



Eine Alternative zur chirurgischen Intervention

Endoskopische Mukosaresektion früher gastrointestinaler Tumoren

R. Jakobs, U. Weickert, J.-F. Riemann

Medizinische Klinik C, Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH
(Direktor: Prof. Dr. J.F. Riemann)

klinikarzt 2005; 34 (1+2): 5–9

Die endoskopische Mukosaresektion ist eine technische Herausforderung für die Beteiligten, den Endoskopiker und den Pathologen. Die Methode ermöglicht die kurative und – im Vergleich zu den chirurgischen Alternativen – wenig invasive Entfernung neoplastischen Gewebes aus dem Gastrointestinaltrakt. Voraussetzungen sind die rechtzeitige Diagnose der frühen Neoplasien, die korrekte Einschätzung der Lokalisation und die konsequente, qualitativ hochwertige Anwendung endoskopischer interventioneller Verfahren.

Diagnostik der frühen Neoplasien

In Japan werden seit Jahrzehnten außerordentliche Anstrengungen unternommen, um die Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts in frühen und damit prognostisch günstigen Stadien zu diagnostizieren. Screening-Programme für Risikogruppen, eine subtile, zeitaufwändige endoskopische Diagnostik unter Einsatz von Färbe- und Vergrößerungstechniken, enge Kontrollmechanismen innerhalb der endoskopischen Befundung und in der Diagnostik gastrointestinaler Neoplasien erfahrene Pathologen ermöglichen eine hohe Detektionsrate früher Neoplasien im Gastrointes-

Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) erlaubt die komplette Abtragung und damit eine Heilung früher Neoplasien des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts. Voraussetzung dafür ist die exakte und rechtzeitige Diagnose der frühen gastrointestinalen Neoplasie, was eine Expertise sowohl des Endoskopikers als auch des Pathologen erfordert. Die endoskopische Mukosaresektion wird in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Neoplasie, der Lokalisation im Gastrointestinaltrakt und der Erfahrung des endoskopierenden Untersuchers in verschiedenen technischen Variationen ausgeführt. In den meisten Studien erreicht die Rate der kompletten Abtragung etwa 80–95%. Prinzipiell ist die endoskopische Mukosaresektion in der Hand des erfahrenen Untersuchers ein sicheres Verfahren mit einer niedrigen Komplikationsrate. Als typische Komplikationen finden sich Blutung, Perforation und seltener Strikturen. Mittlerweile ist das Verfahren eine etablierte Alternative zur chirurgischen Resektion. Verbesserungen der Technik werden in Zukunft die Ausdehnung der Indikationen erlauben.

tinaltrakt. Der Anteil dieser Stadien an den neu diagnostizierten Karzinomen liegt in Japan im Ösophagus bei etwa 10%, erreicht im Magen – in spezialisierten Einrichtungen – mehr als 50% und im Kolon beinahe 20% (6).

In den westlichen Ländern ist die Rate der frühen Neoplasien im Gastrointestinaltrakt deutlich niedriger. Dies liegt zum einen an der geringeren Inzidenz und damit fehlenden Screening-Programmen – insbesondere bei Magenkarzinomen –, zum anderen aber auch an der geringeren Sensibilität der westlichen Untersucher für diese frühen neoplastischen Schleimhautveränderungen. Eine monozentrische Untersuchung belegte, dass ein japanischer Experte in Großbritannien eine ähnlich hohe Rate früher Neoplasien im Ko-

lon diagnostizieren konnte wie in seinem eigenen Heimatland (6).

Die Weiterentwicklung der hochauflösenden Videoendoskope, insbesondere auch die Zoomtechniken, die eine bis zu 200-fache Vergrößerung von Oberflächenstrukturen erlauben, lassen heute Details immer besser sichtbar werden. Zudem sind chromo-endoskopische Techniken (mit Einsatz von Indigokarmin, Methylenblau oder Lugol'scher Lösung) heute besser etabliert, und die Aufmerksamkeit der Endoskopiker für diese Läsionen steigt stetig. All dies trägt zu einer rechtzeitigen Diagnose dieser frühen Neoplasien auch in den westlichen Nationen bei.

