

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
der Universität Düsseldorf  
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Bier

**Die Kollageninjektion zur Augmentation  
des insuffizienten Stimmprothesenlagers**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vorgelegt von

Peter Sommer

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. Bernd Nürnberg

Referent: PD Dr. med. Thomas Hoffmann, HNO-Klinik

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. B. Homey, Hautklinik

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Vorstellung des Themas	4
1.2 Problemstellung und Zielsetzung	5
<b>2. Grundlagen</b>	<b>7</b>
2.1 Anatomie	7
2.2 Tumoren des Hypopharynx und Larynx	9
2.3 Therapie des Hypopharynx- und Larynxkarzinoms	13
2.4 Der laryngektomierte Patient	15
2.5 Vor- und Nachteile der Stimmprothesenversorgung	17
2.6 Kollagen als Biofiller	20
<b>3. Patientenkollektiv, Material und Methoden</b>	<b>21</b>
3.1 Patientenkollektiv	21
3.2 Testsubstanz Zyderm <sup>®</sup> 2 Collagen Implant	21
3.3 Injektion von Zyderm <sup>®</sup> 2 Collagen Implant	23
3.4 Fragebogen	28
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	31
4.2 Diagnosen und Vorgeschichte	31
4.3 Nachbeobachtungsintervall und Beurteilung des Therapieerfolgs	32
4.4 Auswertung des Fragebogens zur subjektiven Einschätzung der Therapie	34
4.4.1 Bewertung des Injektionsvorgangs	34
4.4.2 Auftreten von Nebenwirkungen	35
4.4.3 Bewertung der Schmerzhaftigkeit der Injektion	35
4.4.4 Einschätzung des Therapieerfolgs	35
4.4.5 Frage nach Wiederholung der Kollageninjektion	36
4.4.6 Frage nach Empfehlung der Therapie	36
4.4.7 Vergleich alternativer Therapiemethoden des insuffizienten tracheo- ösophagealen Shunts	37
4.4.8 Frage nach einer Beteiligung an den Kosten	37
<b>5. Diskussion</b>	<b>38</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>46</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>47</b>
<b>8. Literatur</b>	<b>48</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Vorstellung des Themas

Bei den malignen Tumoren des Kehlkopfs (Larynx) und des Unterrachenraums (Hypopharynx) handelt es sich fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome. Die bis zum heutigen Tage anerkannten Therapiemodalitäten sind die Operation, Radio- und Chemotherapie, wobei insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien eine Kombination der Verfahren zum Einsatz kommt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2002; Bonkowsky, 2003). Das Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors einschließlich der Lymphknotenmetastasen. Im Rahmen dieser Operation werden Teile oder aber auch der gesamte Kehlkopf (Laryngektomie) entfernt.

Die totale Laryngektomie ist für den Patienten ein Eingriff mit weit reichenden Folgen. Die Trennung des Luft- und Speisewegs führt zu erheblichen Veränderungen der vitalen Atem- und Schluckfunktion sowie zum Ausfall der Stimmfunktion. Häufige Probleme sind Schluckbeschwerden, Verminderung des Geruchs- und Geschmacksvermögens, chronische Reizung der Bronchien, Husten, erhöhte Infektanfälligkeit und gesteigerte Sekretproduktion (Ackerstaff, 1994; Hilgers, 1990). Im Mittelpunkt der Nachbetreuung steht neben psychosozialer, gesellschaftlicher und beruflicher Rehabilitation jedoch häufig die Rehabilitation der Stimme (Nalbadian, 2001). Nichtchirurgische Methoden der Stimmrehabilitation sind die sogenannte Ösophagusersatzstimme (Ruktus) und die elektronische Sprechhilfe (Elektrolarynx) (Kearney, 2004). Im Verlauf des 20. Jahrhunderts wurden verschiedene Methoden zur sprachlichen Rehabilitation durch Anlage einer tracheoösophagealen Fistel beschrieben (Guttmann, 1932; Conley, 1958; Staffieri, 1973), die sich jedoch aufgrund von Infektionen, Stenosen, und Aspirationspneumonien nicht durchsetzen konnten. Erst im Jahre 1979 revolutionierten Blom und Singer mit Vorstellung einer endoskopisch einbringbaren Stimmprothese die Stimmrehabilitation (Blom, 1982). Bei dieser Methode wird eine Verbindung zwischen Trachea und Ösophagus geschaffen, in die eine Stimmprothese eingesetzt wird. Hierbei handelt es sich um ein Einwegventil, durch das nur die ausgeatmete Luft gelangen kann. In der entgegengesetzten Richtung (Ösophagus - Trachea) bleibt es zum Aspirationsschutz verschlossen. Wenn bei der Expiration gleichzeitig das Tracheostoma verschlossen wird, kann Luft durch die Stimmfistel in die Speiseröhre gelangen und ermöglicht so die Entstehung eines Tons am engen Ösophagumund

(Pseudoglottis). Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, das von den meisten Patienten innerhalb kurzer Zeit erfolgreich angewendet werden kann und sich im Vergleich mit der Ruktusstimme als überlegen erwies (Blom, 1986; Debruyne, 1994; Hotz, 2002; Kischk, 1995; Pindzola, 1988).

Das Anlegen einer tracheoösophagealen Fistel mit Einbringen eines Einwegventils, durch das nur die ausgeatmete Luft gelangen kann, ist bis zum heutigen Tage die häufigste und erfolgreichste Methode der Stimmrehabilitation (Hilgers, 1990; Op de Coul, 2000).

## 1.2 Problemstellung und Zielsetzung

Eine durchaus regelmäßig zu beobachtende Komplikation nach Einlage einer Stimmprothese ist die Aufweitung des tracheoösophagealen Shunts mit einem dadurch bedingten unerwünschten Übertritt von Speichel oder Nahrung von der Schluckstraße in die Luftröhre (Laccourreye, 1997; Lichtenberger, 2001; Neumann, 2000; Schultz-Coulon, 1993). Solche ungewollten Fisteln können als Früh- oder Spätkomplikation auftreten.

Als Frühkomplikationen sieht man sie vor allem während oder kurz nach einer postoperativen Radiotherapie, wenn das radiogen irritierte Gewebe dem Druck der Prothese nicht mehr standhält (Neumann, 2000).

Die Fistel als Spätkomplikation kann sich auch nach monate- bis jahrelangem Tragen der Stimmprothese ausbilden. Das bis dahin immer epithelisierte Fistellager kann sich, zum Beispiel durch einen Lagewechsel der Stimmprothese mit einer hieraus resultierenden Erhöhung des mechanischen Widerstand für die Trachealkanüle, weiten und undicht werden.

Nach Ausbildung eines solchen insuffizienten Fistellagers besteht ein unmittelbarer Handlungsbedarf, da durch die ständige Aspiration insbesondere von Nahrungsbestandteilen die Gefahr einer Pneumonie entsteht. In Einzelfällen kann es durch den lockeren Sitz der Prothese zum Verlust derselben entweder in Luft- oder Speisewege kommen.

Um eine solche Aufweitung des tracheoösophagealen Shunts zu therapieren gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Diese hängen häufig von den Umständen, unter denen das insuffiziente Fistellager entstanden ist, sowie dem Ausmaß der Fistel ab. Die gängigsten

Methoden sind das temporäre Entfernen der Stimmprothese mit anschließender Schrumpfung der tracheoösophagealen Fistel, die lokale Behandlung des fistelnden Shunts durch Kauterisation oder Ätzung des Gewebes sowie der operative Verschluss des Shunts (Brasnu, 1994; Hilgers, 1990; Manni, 1990 und 1991; Neumann, 2000; Schultz-Coulon, 1993).

Eine mögliche Alternative zu den oben genannten Therapieoptionen könnte das Einbringen von Füllmaterialien sein mit dem Ziel das insuffiziente Prothesenlager zu verkleinern. Ein in der ästhetischen und plastischen Gesundheitsmedizin häufig verwendetes Füllmaterial ist Kollagen (Biofiller), das im menschlichen Körper eines der am weitesten verbreiteten Proteine ist. Es handelt sich hierbei um überwiegend helical aufgebaute Polypeptid-Trimere, welche untereinander zu Fibrillen und Fasern vernetzt sind.

Ziel der durchgeführten Untersuchung war die Bearbeitung folgender Fragestellungen:

- Kann durch das Einspritzen von Kollagen ein suffizienter Verschluss des insuffizienten Stimmprothesenlagers erreicht werden? Wenn ja, über welchen Zeitraum?
- Wie ist die Verträglichkeit des applizierten Materials, kommt es zu allergischen Reaktionen oder zu Granulationsbildung im Sinne einer Fremdkörperreaktion?
- Wie hoch ist die Patientenzufriedenheit?

## 2. Grundlagen

### 2.1 Anatomie

Der Rachen, Pharynx, ist ein 12-15cm langer fibromuskulärer Schlauch, der sich von der Schädelbasis bis zum Beginn des Ösophagus in Höhe des 6. Halswirbels erstreckt. Er gehört gleichermaßen zu den Verdauungsorganen und den Atmungsorganen. In ihm kreuzen sich Speise- und Luftweg. Er verbindet Mundhöhle und Ösophagus sowie Nasenhöhle und Kehlkopf. Die Schleimhaut des Pharynx wird von einem unverhornten, mehrschichtigen Plattenepithel wie jenes in der Mundhöhle und in der Speiseröhre bedeckt.

