert. Sie lag bei Patienten mit Fistelproblemen annähernd um den Faktor 3 höher als bei Patienten ohne relevante Fistelprobleme.

Granulation

Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen im Bereich der tracheoösophagealen Stimmfistel und einem supraösophagealen Reflux wurde auch von Pantani et al. gezeigt. Er beschreibt eine direkte Korrelation zwischen einem vermehrten Auftreten von Granulationsgewebe im Bereich der Stimmfistel bei Patienten, bei denen durch 24-h-pH-Metrie oder transnasale Ösophagoskopie eine Refluxerkrankung nachgewiesen werden konnte. Unter konsequenter Antirefluxtherapie konnte bei 78% dieser Patienten ein kompletter Rückgang des Granulationsgewebes beobachtet werden [21].

Auswirkungen des supraösophagealen Refluxes

Aufgrund der deutlichen Korrelation dem Auftreten einer Stimmfistelerweiterung und hochpathologischen Werten in der 24-h-pH-Metrie führten wir eine Risikoanalyse zum Zusammenhang Refluxerkrankung und Stimmfistelprobleme durch. Hierzu erfolgte die Aufteilung in Patientengruppen mit und ohne nachweisbare Refluxsymptomatik und die Korrelation mit den typischen Stimmfistelproblemen Granulationen, periprothetische Leckage und übermäßige Fistelerweiterung. Hierbei zeigte sich eine Risikoerhöhung für das Auftreten dieser Pro-

bleme um das 1,8- bis 2,3-fache bei vorhandenem Reflux.

Das Risiko für periprothetische Leckage ist bei supraösophagealem Reflux erhöht

Die entsprechende Analyse für eine postoperative Strahlentherapie ergab kein erhöhtes Risiko für Probleme an der Stimmfistel, ein Ergebnis, welches mit den Daten anderer Autoren übereinstimmt [10, 14, 26]. Ein Risiko für Probleme an der Stimmfistel wird jedoch von einigen Arbeitsgruppen bei einer präoperativen Strahlentherapie oder einer sekundären Stimmfistelanlage gesehen [3, 13].

Das erhöhte Risiko für Stimmshuntprobleme bei vorhandenem supraösophagealem Reflux spiegelt sich auch in der Prothesenlebensdauer wider. Die Patienten mit Refluxbeschwerden stellten sich in unserer Ambulanz im Mittel 3,6-mal jährlich zum Prothesenwechsel vor. Patienten ohne Reflux hingegen nur durchschnittlich 1,4-mal im Jahr. Patienten, die mit einer Provox-Activevalve®-Stimmprothese versorgt waren, wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit der vorliegenden Studie erstmals die Bedeutung eines pathologischen supraösophagealen Refluxes für Komplikationen im Bereich der tracheoösophagealen Fistel, v. a. für eine rezidivierende periprothetische Leckage mit Fistelerweiterung, objektiv nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise dafür, dass die Lebensdauer der Stimmprothesen durch ein Refluxgeschehen reduziert wird.

Fazit für die Praxis

Laryngektomierte Patienten zeigen zu einem hohen Prozentsatz einen supraösophagealen Reflux. Insbesondere bei Patienten mit einer Erweiterung des Stimmshunts und konsekutiver Aspirationssymptomatik zeigen sich signifikant höhere Refluxwerte. Aufgrund dieser Erkenntnisse empfiehlt es sich bei laryngektomierten Patienten, die mit einer Stimmprothese versorgt sind, eine pH-Metrie durchzuführen. Bei nachgewiesenem pathologischem Reflux sollte eine

prophylaktische Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) eingeleitet werden. In weiteren Studien sollte der Effekt einer langfristigen PPI-Medikation auf die Inzidenz von Stimmshunterweiterungen überprüft werden.

Korrespondenzadresse

Dr. K.J. Lorenz

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm Oberer Eselsberg 40, 89081 Ulm
kai.lorenz@extern.uni-ulm.de

Interessenkonflikt. Das Projekt wurde im Rahmen einer von Fa. Atos Medical Deutschland und dem Verteidigungsministerium unterstützten Drittmittelstudie durchgeführt.