Um die endoskopische Einschätzung der frühen Neoplasien valider und zwischen japanischen und

Tab. 1 Modifizierte histopathologische Wien-Klassifikation gastrointestinaler Tumore

| Kategorie | Diagnose |
|-----------|---|
| 1 | keine Neoplasie |
| 2 | „indefinite“ für Neoplasie |
| 3 | geringgradige Neoplasie der Schleimhaut (Low-grade-Adenom/Dysplasie) |
| 4 | hochgradige Neoplasie der Schleimhaut |
| 4.1 | High-grade-Adenom/Dysplasie |
| 4.2 | nichtinvasives Karzinom (Carcinoma in situ) |
| 4.3 | Verdacht auf invasives Karzinom |
| 4.4 | intramukosales Karzinom |
| 5 | submukosales invasives Karzinom (Karzinom mit Invasion der Submukosa oder tiefer) |

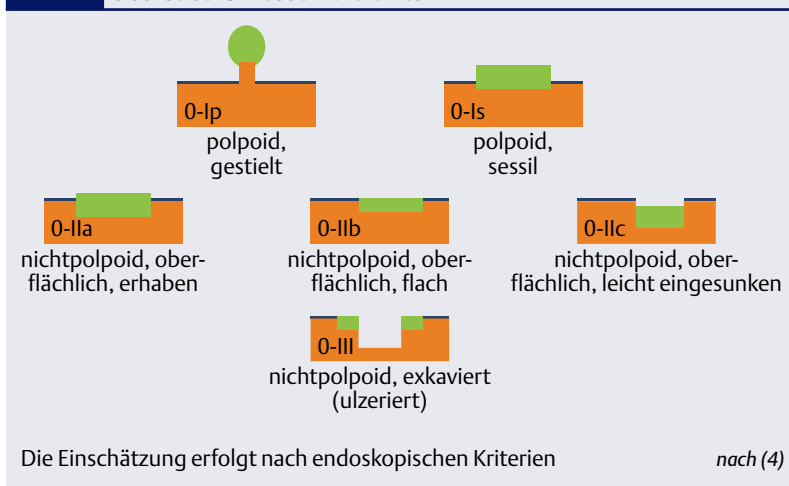
westlichen Kollegen vergleichbarer zu gestalten, wurde bei einem Expertenworkshop in Paris eine neu abgestimmte endoskopische Klassifikation oberflächlicher neoplastischer Läsionen in Ösophagus, Magen und Dickdarm vorgeschlagen (Abb. 1; 4). Anhand japanischer und westlicher Daten konnte belegt werden, dass je nach Lokalisation das endoskopische Erscheinungsbild der Tumoren sehr unterschiedlich sein kann. So dominiert im Magen der Typ 0-IIc (oberflächlich, eingesunken) mit einer Rate von 78%, während im Kolon der polpoider Typ 0-I etwa 50% ausmacht (4).

Mit dem makroskopischen Erscheinungsbild und der Größenausdehnung korreliert das Risiko einer Submukosainvasion und damit auch der lymphnodalen Metastasierung. Beim sm2- und sm3-Typ (Infiltration des mittleren und unteren Drit-

tels der Submukosa) des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus liegt die Rate von Lymphknotenmetastasen bei 44%, beim frühen Adenokarzinom im Kolon bei nur 14% (4).

Neben der endoskopischen Erfassung einer frühen Neoplasie des Gastrointestinaltrakts ist auch die besondere Expertise des begutachtenden Pathologen gefragt. Bis vor wenigen Jahren haben japanische und westliche Pathologen die Diagnose einer frühen Neoplasie von unterschiedlichen Kriterien abhängig gemacht. Mit der Vereinheitlichung der pathologischen Diagnose in der nun weltweit eingesetzten „revidierten Wien-Klassifikation“ (Tab. 1) ist eine Standardisierung erfolgt, welche die Validität der Diagnose der frühen Neoplasien des Gastrointestinaltrakts verbessert (7).

Abb. 1 Paris-Klassifikation der frühen Neoplasien des Gastrointestinaltrakts



Therapie früher Neoplasien

Die chirurgische Resektion maligner Tumore des Gastrointestinaltrakts, auch der frühen Neoplasien, galt jahrzehntelang als Goldstandard der Therapie. Allerdings ist ein chirurgischer Eingriff mit speziellen Risiken verbunden. Insbesondere nach Ösophagusresektion liegt die Mortalität – selbst in ausgewiesenen Zentren – etwa um 5% und die Morbidität des Eingriffs um ein Vielfaches darüber. Zudem ist die chirurgische Resektion mit vergleichsweise hohen primären und sekundären Kosten verbunden.