Der Rachen wird ohne scharfe Grenzen in drei Stockwerke eingeteilt:

- Pars nasalis pharyngis, Epipharynx
- Pars oralis pharyngis, Oropharynx
- Pars laryngea pharyngis, Hypopharynx

Der Unterrachenraum, Hypopharynx, liegt seitlich und hinter dem Kehlkopf auf Höhe des 3.-6. Halswirbels. Der Eingang in den Kehlkopf, Aditus laryngis, wird am oberen Rand vom Kehldeckel, Epiglottis, seitlich und am unteren Rand von der Stellknorpel-Kehldeckel-Falte, Plica aryepiglottica, begrenzt. Kehldeckel und hinterer Kehlkopf ragen in den Rachen und bilden seitlich im Hypopharynx zwei birnenförmige Scheimhauttaschen, Recessus piriformes. Diese dienen als Hauptspeiseweg (Schluckrinne).

Der Kehlkopf, Larynx, dient der Stimmbildung und dem Verschluss des Luftwegs beim Schlucken und Husten. Er projiziert sich beim Erwachsenen auf den 5. und 6. Halswirbel und ist beim Schlucken, Sprechen und Bewegungen der Halswirbelsäule nach kranial und kaudal in jede Richtung bis zu 2cm verschieblich. Das Wandskelett des Kehlkopfes wird von den Kehlkopfknorpeln, Cartilagine laryngis, gebildet, die durch Gelenke miteinander verbunden sind und durch Muskeln gegeneinander bewegt werden können. Die großen Kehlkopfknorpel sind der Schildknorpel, Cartilago thyroidea, der Ringknorpel, Cartilago cricoidea, die beiden Stellknorpel, Cartilagine arytenoideae und der Kehldeckel, Cartilago epiglottica.

Die Kehlkopfhöhle, Cavitas laryngis, wird durch zwei paarige Schleimhautfalten, die Taschenfalten, Plicae vestibulares und die Stimmlippen, Plicae vocales, in drei Stockwerke untergliedert:

- Vestibulum laryngis, Supraglottischer Raum
- Cavitas laryngis intermediale, Glottis
- Cavitas infraglottica, Subglottischer Raum

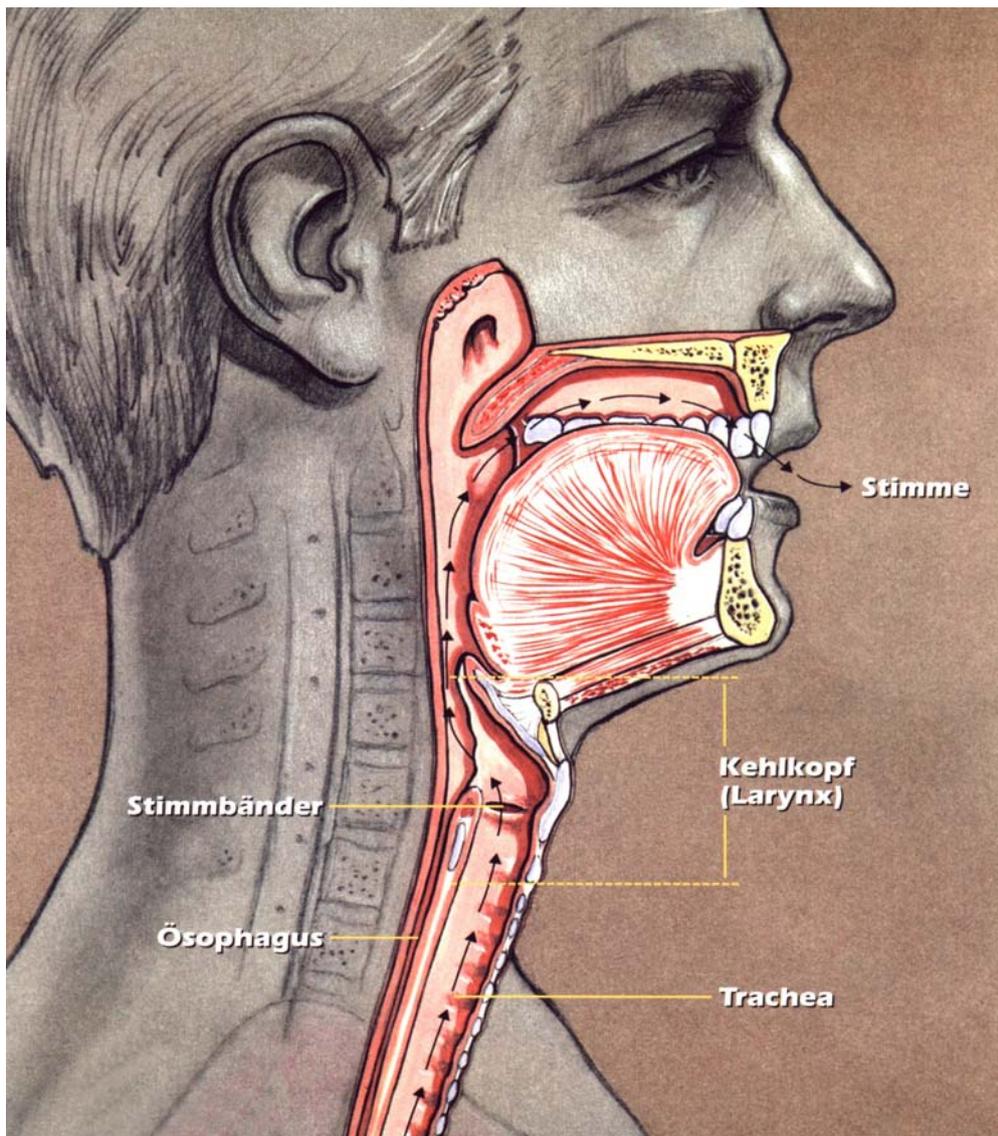


Abb. 1: Larynx- und Pharynxanatomie im Schnittbild.

Die Kehlkopfschleimhaut ist am Kehlkopfeingang und an den mechanisch stark beanspruchten Stimmlippen mit mehrschichtigem Plattenepithel und in allen anderen Bereichen mit respiratorischem Epithel (mehrschichtiges Flimmerepithel) bedeckt.

Die Stimmbildung erfolgt indem die Stimmlippen zusammentreten (Phonationsstellung) und durch die aus der Lunge strömende Luft in Schwingungen versetzt werden.

## 2.2 Tumoren des Hypopharynx und Larynx

Gutartige Tumoren des Hypopharynx sind selten. Histologisch handelt es sich um Papillome, Kraniopharyngeome, Fibrome und Chordome, welche häufiger als im Hypopharynx in den oberen Abschnitten des Rachens, dem Epipharynx, zu finden sind.

Bei den malignen Tumoren des Hypopharynx handelt es sich, wie beim Larynxkarzinom, überwiegend um Plattenepithelkarzinome. Die Tumoren sind zu etwa 60% im Bereich des Recessus piriformis, zu ca. 30% in der Postcricoidregion und zu etwa 10% im Bereich der Hypopharynxseiten- und hinterwand lokalisiert. Klinisch sind Dysphagie und, bei Beteiligung der Stimmbänder, Heiserkeit mögliche Symptome, häufig sind zervikale Lymphknotenmetastasen das Erstsymptom. Die regionale Metastasenwahrscheinlichkeit liegt bei ca. 80% und erfolgt primär in die jugulären und selten in die retropharyngealen sowie mediastinalen Lymphknoten.

Das Hypopharynxkarzinom hat mit einer durchschnittlichen Fünf-Jahres-Überlebensrate von unter 25% die schlechteste Prognose aller Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich.

Ätiologisch lässt sich, neben den bekannten exogenen Noxen Tabak und Alkohol, in etwa 30% der Hypopharynxkarzinome Humanes Papilloma Virus (HPV) Genom nachweisen (Strutz, 2001). In der HPV-Familie gelten HPV 16 und HPV 18 als Hochrisikoviren für die Malignomentstehung (Balukova, 2004; Herrero, 2003; Syrjanen, 2005; Zhao, 1999).

Gutartige Tumoren des Larynx sind meist Kehlkopfpapillome. Auch diese Papillomatosen sind HPV assoziiert (low risk Subtypen, insbesondere HPV 6 und 11) und kommen insbesondere bei Kindern und Jugendlichen selten auch im Erwachsenenalter vor (Balukova, 2004; Herrero, 2003; Zhao, 1999). Die Tendenz zur malignen Entartung wird als gering eingeschätzt.

Die Bedeutung der Humanen Papillomaviren bei der Entstehung des Larynxkarzinoms wird nach wie vor kontrovers diskutiert (Syrjanen, 2005). In neueren Untersuchungen ließ sich jedoch in bis zu 45% der untersuchten Larynxkarzinome HPV-Genom nachweisen. Hierbei handelt es sich wie bei den Hypopharynxkarzinomen um die high risk Subtypen HPV 16 und 18 (Balukova, 2004; Zhao, 1999).

Die wichtigste kausalpathogenetische Bedeutung bei der Entstehung der glottischen und subglottischen Larynxkarzinome kommt erwiesenermaßen einem langjährigen Tabakkonsum zu. Bei den supraglottischen Karzinomen findet sich häufig wie auch bei den Hypopharynxkarzinomen eine Kombination aus Nikotin- und Alkoholabusus (Bonkowsky, 2003).

Leukoplakien der Stimmbänder sind Schleimhautveränderungen, die je nach histologischer Ausprägung als fakultative oder obligate Präkanzerosen bei der Entwicklung von Larynxkarzinomen eingestuft werden. Klinisch suspekte Befunde sind daher zu biopsieren und histologisch zu untersuchen.

Die histologischen Veränderungen werden nach Kleinsasser in Plattenepitheldysplasien Grad I-III eingeteilt:

#### Plattenepitheldysplasien nach Kleinsasser

- |          |  |
|----------|--|
| Grad I   | Hyperplastisch verdicktes Plattenepithel, regelmäßige Schichtung und Zelldifferenzierung, keine Kernatypien, fakultative Präkanzerose.   |
| Grad II  | Verdicktes Plattenepithel, gestörte Schichtung, Kernatypien in den mittleren und basalen Schichten, potentiell reversibel.   |
| Grad III | Schichtungsstörungen, Kernatypien und grobe Differenzierungsstörungen in allen Schichten, intakte Basalmembran, irreversibles intraepitheliales Karzinom (Carcinoma in situ), obligate Präkanzerose. |

Die bösartigen Tumore des Kehlkopfes sind in 90-95% der Fälle Plattenepithelkarzinome (Bonkowsky, 2003).