Literatur

1. Andrews JC, Mickel RA, Hanson DG et al (1987) Major complications following tracheoesophageal puncture for voice rehabilitation. *Laryngoscope* 5:562–567
2. Bien Stanislaw, Rinaldo A, Silver CE et al (2008) History of voice rehabilitation following laryngectomy. *Laryngoscope* 3:453–458
3. Boscolo-Rizzo P, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC (2008) The impact of radiotherapy and GERD on in situ lifetime of indwelling voice prostheses. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 26:791–796. doi:10.1007/s00405-007-0536-1
4. Counter P, Slack L, Athey G, Robson A (2004) Unusual complication of surgical voice restoration. *J Laryngol Otol* 2:148–149
5. Delahunty JE, Cherry J (1968) Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 11:1941–1947. doi:10.1288/00005537-196811000-00008
6. Delank K, Scheuermann K (2008) Praktische Aspekte der prothetischen Stimmrehabilitation nach Laryngektomie. *Laryngorhinootologie* 3:160–166. doi:10.1055/s-2007-995370
7. Elwany S, Nour YA, Magdy EA (2008) Does laryngopharyngeal reflux affect healing and recovery after tonsillectomy? *J Laryngol Otol* 6:603–608
8. Gehrking E, Raap M, Sommer KD (2007) Classification and management of tracheoesophageal and tracheopharyngeal fistulas after laryngectomy. *Laryngoscope* 11:1943–1951. doi:10.1097/MLG.0b013e31813544ce
9. Hilgers FJM, Soolsma J, Ackerstaff AH et al (2008) A thin tracheal silicone washer to solve periprothetische leakage in laryngectomies: direct results and long-term clinical effects. *Laryngoscope* 4:640–645. doi:10.1097/MLG.0b013e31816067d5
10. Izdebski K, Fontanesi J, Ross JC, Hetzler D (1988) The effects of irradiation on alaryngeal voice of totally laryngectomized patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1281–1286
11. Koufman JA (1991) The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 53:1–78