Im Rahmen der Nutzen-Risiko-Abwägung wurde kontrovers diskutiert, ob die chirurgische Resektion für die Therapie der frühen Neoplasien eine Übertherapie darstellt. Andererseits bestanden Bedenken, dass bei der lokalen Abtragung früher gastrointestinaler Tumore ohne die Möglichkeit der Lymphknotenentfernung die gute Prognose im Vergleich zur etablierten chirurgischen Resektion verschlechtert würde.

Die histopathologische Aufarbeitung von Operationspräparaten aus japanischen Serien früher Malignome des oberen und früher Neoplasien am unteren Gastrointestinaltrakt aus der Erlanger Gruppe um Hermanek zeigten, dass das Risiko der Lymphknotenmetastasierung in den frühen Stadien bei Niedrig-Risiko-Läsionen sehr gering und eine lokale endoskopische Ablation daher sinnvoll ist. Auch klinische Studien können diese Daten aus chirurgischen Serien nach endoskopischer Mukosaresektion (EMR) mittlerweile bestätigen (3, 4).

Im Vergleich zu den lokal ablativen Verfahren, die über einen thermischen (z.B. Laservaporisation) oder phototoxischen (photodynamische Therapie = PDT) Prozess zu einer lokalen Tumordestruktion führen, erlaubt die endoskopische Mukosaresektion die komplette Entfernung des Tumors mit definitiver histopathologischer Aufarbeitung. Dabei ist der Begriff der Mukosaresektion eigentlich zu eng gefasst, denn es wird neben der Mukosa grundsätzlich auch (weit gehend) die Submukosa reseziert.

EMR-Techniken

Je nach Lokalisation, Ausdehnung und Lage der frühen Neoplasie eignen sich verschiedene Techniken der endoskopischen Mukosaresektion, die jeweils die optimale Entfernung des Tumors erlauben. Endoskopiker, die eine endoskopische Mukosaresektion durchführen, benötigen eine spezielle Expertise, da diese hohe Anforderungen an die spezifische Diagnostik im Vorfeld stellt (z.B. Chromoendoskopie und (Minisonden-)Endosonografie). Die komplette Abtragung und Bergung des Tumors und die sichere Beherrschung möglicher Komplikationen – insbesondere der Blutung – müssen gewährleistet sein.

In der eigenen Klinik wurde zur Optimierung der EMR-Ergebnisse vor etwa drei Jahren ein „Mukosektomieteam“ etabliert, das sich aus interventionell erfahrenen Endoskopikern und besonders geschulter Endoskopieassistenten zusammensetzt. Dies bündelt die Kompetenz der Beteiligten, die Effektivität der endoskopischen Mukosaresektion und optimiert damit letztlich die Sicherheit für die Patienten.

Vor der Abtragung werden die Tumorausdehnung genau erfasst (z.B. durch Aufsprühen von Indigokarminlösung) und die Resektionsgrenzen markiert. Zur Markierung eignet sich beispielsweise die Argon-Plasma-Koagulation. Dies soll gewährleisten, dass auch nach Unterspritzung die abzutragende Fläche noch genau identifiziert werden kann. Zur endoskopischen Mukosaresektion werden verschiedene Techniken eingesetzt (Abb. 2; 8).

„Inject-and-cut“

Dies ist die Standardtechnik, die im gesamten Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden kann. Zum Anheben des Tumors wird mittels einer endoskopischen Injektionsnadel ein submuköses Flüssigkeitsdepot erzeugt. Meist wird eine verdünnte Suprareninlösung (z.B. 1:10 000) verwendet. Anschließend wird der Tumor mittels einer Polypektomieschlinge eingefangen und abgetragen (Abb. 3). Insbesondere bei flachen Läsionen besteht das Problem, dass die Schlinge an der Oberfläche abrutschen kann. Bei großen Tumoren ist eine Abtragung in mehreren Anteilen notwendig (so genannte Piece-meal-Technik). Es sollte angestrebt werden, den gesamten Tumor in einer Sitzung zu entfernen und alle Anteile für die pathologische Aufarbeitung zu bergen (5).