Die Larynxkarzinome werden aufgrund der anatomischen Region, in der sich der Tumor befindet, eingeteilt in supraglottische, glottische und subglottische Tumore.

### Supraglottische Tumore

Hierzu zählen Karzinome der supra- und infrahyoidalen Epiglottis, der aryepiglottischen Falte, der Morgagni Ventrikel und der Taschenfalten. Klinisch bleiben diese Karzinome, ähnlich wie Hypopharynxkarzinome, meist lange Zeit asymptomatisch und werden daher häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Ihr Anteil an den Larynxkarzinomen beträgt etwa 35%. Lymphknotenmetastasen treten in ca. 35-45% der supraglottischen Tumoren auf, und dies meist bilateral. Die Fünf-Jahres-Überlebenszeit beträgt bei T1-Tumoren etwa 80%, bei T2-Tumoren etwa 70% und bei T3- und T4-Tumoren etwa 50% bzw. 30%.

### Glottische Tumore

Zu den glottischen Tumoren zählen Karzinome der Stimmlippen und der vorderen sowie der hinteren Kommissur. Aufgrund ihrer Lokalisation kommt es häufig schon in einem frühen Stadium zu klinischen Symptomen, in erster Linie Heiserkeit, so dass diese Tumore in der Regel früher diagnostiziert werden können als anders lokalisierte Karzinome. Mit einer Häufigkeit von ca. 60% sind glottische Larynxkarzinome die häufigsten Kehlkopfkarzinome, gleichzeitig liegt die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei unter 10%. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate wird bei T1-Tumoren mit etwa 80-95% angegeben und sinkt bei T4-Karzinomen auf etwa 45%.

### Subglottische Tumore

Unter den Larynxkarzinomen sind die subglottischen Tumoren die seltensten mit einer Häufigkeit von etwa 5%. Es kommt regelmäßig zu einer Infiltration des Ringknorpels (in ca. 50%), der umgebenden Halsweichteile oder der Schilddrüse. Die lymphogene Metastasierung erfolgt in erster Linie in die präalaryngealen und paratrachealen Lymphknoten entlang des N. recurrens. Die Tumoren bleiben lange Zeit klinisch inapparent, das Tumorstadium ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose üblicherweise fortgeschritten. Aufgrund dessen ist die Prognose eher ungünstig.

## TNM Klassifikation der UICC

Anhand der TNM Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) erfolgt die Bestimmung des Tumorstadiums aufgrund von klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden am Operationspräparat.

<b>Supraglottis</b>	
<b>T1</b>	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
<b>T2</b>	Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z.B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
<b>T3</b>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks oder des präepiglottischen Gewebes
<b>T4</b>	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich in die Weichteile des Halses, die Schilddrüse und/oder den Ösophagus aus

Tab. 1: T-Klassifikation der supraglottischen Tumoren nach UICC.

<b>Glottis</b>	
<b>T1</b>	Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt (kann auch vordere und hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit <b>T1a:</b> Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt <b>T1b:</b> Tumorbefall beider Stimmlippen
<b>T2</b>	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
<b>T3</b>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
<b>T4</b>	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich auf andere Gewebe außerhalb des Larynx, z.B. Trachea, Weichteile des Halses, Schilddrüse oder Pharynx, aus

Tab. 2: T-Klassifikation der glottischen Tumoren nach UICC.

<b>Subglottis</b>	
<b>T1</b>	Tumor auf die Subglottis begrenzt
<b>T2</b>	Tumor breitet sich auf eine Stimmlippe oder beide Stimmlippen aus, diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
<b>T3</b>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
<b>T4</b>	Tumor infiltriert durch Ring- oder Schildknorpel und/oder breitet sich auf andere Gewebe außerhalb des Larynx, z.B. Trachea, Weichteile des Halses, Schilddrüse oder Ösophagus, aus

Tab. 3: T-Klassifikation der subglottischen Tumoren nach UICC.

<b>Stadium</b>			
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
<b>IV A</b>	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
<b>B</b>	Jedes T	N3	M0
<b>C</b>	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 4: UICC- Stadiengruppierungen des Larynxkarzinoms.

### 2.3 Therapie des Hypopharynx- und des Larynxkarzinoms

Für die Therapie des Hypopharynx- und Larynxkarzinoms stehen abhängig von Lokalisation und Stadium verschiedene therapeutische Methoden zur Wahl. Diese bestehen in einer Operation, Bestrahlung und/oder Chemotherapie (Bonkowsky, 2003; Deutsche Krebsgesellschaft, 2002).

Insbesondere die frühen Tumorstadien werden in der Regel durch eine Operation (konventionell oder laserchirurgisch) zu beherrschen versucht. Die Radiatio kann als Alternative angeboten werden. Bei den fortgeschrittenen Tumorstadien ist auch heute noch eine Kombination aus Operation und Bestrahlung die allgemein akzeptierte Therapieform. Die Chemotherapie ist lange Zeit in der Palliativsituation eingesetzt worden oder wurde als

Verstärker für eine Radiotherapie benutzt (Cooper, 2004). Derzeit erfahren radiochemotherapeutische Konzepte eine Reevaluation insbesondere im Rahmen von Studien zum Organ-/Larynxerhalt (Forastiere, 2003).

Bei ausgedehnten Primärtumoren des Larynx und Hypopharynx wird häufig die totale Laryngektomie in kurativer Intention vorgenommen. Die totale Laryngektomie umfasst das Absetzen des Kehlkopfes einschließlich des Zungenbeins von Hypopharynx und Trachea mit anschließender vollständiger Separation von Luft- und Speiseweg. Der Pharynxschlauch wird primär vernäht und der Trachealstumpf oberhalb der Fossa jugularis als Tracheostoma an der Halshaut fixiert (Abb. 2) (Boenninghaus, 1993).

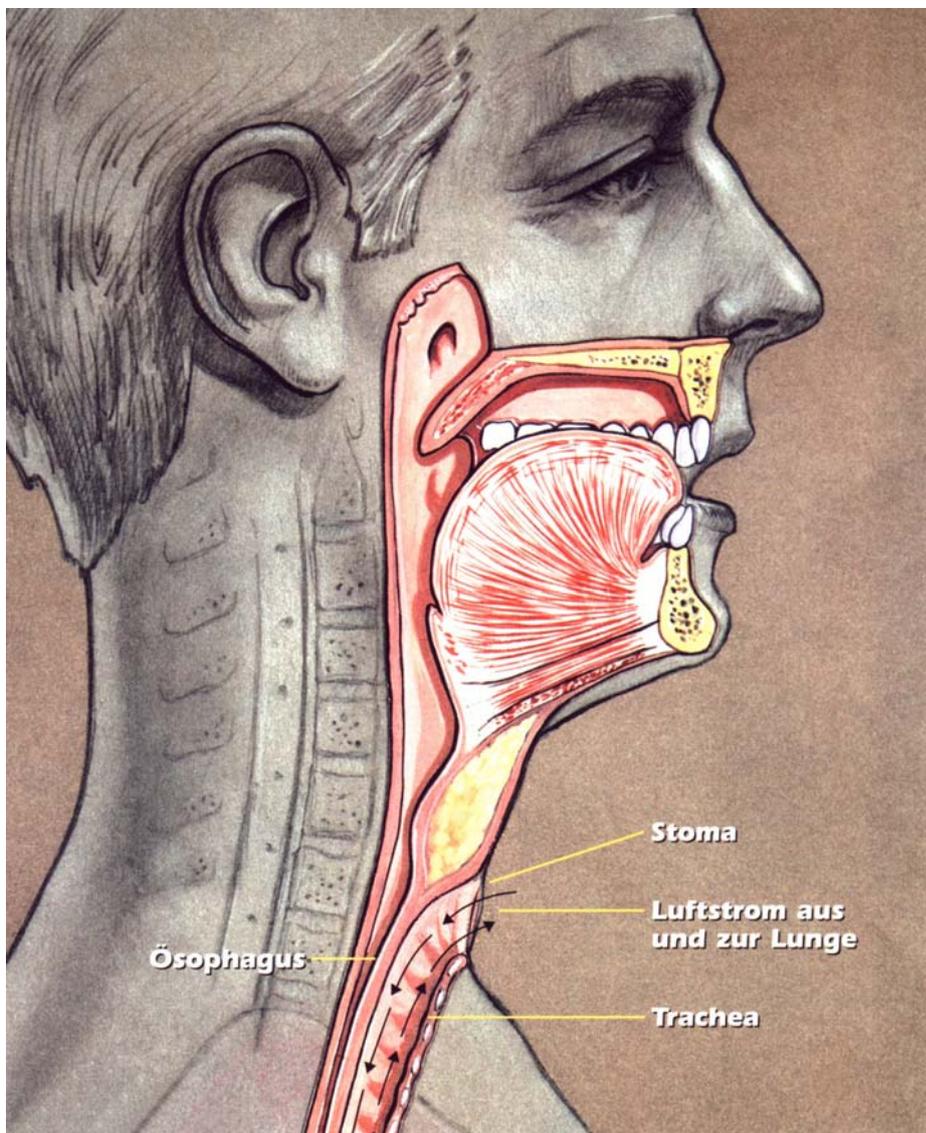


Abb. 2: Anatomie nach Laryngektomie im Schnittbild.