12. Kress P, Schäfer P, Schwerdtfeger F (2006) Die Custom-fit-Prothese. Zur Therapie der periprotetischen Leckage bei Stimmprothesenträgern. *Laryngorhinootologie* 7:496–500. doi:10.1055/s-2006-925081
13. Kummer P, Chahoud M, Schuster M et al (2006) Prothetische Stimmrehabilitation nach Laryngektomie. Komplikationen und Misserfolge nach vorheriger Bestrahlung. *HNO* 4:315–322. doi:10.1007/s00106-005-1259-5
14. LaBruna A, Klatsky I, Huo J, Weiss MH (1995) Tracheoesophageal puncture in irradiated patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 4:279–281
15. Laccourreye O, Menard M, Crevier-Buchman L et al (1997) In situ lifetime, causes for replacement, and complications of the Provox voice prosthesis. *Laryngoscope* 4:527–530. doi:10.1097/00005537-199704000-00018
16. Maier H, Griesinger L, Erhart T, Lorenz KJ (2008) Reflux – ein Risikofaktor für Komplikationen nach chirurgischer Stimmrehabilitation mittels Stimmprothese. 79. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.; Bonn, 30.04.–04.05.2008; gms e-journal (<http://www.egms.de/en/meetings/hnod2008/08hnod298.shtml>)
17. Malik T, Bruce I, Cherry J (2007) Surgical complications of tracheo-oesophageal puncture and speech valves. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2:117–122
18. Marín Garrido C, Fernández Liesa R, Vallès Varela H, Naya Gálvez MJ (2007) Study of laryngopharyngeal reflux using pH-metering in immediate post-op of laryngectomized patients. *Acta Otorrinolaringol Esp* 58:284–289. doi:10.1016/S0001-6519(07)74930-0
19. Neumann A, Schultz-Coulon HJ (2000) Management von Komplikationen nach prothetischer Stimmrehabilitation. *HNO* 7:508–516. doi:10.1007/s001060050607
20. de Op Coul BM, Hilgers FJ, Balm AJ et al (2000) A decade of postlaryngectomy vocal rehabilitation in 318 patients: a single Institution's experience with consistent application of provox indwelling voice prostheses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 11:1320–1328
21. Pattani KM, Morgan M, Nathan CO (2008) Reflux as a cause of tracheoesophageal puncture failure. *Laryngoscope* 119:121–125. doi:10.1002/lary.20052
22. Pfaue D, Lorenz KJ, Maier H (2007) Inzidenz von gastro-ösophagealem und extraösophagealem Reflux bei Patienten mit Larynx/Hypopharynxkarzinomen 78. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.; Bonn, 30.04.–04.05.2008; gms e-journal (<http://www.egms.de/en/meetings/hnod2007/07hnod298.shtml>)
23. Reichel O, Durst F, Rasp G, Berghaus A (2007) Therapiekontrolle bei laryngopharyngealem Reflux durch wiederholte 2-Kanal-pH-Metrie. *HNO* 55:798–803. doi:10.1007/s00106-006-1521-5
24. Reichel O, Issing WJ (2008) Impact of different thresholds for 24-hour dual probe pH monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 122:485–489. doi:10.1017/S0022215107008390
25. Schäfer P, Klotzke N, Schwerdtfeger FP (2001) Prothetische Stimmrehabilitation nach Laryngektomie. Analyse der Verweildauer von 378 Provox-1, Provox-2 und Blom-Singer-Prothesen. *Laryngorhinootologie* 11:677–681. doi:10.1055/s-2001-18276
26. Seikaly H, Park P (1995) Gastroesophageal reflux prophylaxis decreases the incidence of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Laryngoscope* 105:1220–1222. doi:10.1288/00005537-199511000-00015
27. Trudeau MD, Schuller DE, Hall DA (1989) The effects of radiation on tracheoesophageal puncture. A retrospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 9:1116–1117
28. Vandenplas Y, Franckx-Goossens A, Pipeleers-Marichal M et al (1989) Area under pH 4: advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1:34–39. doi:10.1097/00005176-198909010-00007
29. Vincent DA, Garrett JD, Radionoff SL et al (2000) The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice* 2:247–254. doi:10.1016/S0892-1997(00)80033-8
30. Yellon RF, Szeremeta W, Grandis JR et al (1997) Role of subglottic injury, gastric juice, and peptide growth factors in a porcine model. *Int Anesthesiol Clin* 3:115–125

Tabakatlas Deutschland 2009

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

(Hrsg.)

Steinkopff Verlag 2009, Heidelberg

128 S. 125 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-7985-1882-7, 19,95 EUR



Tabakkonsum tötet: Jedes Jahr sterben in Deutschland etwa 110.000 Menschen an den Folgen des Rauchens. Raucher büßen durchschnittlich über 10 Jahre ihrer Lebenserwartung ein. Der Tabak-

atlas Deutschland gibt erstmals einen umfassenden Überblick über Tabakprodukte und ihre Eigenschaften, über die regionalen Unterschiede des Tabakkonsums in Deutschland und die daraus resultierenden regional unterschiedlich hohen Zahlen tabakbedingter Todesfälle, über die Belastungen und Folgen des Passivrauchens, die Kosten des Rauchens sowie wirtschaftliche und gesellschaftliche Aspekte von Tabakanbau und Tabakindustrie. Zusätzlich zeigt er wirksame Maßnahmen zur Verringerung des Tabakkonsums auf, wie sie im WHO-Tabakrahmenabkommen vereinbart wurden. Anschauliche Karten und Graphiken sowie kurze, prägnante Texte gewährleisten einen schnellen Einblick. Der Tabakatlas ist ein übersichtliches Handbuch für politische Entscheidungsträger und Verantwortliche in den Institutionen des Bundes und der Länder, Journalisten und Angehörige aller Gesundheitsberufe.

Richten Sie Ihre Bestellungen bitte an:

Springer Customer Service Center

Kundenservice Zeitschriften

Haberstraße 7

69126 Heidelberg

Tel.: +49 6221-345-4303

Fax: +49 6221-345-4229

E-mail: leserservice@springer.com