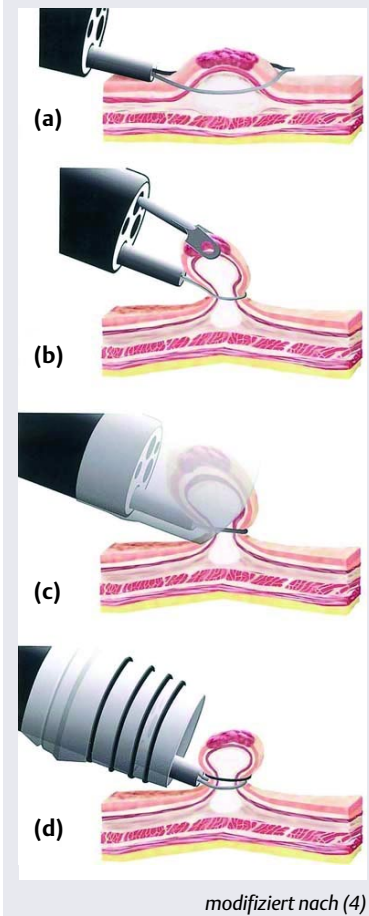
„Inject-lift-and-cut“

Für diese Technik ist ein Doppelkanalendoskop erforderlich. Nach submuköser Injektion wird die Schlinge über den Tumor gelegt. Anschließend wird der Tumor zentral mit der über den zweiten Arbeitskanal vorgeschobenen Biopsiezange – oder einem Greifer – angehoben und die Schlinge zur Abtragung zugezogen.

„Cap-EMR“

Auf die Endoskopspitze wird hierbei eine durchsichtige (Inoue-)Kappe aufgezogen, in deren distaler Innenseite sich eine kleine Rinne befindet, in die eine spezielle Polypektomieschlinge eingelegt wird. Die Kappe wird über dem Tumor auf-

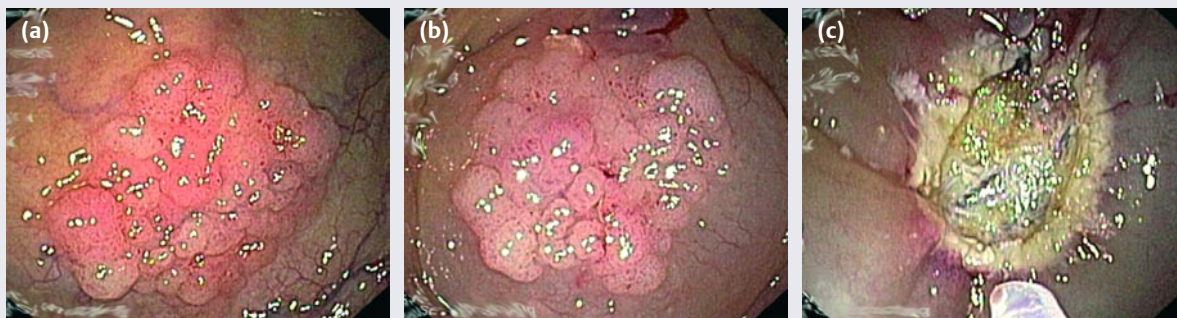
Abb. 2 Techniken der endoskopischen Mukosaresektion



Inject-and-cut (a), Inject-lift-and-cut (b), Cap-EMR (c), Ligatur-EMR (d)

gesetzt, die tumortragende Schleimhaut in die Kappe eingesaugt und die Schlinge im distalen Ende der Kappe zugezogen. Dann wird das eingefangene Gewebe abgetragen und geborgen.

Abb. 3 Abtragung eines High-grade-Adenoms im Zökum in der Inject-and-cut-Technik



Breitbasiges Adenom am Zökumboden (a). Nach Unterspritzung mit 16 ml Suprarenin 1:10 000 gute Abhebung (b). Nach kompletter Abtragung mit der Schlinge Blick auf die Muscularis propria (c)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Glossar

Laservaporisation

Das Prinzip der Laservaporisation mit dem CO₂-Laser besteht darin, dass Lichtstrahlen durch bestimmte physikalische Maßnahmen so verändert werden können, dass damit Gewebe verdampft werden kann. Dabei kann die Eindringtiefe des Laserstrahls gut reguliert werden, sodass tiefer gelegene Gewebsschichten geschont werden können.

Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Behandlung von Tumoren mit Licht in Kombination mit einem lichtempfindlichen Medikament, einem so genannten Photosensibilisator, der sich selektiv im Tumor anreichert. Anschließend wird der Tumor und das ihn umgebende gesunde Gewebe mit Licht einer geeigneten Wellenlänge bestrahlt. Eingesetzt werden beispielsweise Porphyrine, die bei einer Bestrahlung mit rotem Licht (630–635 nm) zur Bildung von Singulett-Sauerstoff führen, einem energetisch angereicherten und damit reaktionsfreudigen und toxischen Sauerstoffmolekül. Eine Alternative ist die 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), die selektiv in Tumorzellen eine Porphyrinsynthese anregt. Eine Bestrahlung erfordert etwa 10–100 Minuten. Allerdings können aufgrund der im Wesentlichen geringen Eindringtiefe von Licht nur oberflächlich wachsende, nicht zu fortgeschrittene Tumore (auch an endoskopisch zugänglichen körperlernen Oberflächen) behandelt werden.

Chromoendoskopie

Bei der Chromoendoskopie werden Farbstoffe auf die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts aufgebracht, um Schleimhautunregelmäßigkeiten besser beurteilen und gezielt biopsieren zu können. Man unterscheidet zwischen der absorptiven Färbetechnik, bei der die Schleimhaut den Farbstoff aufnimmt und der Kontrastfärbung, wobei der Farbstoff auf der Oberfläche verbleibt und die Struktur dadurch besser erkennen lässt. In Verbindung mit der Zoomendoskopie sind damit Läsionen kleiner als 1–2 mm zu erkennen. Zur Abgrenzung flächiger Adenome, Hervorhebung von Zylinderepithel, Ulzerationen, Erosionen oder flach eingesunkenen Karzinomen verwendet man Indigokarmin (0,4%), Methylenblau (0,5–1%) dagegen wird von metaplastischem Zylinderepithel absorbiert und eignet sich daher bei Verdacht auf Barrettösophagus, Sprue oder intestinalen Metaplasien der Kardia. Vor einer Mukosaresektion eignet sich eine 1%ige Lugol'sche Lösung, die mit Glykogen in den Zellen des nichtverhornenden Plattenepithels des Ösophagus reagiert. Veränderte Schleimhaut durch Entzündungen, Dysplasien und Karzinome dagegen haben einen geringeren oder keinen Anteil an Glykogen.

„Ligatur-EMR“

Nach Markierung der Tumorränder wird bei dieser Technik die Neoplasie durch eine konventionelle Gummibandligatur von der Unterfläche abgehoben. Der Tumor kann vorher durch eine submuköse Injektion angehoben werden. Verwendet werden die Einzelligatur mit dem Euro-Ligator® oder ein konventionelles Multiband-System mit mehreren Ringen. Das durch die Ligatur angehobene Gewebe wird mit der Polypektomieschlinge abgetragen.

Mit der Cap-Technik und der Lift-and-cut-Technik scheint im Kolon und Duodenum eine erhöhte Gefahr der Perforation und Blutung verbunden zu sein, während im Magen und Ösophagus insbesondere die Verwendung der Kappe zu guten Ergebnissen führt (2, 8). Bei ausreichender Expertise in der endoskopischen Mukosaresektion werden auch in größeren Serien komplette Tumorabtragungen in 82–98% berichtet (2, 3, 5, 6, 8).

Das weitere Vorgehen nach erfolgreicher endoskopischer Mukosaresektion wird entscheidend von der Histologie beeinflusst und wird im unteren und oberen Gastrointestinaltrakt unterschiedlich bewertet. Generell gilt: Bei malignen Tumoren muss die komplette Abtragung gewährleistet sein. Ist dies – insbesondere im Bereich der basalen Absetzungsänder – nicht nachvollziehbar, sollte dem Patienten zur chirurgischen Intervention geraten werden.

Liegt der Tumor im Ösophagus, im Magen oder im Duodenum und zeigt die histologische Aufarbeitung, dass er bereits die Submukosa erreicht hat (Wien-Grad 5), wird wegen des Risikos der Lymphknotenmetastasierung – von Ausnahmen wie genereller Inoperabilität abgesehen – zur Nachresektion mit Lymphknotendisektion geraten. Neuere japanische Daten zeigen, dass bei Infiltration nur des oberen Drittels der Submukosa die endoskopische Mukosaresektion möglicherweise ausreicht. Dies ist aktuell aber noch kein Standard.