## 2.4 Der laryngektomierte Patient

Seitdem Billroth 1873 die erste Laryngektomie durchführte, ist der postoperative Stimmverlust und die damit einhergehende Verminderung der Kommunikationsfähigkeit ein Hauptproblem für den Patienten geblieben (Gussenbauer, 1874).

Für die soziale Rehabilitation von laryngektomierten Patienten ist die Stimmfunktion von wesentlicher Bedeutung (De Maddalena, 2002). Zur Verbesserung des Phonationsvermögens wurden im Laufe der Jahre verschiedene Techniken zur Stimmrehabilitation mit wechselndem Erfolg entwickelt und angewandt. Unter den etablierten Methoden ist die Ösophagusersatzstimme die älteste und wurde erstmals 1908 beschrieben (Gutzmann, 1909). Sie wird heute noch eingesetzt. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Versorgung mit elektrischen Sprechhilfen (Elektrolarynx), das operative Anlegen einer Neoglottis und das Einsetzen einer Stimmprothese in eine zuvor angelegte tracheoösophageale Fistel, wobei letzteres inzwischen die am weitesten verbreitete Technik zur Stimmrehabilitation darstellt (Hilgers, 1990; Op de Coul, 2000). Wenn hierbei während der Expiration gleichzeitig das Stoma verschlossen ist, wird die Luft durch eine einseitig öffnende Membran in der Prothese in die Speiseröhre geleitet und ermöglicht die Entstehung eines Tons am engen Ösophagusmund (Abb. 3 u. 4).

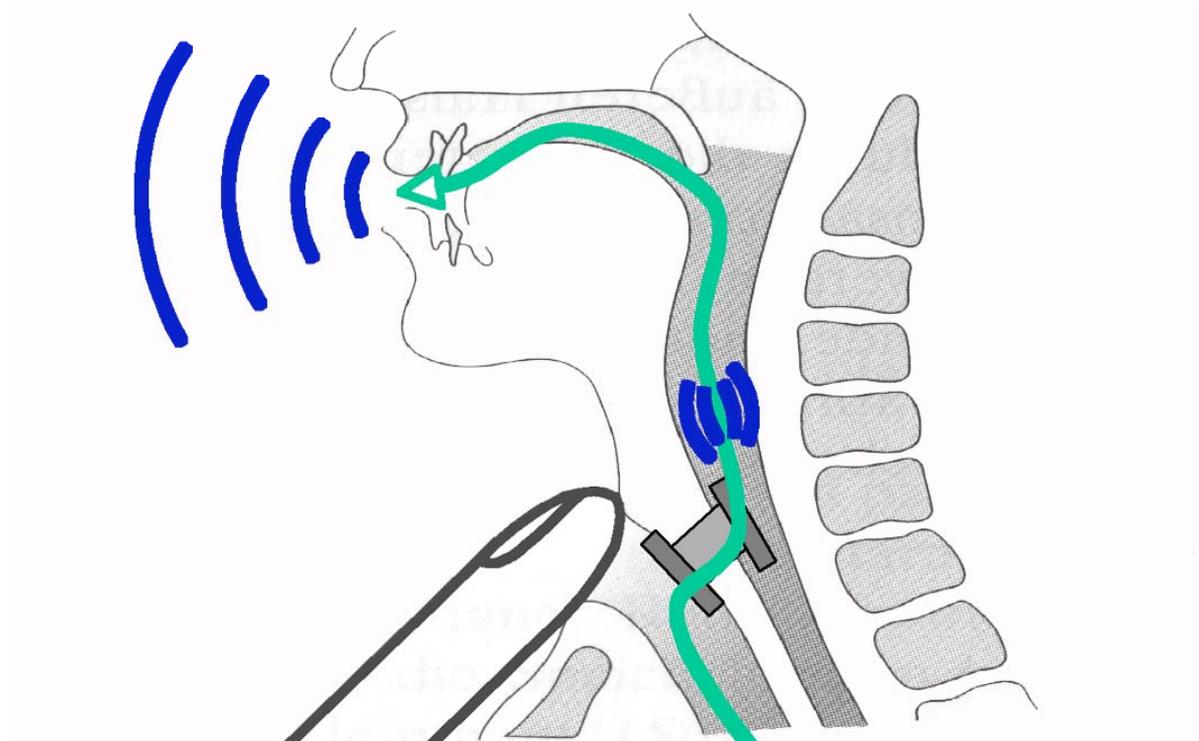


Abb. 3: Schemabild Stimmprothese im Querschnitt.



Abb. 4: Tracheostoma mit in situ befindlicher Stimmprothese.

Die erste Stimmprothese wurde 1972 durch Mozolewski entwickelt und eingesetzt (Mozolewski, 1972). Singer und Blom waren 1980 die ersten, die eine tracheoösophageale Fistel anlegten, um in diese eine kommerziell hergestellte Stimmprothese zu implantieren (Singer, 1980). Diese Prothese erforderte einen hohen Phonationsdruck und führte häufig zur raschen Ermüdung des Patienten (Daniilidis, 1998).

Im Jahr 1990 wurde die Provox<sup>®</sup> Stimmprothese eingeführt. Sie hat einen niedrigeren Luftwiderstand und benötigt deshalb einen geringeren trachealen Druck, was die Phonation erleichtert und demzufolge von den Patienten als viel angenehmer empfunden wird (Ackerstaff, 1997; Hilgers, 1993).

Inzwischen hat sich diese Methode der Stimmrehabilitation weltweit durchgesetzt und es werden bei der Mehrzahl der primär und sekundär laryngektomierten Patienten Stimmprothesen zur sprachlichen Rehabilitation implantiert (Hilgers, 1990; Ahmad, 2000).

## 2.5 Vor- und Nachteile der Stimmprothesenversorgung

Die Stimmprothese wird in eine neu angelegte tracheoösophageale Fistel implantiert und ermöglicht durch einen Ventilmechanismus die Bildung von Sprechlauten. Über 60% der mit einer Stimmprothese versorgten Patienten lernen den Umgang am ersten Tag (Dommerich, 2003). Untersuchungen haben gezeigt, dass sich diese frühe Stimmrehabilitation positiv auf den emotionalen Status der Patienten auswirkt (De Maddalena, 2001). Bis zu 95% der Patienten erlernen die tracheoösophageale Ersatzstimme innerhalb eines Jahres (Brown, 2003; Kao, 1994; Van Weissenbruch, 1993).

Eine Prothese verbleibt durchschnittlich mehrere Monate in situ bis sie gewechselt werden muss (Daniilidis, 1998; Graville, 1999; Issing, 2001; Mäkitie, 2003). Für diesen Wechsel, der normalerweise ambulant durchgeführt wird, gibt es verschiedene Gründe. So kommt es bei jeder Prothese nach längerer Tragezeit zur Materialermüdung. Die dadurch bedingte Undichtigkeit ist der häufigste Grund für einen Wechsel. Darüber hinaus kommt es relativ häufig zu einer Pilzbesiedlung der Prothese mit *Candida*, die ebenfalls zu einer Undichtigkeit führen kann (Bauters, 2002; Mahieu, 1986). Auch kann sich Granulationsgewebe perifistulär entwickeln und den Prothesensitz ungünstig beeinflussen (Abb. 5) (Neumann, 2000; Ramirez, 2001; Schultz-Coulon, 1993). Der dann notwendige Prothesenwechsel wird üblicherweise als komplikationsloser Eingriff in lokaler Betäubung von einem HNO-Arzt vorgenommen.

Über den Einfluß einer peri- oder postoperativen Radiatio auf das Entstehen stimmprothesenassoziierter Komplikationen herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass die Strahlentherapie keinen Einfluß auf die Komplikationsrate hat (Elving, 2002; Hilgers, 1995; LaBruna, 1995; Manni, 1990; Ramirez, 2001; Silver, 1985; Silverman, 1994; Trudeau, 1989). Andere Untersucher sind dagegen zu dem Schluß gelangt, dass insbesondere das Auftreten einer Shuntinsuffizienz durch die Radiatio begünstigt wird (Andrews, 1987; Ayache 2004; Izdebski, 1994; Lichtenberger, 2001; Neumann, 2000).



Abb. 5: Granulationsgewebe um die tracheoösophageale Fistel.

Ein besonderes Problem ergibt sich durch eine Undichtigkeit im Bereich des Prothesenlagers, die je nach untersuchtem Kollektiv in 5-20% der stimmprothetisch versorgten Patienten auftritt (De Maddalena, 1992; Hilgers, 1995; Izdebski, 1994; Neumann, 2000). Der dadurch bedingte Flüssigkeits- oder Nahrungsübertritt um die Prothese aus dem Ösophagus in die Trachea und die daraus resultierende Aspiration führen unter Umständen zu pulmonalen Komplikationen bis hin zu einer Aspirationspneumonie. Therapeutisch kommen in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der tracheoösophagealen Fistel mehrere Optionen in Betracht.

Bei nicht vollständig epithelisierten Fisteln kommt es nach Entfernung der Prothese meist zu einer Schrumpfung der Fistel. Währenddessen muss der Patient mit einer blockbaren Trachealkanüle versorgt und über eine Magensonde ernährt werden. Nach einer gewissen Zeit, im Schnitt nach zwei bis drei Tagen, kann man eine erneute Stimmprothese einsetzen (Brasnu, 1994; Issing, 2001; Lichtenberger, 2001; Neumann, 2000; Op de Coul, 2000). Eine Strahlentherapie muss während dieser Zeit nicht unterbrochen werden (Neumann, 2000). Auf keinen Fall sollte versucht werden den Shunt durch Einsetzen einer größeren Prothese abzudichten, weil dieser dann zwangsläufig größer wird (Neumann, 2000; Schultz-Coulon,

1993). Der Nachteil ist, dass die Zeitdauer des Schrumpfungsvorgangs nicht vorausgesagt werden kann und so ein Patient unter Umständen mehrere Wochen eine offene tracheoösophageale Fistel besitzt. Dies bedeutet keine Stimmbildung und eine erheblich erschwerte Nahrungsaufnahme über die eingefügte Magensonde.

Bei epithelisierten Fisteln sollte zunächst ebenfalls eine spontane Schrumpfung nach Entfernen der Prothese abgewartet werden. Hier kann eine zusätzliche Manipulation des Shunts mit Zerstörung des Epithels durch Ätzung oder Kauterisation hilfreich sein, um ein Schrumpfen der tracheoösophagealen Fistel herbeizuführen (Brasnu, 1994; Neumann, 2000).

Eine operative Korrektur des tracheoösophagealen Shunts zur Beseitigung einer Fistel ist ebenfalls als therapeutische Maßnahme beschrieben worden (Brasnu, 1994; Hilgers, 1995; Issing, 2001; Manni, 1990 u. 1991; Schultz-Coulon, 1993). Hier ist der Aufwand verhältnismäßig groß, da in der Regel eine stationäre Betreuung des Patienten und häufig ein Eingriff in Vollnarkose notwendig sind. Auch kann es aufgrund von Wundheilungsstörungen zur erneuten Ausbildung einer Fistel oder einer deutlich protrahierten Wundheilung kommen. Die einzigen Zahlen hierzu finden sich bei Manni (Manni, 1990 u. 1991). Untersucht wurde ein Kollektiv von 185 mit Hilfe der sogenannten Groningen Stimmprothese rehabilitierten Patienten. Bei 52 Patienten (28%) wurde die Stimmprothese aus unterschiedlichen Gründen entfernt. Bei 38 dieser Patienten (72%) blieb ein spontaner Fistelverschluss innerhalb von 7–10 Tagen nach der Entfernung der Stimmprothese aus und es wurde ein chirurgischer Verschluss des tracheoösophagealen Shunts vorgenommen. Dieser relativ hohe Prozentsatz wurde vom Autor insbesondere auf den großen Durchmesser des Prothesenschafts der Groningen Stimmprothese im Vergleich zu anderen Prothesen zurückgeführt (äußerer Durchmesser 7mm). Er stellte des Weiteren fest, dass sich eine vorangegangene Bestrahlung ungünstig bezüglich eines spontanen Shuntverschlusses auswirkte. Unter den Patienten mit chirurgischem Shuntverschlus kam es in drei Fällen zu einer erneuten Leckage (8%). In einem Fall schloss sich diese nach Behandlung mit einer nasogastralen Sonde für 10 Tage. In den beiden anderen Fällen waren ein bzw. zwei weitere Versuche des chirurgischen Shuntverschlusses ebenfalls erfolglos, so dass sich in dieser Untersuchung eine Misserfolgsquote von etwa 5% für den operativen Verschluss eines tracheoösophagealen Shunts ergab. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Methode nur als ultima ratio bei sonst therapieresistenten Fisteln vorgenommen werden sollte (Brasnu, 1994; Schultz-Coulon, 1993; Hilgers, 1995).

Insgesamt waren sich alle Untersucher einig, dass die Stimmrehabilitation mittels Stimmprothese ein sehr erfolgreiches Verfahren mit geringer Komplikationsrate darstellt und sich auftretende Komplikationen in der Regel gut beherrschen lassen (Aust, 1997; Callanan, 1995; Fukutake, 1993; Laccourreye, 1997; Lichtenberger, 2001; Neumann, 2000; Op de Coul, 2000; Silverman, 1994).

## 2.6 Kollagen als Biofiller

Eine mögliche Alternative zu den oben genannten Lösungen könnte das Auffüllen der Dehiszenz zwischen Lager und Stimmprothese mit einem geeigneten Füllmaterial sein. Hierfür bietet sich insbesondere Kollagen an. In der Literatur finden sich bereits vereinzelt Berichte über einen Einsatz von Kollagen zu diesem Zweck (Brasnu, 1994; Lichtenberger, 2001; Remacle, 1988).

Kollagene sind die am häufigsten vorkommenden Proteine des menschlichen Körpers, so ist zum Beispiel die Dermis überwiegend aus Kollagen zusammengesetzt.

Kollagen-Proteine sind Trimere, bestehend aus drei individuellen Polypeptidketten, genannt Alpha-Ketten. Jede Alpha-Kette ist aus ca. 1000 Aminosäuren zusammengesetzt, an jeder dritten Stelle findet sich Glycin. Ungefähr 96% des Kollagenmoleküls sind helical aufgebaut. Die verschiedenen Kollagene entstehen durch unterschiedliche Kombinationen der Alpha-Ketten. Die einzelnen Kollagenmoleküle vernetzen sich zu Kollagenfibrillen, welche sich wiederum zu Kollagenfasern verbinden. Kollagen wird durch spezifische extrazelluläre Kollagenasen abgebaut (Matton, 1985).

Zyderm<sup>®</sup> Collagen Implant (INAMED Corporation, Santa Barbara, USA) ist ein steriles, aus bovinen dermalen Kollagenen gewonnenes, injizierbares Medizinprodukt, welches erstmals 1979 zur Korrektur von Hautdefekten eingesetzt wurde. Inzwischen wurde es insgesamt bei mehr als 1.9 Millionen Patienten als Implantat zur Korrektur von Hautveränderungen, wie etwa Falten oder Narben angewandt (Ashinoff, 2000; Connor, 2003; Klein, 2001; Rauch, 2004). In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde wurde Kollagen initial im Larynx zur Stimmlippenaugmentation eingesetzt. Weltweit liegen hierzu inzwischen Erfahrungsberichte zu mehr als zweihundert Fällen vor (Remacle, 1988). Histologische Untersuchungen an

menschlichen und tierischen Larynges ergaben nach der Injektion von Kollagen eine gute lokale Gewebeverträglichkeit. Das Kollagen wird durch Einwanderung von Zellen und Einsprossung von neoproliferativen Gefäßen bindegewebig umgebaut (Remacle, 1988).

Ein Nachteil von Kollagen ist seine allergene Potenz, weshalb es erst nach einer vorherigen Testphase (Injektion in die Dermis des Oberarms) von vier Wochen einsetzbar ist. Außerdem ist unter Umständen eine wiederholte Injektion notwendig, da Kollagen vom Körper resorbiert wird (Ashinoff, 2000; Connor, 2003; Klein, 1988; Rauch, 2004).

### **3. Patientenkollektiv, Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Für die vorliegende Studie wurden Patienten ausgewählt, welche aufgrund eines Hypopharynx- oder Larynxkarzinoms an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf laryngektomiert wurden. Informationen zu Personalien, Erkrankung und Therapie des Patienten wurden den Archiven der Hals-Nasen-Ohrenklinik entnommen. Bei den Patienten war im Rahmen der postoperativen Tumornachsorge eine persistierende, mitunter therapierefraktäre perifistuläre Leckage am tracheoösophagealen Shunt diagnostiziert worden.

#### **3.2 Testsubstanz Zyderm<sup>®</sup> 2 Collagen Implant**

Zyderm<sup>®</sup> Collagen Implant ist ein steriles, aus dermalen bovinen Kollagenen gewonnenes, injizierbares Medizinprodukt in Einmalspritzen. Der Spritzeninhalt wird durch Filtration sterilisiert. Zyderm<sup>®</sup> Collagen Implant sollte zwischen 2°C–10°C gelagert werden und hat ein weißliches trübes oder halbtrübes Aussehen (Gebrauchsinformation Zyderm<sup>®</sup>).

Zyderm<sup>®</sup> Collagen Implant liegt in zwei Stärken/Dichten vor: Zyderm<sup>®</sup> 1 Collagen Implant und Zyderm<sup>®</sup> Collagen 2 Implant. Zyderm<sup>®</sup> 1 Collagen Implant enthält 35mg/ml gereinigtes Kollagen aus Rinderhaut, dispergiert in phosphatgepufferter Kochsalzlösung mit 0,3% Lidocain. Zyderm<sup>®</sup> 2 Collagen Implant enthält in der gleichen Lösung 65mg/ml gereinigtes Kollagen (Ashinoff, 2000; Connor, 2003).

Zyderm® Collagen Implant wird bereits millionenfach zur Korrektur von Konturdefekten der Hautgewebe (z.B. Hautfalten, Narben, Hautatrophien) angewendet (Ashinoff, 2000; Klein, 1988; Rauch, 2004). Nach der Injektion bildet das suspendierte Kollagen ein weiches, geschlossenes Fasernetz, das die Wiederherstellung von Kontur bewirkt. Im Verlauf von Monaten wird das Implantat von Bindegewebszellen des Empfängers besiedelt. Danach nimmt das Implantat die Beschaffenheit und das Aussehen von normalem Wirtsgewebe an und ist im gleichen Maße der Belastung und dem Alterungsprozess ausgesetzt (Gebrauchsinformation Zyderm®).

Zyderm® Collagen Implant ist kontraindiziert bei Patienten, welche unter einer bekannten Überempfindlichkeit gegen kollagenhaltige Produkte oder Lidocain leiden oder aber eine positive Reaktion auf die erforderliche Testimplantation gezeigt haben. Auch bei Patienten, die in der Anamnese anaphylaktische Reaktionen oder schwere Allergien aufweisen, sollte die Substanz nicht angewendet werden. Patienten, bei denen Injektionen zur Desensibilisierung gegenüber Fleischprodukten vorgenommen werden oder geplant sind, sollten ebenfalls ausgeschlossen werden, da diese Injektionen Rinderkollagen enthalten können. Des Weiteren ist eine Implantation in Knochen, Sehnen, Bänder oder Muskeln kontraindiziert. Patienten mit einer diätetischen Rindfleischallergie in der Anamnese müssen vor Beginn der Therapie mit injizierbarem Kollagen sorgfältig allergologisch untersucht werden, da es möglich ist, dass die Kollagenkomponente des Rindfleisches für die Allergie verantwortlich ist (Gebrauchsinformation Zyderm®; Connor, 2003; Klein, 2001).