Im Kolorektum gelten andere Kriterien. Die Infiltration der Sub-

mukosa alleine ist hier keine Indikation zur Nachresektion. Besteht ein so genanntes Low-risk-Karzinom (G1- oder G2-Tumor; kein Gefäß-(V₀)- oder Lymphgefäßeinbruch (L₀), sichere Resektion im Gesunden (R₀)) gilt die endoskopische Mukosaresektion auch nach aktuellen Leitlinien als definitive Therapie (1).

Nachkontrollen

Insbesondere nach erfolgreicher endoskopischer Mukosaresektion bei Barrett- wie Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus besteht ein hohes Risiko metachroner Zweitumore, das innerhalb von zwölf Monaten bis zu 15% beträgt (1, 2, 5). Daher ist nach erfolgreicher Resektion eine konsequente endoskopische Nachsorge der Abtragungsstelle wie des umliegenden Areals zunächst in etwa dreimonatigen Abständen sinnvoll. Nach sicherer kompletter Abtragung eines Low-risk-Karzinoms im Kolorektum ist nach evidenzbasierter Leitlinienempfehlung eine erneute Koloskopie nach sechs, 24 und 60 Monaten vorzunehmen (1).

Risiken der EMR

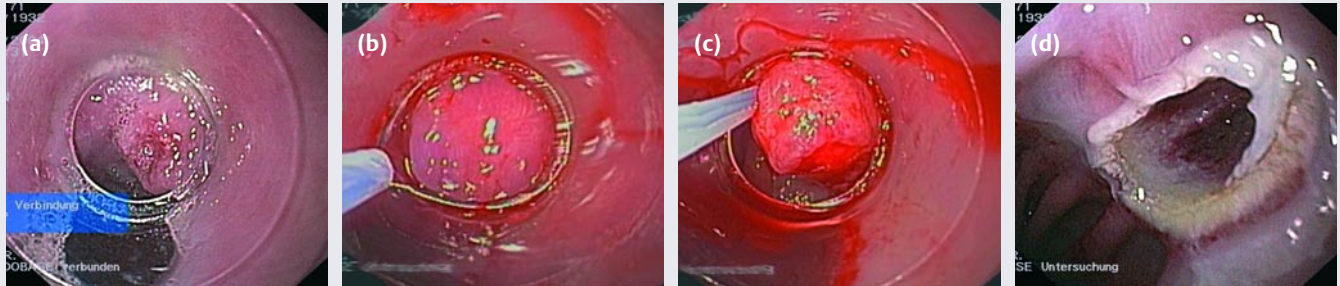
Die publizierten Serien aus speziellen Tumorzentren, beispielsweise in Tokio, belegen, dass die endoskopische Mukosaresektion prinzipiell ein sicheres Verfahren ist (2, 3, 6, 5, 8). Die beiden Hauptrisiken sind die Blutung und die Perforation.

Kleine Blutungen unmittelbar während der Abtragung bedürfen oft nur der sofortigen Unterspritzung oder der gezielten Applikation eines Clips. Schwere Blutungen und Nachblutungen, die eine erneute Endoskopie oder gar Transfusion erforderlich machen, werden in 0,1–0,5% der Fälle beobachtet. Nachblutungen finden im oberen Gastrointestinaltrakt meist innerhalb der ersten 12(–24) Stunden, im Kolon bis zu 14 Tage nach der Mukosaresektion statt. Daher sollten die Patienten nach einer endoskopischen Mukosaresektion im oberen Gastrointestinaltrakt mindestens zwölf Stunden überwacht werden (8). Von seltenen Ausnahmen abgesehen können Nachblutungen endoskopisch therapiert werden.

Kasuistik

Ein 71-jähriger Patient wurde wegen persistierender Refluxbeschwerden gastroskopiert. Bei dieser Untersuchung wurde ein Short-Segment-Barrett-Ösophagus mit einem kleinen Tumor (bioptisch: hochgradige intraepitheliale Neoplasie; Kategorie: 4.1) diagnostiziert. In der Vorgeschichte bestand ein langjähriger insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 mit fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit und koronarer Herzkrankheit.