Vor der Behandlung mit Zyderm® Collagen Implant muss ein Hauttest mit Zyderm® Test Implant am Unter- oder Oberarm durchgeführt und ausgewertet werden. Die Teststelle muss sauber und frei von Infektionen sein. Nach Desinfektion wird die Testsubstanz streng intrakutan mit einer sterilen Nadel implantiert. Ein positiver Hauttest ist definiert durch Schwellung, Induration, Hyperästhesie oder ein Erythem und wird in 3% bis 3,5% der getesteten Patienten beobachtet. Etwa 70% dieser Reaktionen werden in den ersten 48 bis 72 Stunden nach Testung manifest (Klein, 2001). Deshalb ist es sinnvoll die Teststelle einmal innerhalb dieses Zeitraumes, sowie nach einem Intervall von vier Wochen zu kontrollieren. Bei nicht eindeutiger Testreaktion muss der Test an dem anderen Arm wiederholt werden (Ashinoff, 2000; Klein, 2001).

Bekannte Nebenwirkungen trotz negativer Testung sind Sensibilisierungsreaktionen (allergische Reaktionen) in Form von Erythem, Schwellung, Verhärtung und/oder Juckreiz an den Behandlungsstellen. Diese Erscheinungen können andauern oder mit Unterbrechung auftreten und halten in der Regel zwischen einem und neun Monaten an, mit einer durchschnittlichen Dauer von vier Monaten.

In seltenen Fällen wurde ein Fortschreiten der allergischen Reaktion bis zur Blasenbildung mit möglichem eitrigem Ausfluss beobachtet. Diese Reaktionen treten unter Umständen Wochen bis Monate nach der Injektion auf und können zur Narbenbildung führen. Dieser Reaktionstyp kann in Form von multiplen und/oder wiederkehrenden sterilen Abszessen auftreten, die zur Persistenz und Resistenz bei Behandlung mit Medikamenten neigen. In diesem Fall sollte eine vorsichtige Inzision und Drainage erfolgen

Des Weiteren werden gelegentlich systemische Beschwerden beobachtet wie grippeähnliche Symptome (Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Neuralgien, Übelkeit, Unwohlsein oder Schwindel), Hautjucken, Urtikaria, Ausschlag, vorübergehende Sehbeschwerden (z.B. unklares Sehen), Prickeln und Taubheitsgefühl der Haut, vorübergehende Polyarthralgie und verschiedene systemische Erkrankungen, einschließlich solcher, die über Immunreaktionen hervorgerufen werden.

Sehr selten wurde über anaphylaktische Reaktionen berichtet, einschließlich akuter hypotensiver Episoden, Atembeschwerden, Engegefühl im Brustbereich und/oder Atemnot.

Weiterhin wurden lokale Nekrosen und/oder eine Schorfbildung nach Einspritzen des Materials in Blutgefäße beschrieben. Schließlich sind lokal an der Implantationsstellen bakterielle oder virale (Herpes) Infektionen aufgetreten (Ashinoff, 2000; Gebrauchsinformation Zyderm®; Connor, 2003; Klein, 2001).

### 3.3 Injektion von Zyderm® 2 Collagen Implant

Insgesamt wurden zehn Patienten aus dem Patientenkollektiv der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Heinrich-Heine-Universität untersucht, die im Zeitraum Januar 2004 bis Oktober 2005 aufgrund einer persistierenden, therapierefraktären perifistulären Leckage am tracheoösophagealen Shunt eine Kollageninjektion erhalten hatten.

Vor der Anwendung von Kollagen wurde von allen Patienten nach einer entsprechenden Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt und die Testsubstanz appliziert.

Das Nachbeobachtungsintervall betrug mindestens drei Monate, im Mittel zehn Monate.

Bei allen zehn Patienten war es im oberen Anteil des tracheoösophagealen Shunts zu einer Dehiszenz gekommen (Abb. 6-8). Bei Vorliegen einer solchen Shuntinsuffizienz wurde zunächst ein Stimmprothesenwechsel durchgeführt.

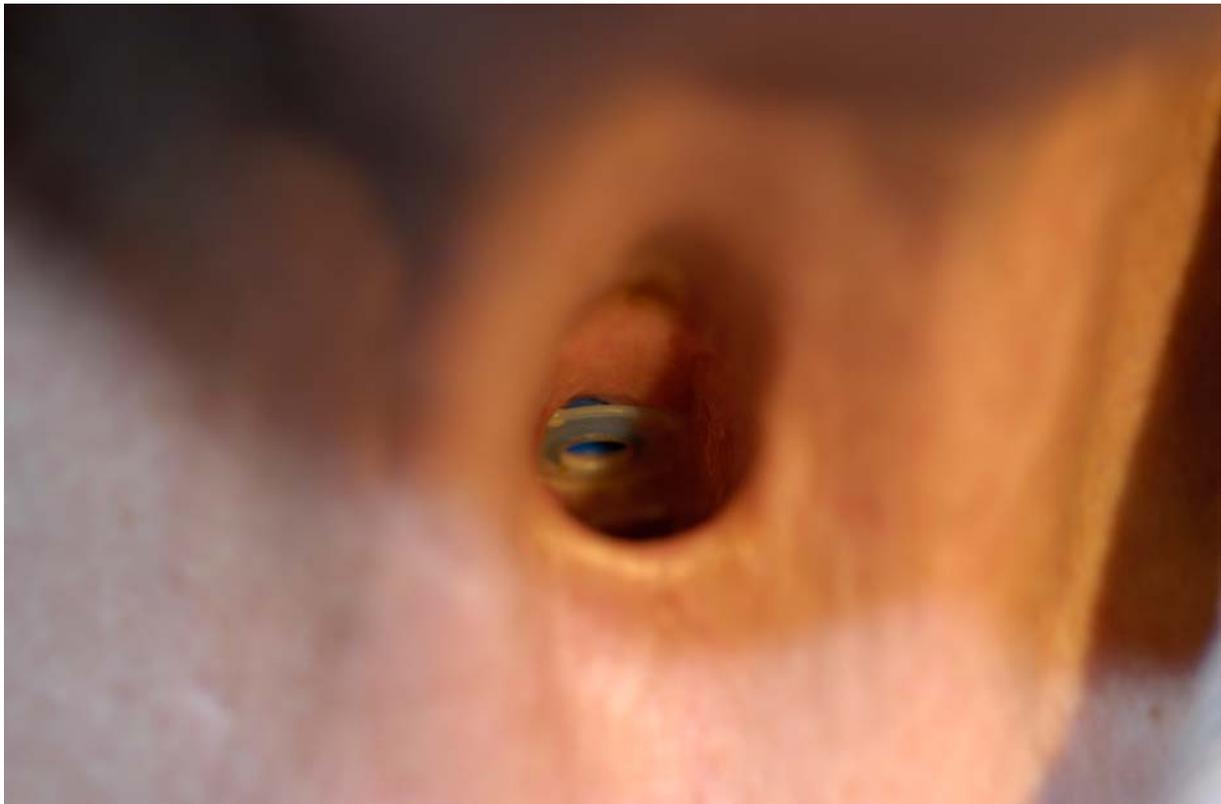


Abb. 6: Insuffizienz im kranialen Anteil des tracheoösophagealen Shunts oberhalb der in situ befindlichen Stimmprothese.



Abb. 7: Flüssigkeitsübertritt über das Leck.



Abb. 8: Insuffizienter tracheoösophagealer Shunt nach Entfernung der Stimmprothese.

Persistierte die Fistel, wurde die Stimmprothese entfernt, um das Prothesenlager für maximal fünf Tage schrumpfen zu lassen. Bei epithelisierten Fisteln wurde zusätzlich mittels Ätzung oder Kauterisation eine Epithelverletzung hervorgerufen, um eine narbige Schrumpfung zu induzieren.

Kam es auch unter diesen Maßnahmen nicht zu einer Schrumpfung der Fistel, wurde nach eingebrachter Testsubstanz die Kollageninjektion durchgeführt. Um das Zeitintervall zwischen Einbringen der Testsubstanz und der perifistulären Kollageninjektion für den Patienten zu optimieren, wurde häufig bereits bei den oben genannten Schrumpfungsvorsuchen die Testsubstanz appliziert.

Vor der notwendigen Testdosis wurde die Struktur des perifistulären Gewebes durch eine Probeinjektion mit Kochsalzlösung (0,9% NaCl) geprüft. Diese erfolgte im Bereich des insuffizienten Prothesenlagers bei in situ liegender Stimmprothese. Es wurde besonders darauf geachtet, ob durch die Kochsalzlösung ein kurzzeitiger Verschluss der Fistel erreicht werden konnte. Zur Kontrolle der Dichtigkeit wurde mit dem Patienten ein Methylenblau-Schluck durchgeführt.

Ein positiver Hauttest stellte eine absolute Kontraindikation für die Therapie dar und Patienten, die oben genannte Reaktionen aufwiesen, wurden von der Behandlung ausgeschlossen. Hatte die Testdosis keinen Hinweis auf eine allergische Reaktion ergeben, wurde in zweiter Sitzung die Kollageninjektion unter lokaler Schleimhaut-Sprühanästhesie vorgenommen (Abb. 9). Die Nadel wurde dabei in der Regel im oberen Drittel des tracheoösophagealen Shunts ca. 2-3mm neben dem Rand der Fistel in der Ebene des Defektes platziert, für etwa 1-2mm vorgeschoben und die Injektion von Zyderm<sup>®</sup> 2 Collagen Implant vorgenommen. Die maximale Gesamtmenge bei der ersten Injektion betrug 1ml, in der Regel wurden zunächst 0,7ml injiziert.



Abb. 9: Kollageninjektion am Oberrand der tracheoösophagealen Fistel mit „Blanche-Effekt“.

Trat unter Injektion kein „Blanche-Effekt“ ein, das heißt eine Abblassung des unterspritzten Gewebes, wurde die Nadel wieder zurückgezogen und replaziert. Im Anschluß an die Injektion wurde die Dichtigkeit erneut mit einem Methylenblau-Schluck kontrolliert.

Nach einem Zeitraum von ein bis zwei Wochen wurde der Erfolg der Unterspritzung begutachtet. Zeigte sich jetzt bei der Methylenblau-Schluck-Kontrolle eine persistierende Fistelbildung wurde in der oben beschriebenen Weise eine weitere Unterspritzung vorgenommen.

### 3.4 Fragebogen

Zur Bestimmung der subjektiven Beurteilung nach Kollageninjektion wurde ein anonymisierter Fragebogen verwendet (Abb. 10).

Zunächst wurden Alter, Geschlecht und Diagnose erfasst. Anschließend erfolgte die individuelle Beurteilung der Injektion und des Therapieerfolgs, auch im Vergleich zu den möglicherweise im Vorfeld erfolgten anderen Verfahren des Fistelverschlusses. Abschließend wurde die Bereitschaft bzw. Möglichkeit einer individuellen Kostenübernahme durch den Patienten abgefragt.

Die Basis des Evaluationsbogens waren dichotome und skalierte Fragen. Der Patient konnte die Frage entweder mit „Ja“ oder „Nein“ beantworten oder es wurde eine Abstufung von 1 bis 6 vorgegeben, wobei die Bedeutung der Ziffern in der Frage vorgegeben wurde.

## Fragebogen

1. Alter: \_\_\_\_\_

2. Geschlecht: weiblich \_\_\_\_\_  
männlich \_\_\_\_\_

3. Wann wurde der Kehlkopf entfernt? \_\_\_\_\_

4. Welche Diagnose wurde gestellt?

Kehlkopfkrebs \_\_\_\_\_ unterer Rachenkrebs \_\_\_\_\_

5. Auf einer Skala von 1 - 6 (1: sehr gut; 6: gar nicht), wie gut haben Sie die Injektion vertragen?

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

6. Traten Nebenwirkungen auf? Ja \_\_\_\_\_  
Nein \_\_\_\_\_

Wenn Ja, welche? \_\_\_\_\_

7. Auf einer Skala von 1 - 6 (1: schmerzlos; 6: sehr schmerzhaft), als wie schmerzhaft empfanden Sie die Injektion?

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

8. Auf einer Skala von 1 - 6 (1: voller Erfolg; 6: absoluter Misserfolg), wie würden Sie den Erfolg beurteilen?

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

9. Ist eine Wiederholung der Injektionsbehandlung für Sie denkbar?

Ja \_\_\_\_\_

Nein \_\_\_\_\_

10. Würden Sie diese Therapie anderen Patienten empfehlen?

Ja \_\_\_\_\_

Nein \_\_\_\_\_

11. a) Hatten Sie schon einmal eine Fistel?

Ja \_\_\_\_\_

Nein \_\_\_\_\_

Wenn Ja, wie wurde diese verschlossen?

\_\_\_\_\_ Entfernung der Stimmprothese, Ernährung über Magensonde während der Schrumpfung der Fistel, Einsetzen einer neuen Stimmprothese

\_\_\_\_\_ Manipulationen an der Fistel, z.B. Ätzung

\_\_\_\_\_ Operativer Fistelverschluss

b) Verglichen mit dieser anderen Methode, welche Therapie empfanden Sie als angenehmer?

\_\_\_\_\_

12. Würden Sie die Kosten von ca. 165€ pro Spritze selber tragen, falls Ihre Krankenkasse die Kosten nicht übernimmt?

Ja \_\_\_\_\_

Nein \_\_\_\_\_

Abb. 10: Fragebogen zur subjektiven Beurteilung der Therapie.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurde im Vorfeld bei 15 mittels Stimmprothese rehabilitierten Patienten, bei denen eine Lagerinsuffizienz des tracheoösophagealen Shunts aufgetreten war, eine Injektion der Testsubstanz vorgenommen. Es musste kein Patient aufgrund einer Unverträglichkeit nach Injektion der Testsubstanz ausgeschlossen werden.

Bei fünf dieser Patienten ließ sich bei der Kontrolluntersuchung keine Insuffizienz des Lagers mehr nachweisen, so dass keine Kollageninjektion erfolgte. Bei diesen Patienten ist das Verfahren somit als Option in der Zukunft verfügbar.

Insgesamt wurde eine perifistuläre Kollageninjektion bei zehn laryngektomierten Patienten vorgenommen und an diese auch der Fragebogen verschickt. Ein Patient war zwischenzeitlich verstorben und konnte somit nicht in allen Punkten in die Auswertung einbezogen werden.

### 4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den zehn Patienten, bei denen eine Kollageninjektion durchgeführt wurde, waren zwei weiblich und acht männlich.

Der jüngste Patient war 43 Jahre alt, der älteste 73. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Unterspritzung 60,5 Jahre.

### 4.2 Diagnosen und Vorgeschichte

Unter den zehn Patienten waren fünf Patienten wegen eines Larynxkarzinoms und fünf Patienten wegen eines Hypopharynxkarzinoms laryngektomiert worden. Bei den Larynxkarzinomen fanden sich folgende TNM-Klassifikationen: einmal pT2 pN0, einmal pT3 pN0, zweimal pT4 pN0 und einmal pT3 pN2, das heißt unter den fünf Patienten waren vier Patienten ohne und ein Patient mit cervicalen Lymphknotenmetastasen. Die Hypopharynxkarzinome verteilten sich folgendermaßen: zweimal pT2 pN0 und jeweils einmal pT2 pN3, pT3 pN1 und pT3 pN2a. Hierunter befanden sich also zwei Patienten ohne und drei Patienten mit einer Halslymphknotenmetastasierung.

Bei allen Patienten war eine Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie und Neck dissection beiderseits durchgeführt worden, sowie eine primäre Stimmrehabilitation durch Blom-Singer-Punktion mit Einsetzen einer Stimmprothese (initial eine Provox I 8mm). Bei den postoperativen Stimmprothesenwechseln war dann entweder ein Provox Stimmprothesen-Modell I oder II eingesetzt worden, wobei die meisten Patienten wiederum mit einer 8mm Prothese versorgt wurden (neun der zehn Patienten).

Fünf Patienten erhielten eine postoperative Radiatio und drei weitere Patienten eine postoperative Radio-Chemotherapie. Bei einem Patient war vier Jahre nach der Erstoperation aufgrund eines Lokalrezidivs eine Radio-Chemotherapie durchgeführt worden.

Bei sieben Patienten war bereits im Vorfeld eine Insuffizienz des tracheoösophagealen Shunts aufgetreten, welche durch temporäre Entfernung der Stimmprothese mit anschließender Schrumpfung der Fistel therapiert worden war. Andere Therapieformen des insuffizienten tracheoösophagealen Shunts, insbesondere ein operativer Verschluss sind bei keinem der Patienten vorgenommen worden.

#### 4.3 Nachbeobachtungsintervall und Beurteilung des Therapieerfolgs

Das Nachbeobachtungsintervall betrug mindestens drei und maximal 14 Monate mit einem mittleren Nachbeobachtungszeit von zehn Monaten.

Bei drei Patienten gelang es mit einer einmaligen Applikation von Zyderm<sup>®</sup> 2 Collagen Implant einen suffizienten Verschluss des tracheoösophagealen Shunts mit Adaptation an die Stimmprothese zu erreichen, was sich auch bei der Kontrolluntersuchung nach 11 Monaten (ein Patient) bzw. 14 Monaten (zwei Patienten) nachweisen liess.

Bei zwei weiteren Patienten wurde dies durch zwei Kollageninjektionen erreicht, einmal im Abstand von zwei Wochen und einmal von drei Monaten. Bei dem ersten Patienten betrug das Nachbeobachtungsintervall drei, bei dem zweiten Patienten 14 Monate.

In einem anderen Fall führte ebenfalls eine einmalige Kollagenapplikation zu einem suffizienten Verschluss, welcher sich über einen Zeitraum von fünf Monaten feststellen ließ. Der Patient ist jedoch zwischenzeitlich verstorben, so dass eine weitere Nachbeobachtung nicht möglich war.

Bei der aktuellen Kontrolluntersuchung fiel bei zwei Patienten eine erneute Lagerinsuffizienz auf, welche mit einer weiteren Injektion von Zyderm<sup>®</sup> 2 Collagen Implant erfolgreich therapiert wurde. Einer der Patienten hatte nach einer einmaligen Injektion über ein Zeitintervall von einem Jahr einen suffizienten Shunt aufgewiesen. Der zweite Patient hatte zuvor im Abstand von drei Monaten zwei Kollageninjektionen erhalten, die zweite lag 11 Monate zurück.

Zwei Patienten verfügten nach einmaliger Kollagenapplikation über einen Zeitraum von sieben Monaten über einen suffizienten tracheoösophagealen Shunt. Die dann auftretende Rezidivfistel wurde in einem Fall durch Entfernung der Stimmprothese mit anschließender Schrumpfung des Shunts und im anderen Fall durch operativen Verschluß der Fistel therapiert.

Bei unseren Patienten gab es keine Korrelationen zwischen erfolgreichem Fistelverschluss durch Kollageninjektion und stattgehabter Bestrahlung.

Es waren im Durchschnitt 1,6 Kollageninjektionen zum Erreichen eines suffizienten tracheoösophagealen Shunts notwendig. Das im Rahmen unserer Untersuchung ermittelte Zeitintervall der durch Kollagen erreichten, erfolgreichen Shuntbehandlung betrug dabei im Mittel 9,3 Monate bei einem gegebenen Nachbeobachtungsintervall von durchschnittlich 10 und maximal 14 Monaten.