Die Endosonografie mit der Minisonde (20 MHz) zeigte einen auf die Mukosa beschränkten Tumor, paraösophageal waren keine vergrößerten Lymphknoten festzustellen. Der Patient wurde zur endoskopischen Mukosaresektion mittels „Cap-Technik“ vorgestellt. Das tumortragende Areal wurde komplikationslos abgetragen und komplett geborgen (Abbildung). Der Patient verließ am Folgetag beschwerdefrei die Klinik. Die histologische Aufarbeitung zeigte eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie (nach der Wien-Kategorie: 4.3), die komplett in sano abgetragen war. Eine Kontrolluntersuchung nach drei Monaten war unauffällig.



Blick durch die auf das Standardgastroskop (Olympus GIF-Q 160) aufgesetzte Inoue-Kappe auf die intraepitheliale Neoplasie (a). Einbringen der Mukosektomieschlinge, die in einer am unteren Kappenrand liegenden Rinne platziert wird (b). Nach Einsaugen des betreffenden Schleimhautareals wird die Mukosektomieschlinge zugezogen und anschließend der Tumor mit Mischstrom abgetragen (c). Blick auf die Abtragungsstelle. Tumor komplett entfernt (d)

Perforationen werden je nach eingesetzter EMR-Technik, Größe und Lokalisation der Neoplasie in 0,3–1,2% der Fälle angegeben. Im Einzelfall ist es möglich, kleine Perforationen durch Einsatz endoskopischer Clips zu verschließen (2). In vielen Fällen ist die chirurgische Übernäherung der Perforationsstelle zur Vermeidung von Folgeschäden notwendig.

Bei Abtragung großer flächenhafter Neoplasien, die mehr als 50% der Zirkumferenz einnehmen, können insbesondere im Ösophagus und Duodenum Strikturen entstehen. Diese sind fast immer endoskopisch durch eine Bougierung oder Ballondilatation zu beseitigen (5).

Zukunftsperspektive

Weitere Optimierungen der Technik können in Zukunft dazu beitragen, dass die Effektivität der endoskopischen Mukosaresektion verbessert und die Indikationsgebiete ausgeweitet werden.

Bisher wird überwiegend eine verdünnte Suprareninlösung zur Unterspritzung von frühen Neoplasien verwendet. Nachteil ist, dass diese Lösung rasch in das umliegende Gewebe diffundiert. Insbesondere bei

größeren Läsionen, die nicht in einem Stück abgetragen werden können, reicht der Injektionseffekt nicht aus. Erste Untersuchungen zeigen, dass die Verwendung von Hyaluronsäure bei flächenhaften Läsionen von Vorteil sein kann, da sie länger vor Ort verbleibt.

Bei sehr großen flächenhaften Neoplasien kann ein spezielles Nadelmesser („insulated tipp“ (IT)-knive) mit isolierter Spitze eingesetzt werden, mit dem eine komplette En-bloc-Resektion sehr großer Flächen erreicht werden kann. Dadurch ist die histologische Aufarbeitung eines kompletten Präparates und damit eine definitive Diagnose der Resektionssituation möglich (5).

An Alternative to Surgical Resection – Endoscopic Mucosal Resection of Early Neoplasias of the Gastrointestinal Tract

Endoscopic mucosal resection (EMR) enables the complete and therefore curative resection of early neoplasias of the gastrointestinal tract. Special expertise of the endoscopist and pathologist are necessary to diagnose the early neoplasias of the GI-tract exactly. Dependent from the size of

the early neoplasias and their localization in the gastrointestinal tract different techniques are used for endoscopic mucosal resection. Complete resection of early neoplasias is enabled in 80–95% of cases. If it is performed by experienced and well-trained endoscopists EMR is generally safe and has a low complication rate. Typical complications are bleeding, perforation and stricture formation, occasionally. By now, endoscopic mucosal resection is a well-established alternative to surgical resection. Improvements of the EMR-technique will allow broader use of EMR in the future.

Key Words

endoscopic mucosal resection – photodynamic therapy

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikarzt.info

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. Ralf Jakobs
Ltd. Oberarzt der Medizinischen Klinik C
Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH
Bremerstr. 79
67063 Ludwigshafen