Einen Überblick über diese Ergebnisse geben die folgenden Grafiken. Es wurden dabei die zehn Patienten berücksichtigt, bei denen eine Kollageninjektion vorgenommen wurde. Ein Patient ist mittlerweile verstorben, so dass er für die Befragung nicht mehr zur Verfügung stand.

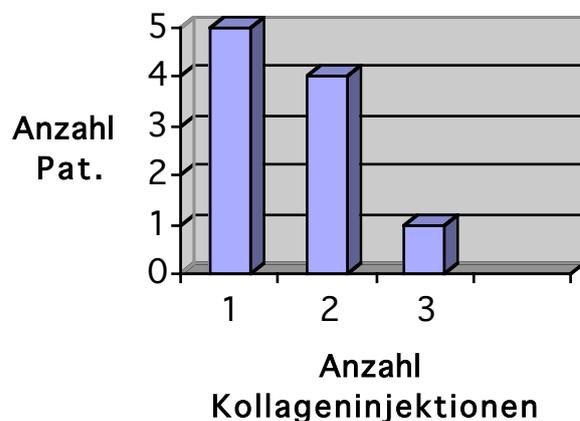


Abb. 11: Anzahl nötiger Kollageninjektionen bis zum Erreichen eines suffizienten Shunts.

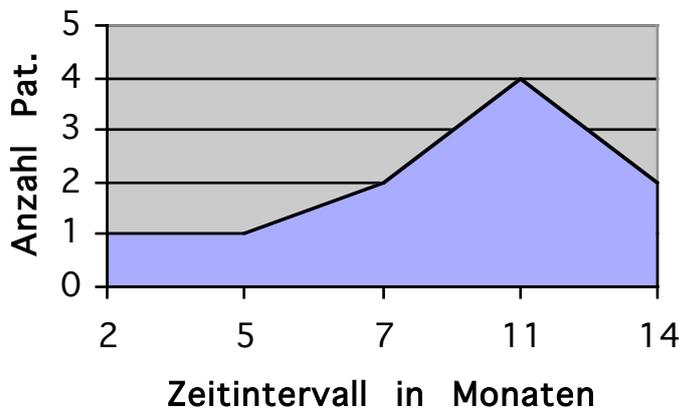


Abb. 12: Zeitinterall des suffizienten Shunts.

#### 4.4 Auswertung des Fragebogens zur subjektiven Einschätzung der Therapie

##### 4.4.1 Bewertung des Injektionsvorgangs

Die Verträglichkeit der Kollageninjektion wurde von sieben Patienten mit „sehr gut“ und von zwei Patienten mit „gut“ bewertet (Abb. 13). Somit bestätigen alle neun Patienten eine sehr gute bis gute Verträglichkeit der Kollageninjektion.

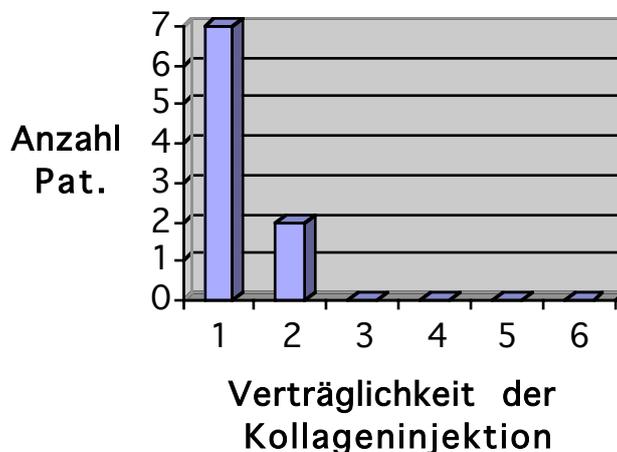


Abb. 13: Bewertung der Verträglichkeit der Kollageninjektion.

#### 4.4.2 Auftreten von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden von keinem Patienten beschrieben.

#### 4.4.3 Bewertung der Schmerzhaftigkeit der Injektion

Die Schmerzhaftigkeit des Injektionsvorganges wurde auf einer Skala von 1 – 6 mit 1: schmerzlos und 6: sehr schmerzhaft von sechs Patienten mit einer 1 und von drei Patienten mit einer 2 bewertet, das heißt alle Patienten beurteilen die Prozedur als gar nicht bis sehr wenig schmerzhaft (Abb. 14).

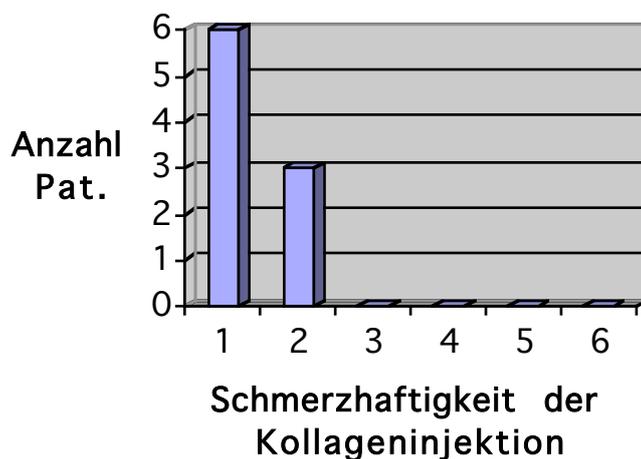


Abb. 14: Bewertung der Schmerzhaftigkeit des Injektionsvorgangs.

#### 4.4.4 Einschätzung des Therapieerfolgs

Auf einer Skala von 1 – 6 mit 1 stehend für voller Erfolg und 6 für absoluter Misserfolg wurde der Gesamttherapieerfolg von zwei Patienten mit einer 1, von einem Patienten mit einer 2, von fünf Patienten mit einer 3 und von einem Patienten mit einer 6 beurteilt (Abb. 15).

Bei den Patienten, welche die Injektion als vollen Erfolg betrachten, hatte bereits eine einzige Kollageninjektion zu einem suffizienten Abschluss der Fistel an die Stimmprothese geführt.

Bei den Patienten, die den Erfolg als befriedigend einschätzen, waren hierzu zwei oder mehr Injektionen notwendig und bei dem Patienten, welcher die Injektion als absoluten Misserfolg beurteilt, musste aufgrund eines Rezidivs nach Zyderm<sup>®</sup>-Applikation schließlich ein operativer Fistelverschluss vorgenommen werden.

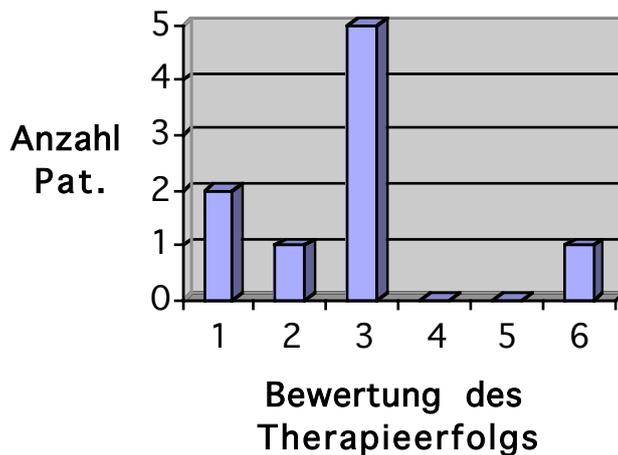


Abb. 15: Bewertung des Therapieerfolgs.

#### 4.4.5 Frage nach Wiederholung der Kollageninjektion

Die Frage, ob sie bei entsprechender Notwendigkeit eine erneute Kollageninjektion vornehmen lassen würden, beantworteten acht Patienten mit „Ja“ und ein Patient traf hierzu keine Aussage.

#### 4.4.6 Frage nach Empfehlung der Therapie

Auf die Frage, ob sie die Injektionstherapie auch anderen Patienten empfehlen würden, antworteten acht Patienten mit „Ja“ und ein Patient traf hierzu wiederum keine Aussage.

#### 4.4.7 Vergleich alternativer Therapiemethoden des insuffizienten tracheoösophagealen Shunts

Auf die Anfrage nach früher aufgetretenen Erweiterungen des tracheoösophagealen Shunts und deren Therapie gaben sechs Patienten an, bereits in der Vergangenheit durch Entfernung der Stimmprothese mit anschließender Ernährung über Magensonde während der Schrumpfung des Shunts und erneutem Einsetzen einer Stimmprothese behandelt worden zu sein. Beim Vergleich dieser beiden Methoden berichteten alle sechs Patienten, dass die Kollageninjektion die angenehmere und effizientere Therapie sei. Fragen nach anderen Therapieformen der Shuntinsuffizienz wurden verneint und konnten somit auch nicht in die Beurteilung aufgenommen werden.

#### 4.4.8 Frage nach einer Beteiligung an den Kosten

Bei allen unseren Patienten waren die Kosten für die Kollageninjektion nach einem entsprechenden Antrag von den Krankenkassen übernommen worden. Wir stellten den Patienten jedoch abschließend die Frage, ob sie bereit wären, die Materialkosten für die Injektionsbehandlung (ca. 165€ pro Spritze) selber zu übernehmen, falls ihre Krankenkasse die Übernahme der Behandlungskosten ablehne. Hierauf antworteten drei Patienten mit „Ja“, drei mit „Nein“ und drei waren sich nicht sicher.

## 5. Diskussion

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich ca. 2200 Patienten laryngektomiert (Hagen, 1990). Die postoperative Rehabilitation umfasst nicht nur den Umgang mit somatischen Funktionsbeeinträchtigungen des Patienten, sondern sollte über eine psychosoziale Betreuung eine Reintegration des Erkrankten in sein gewohntes soziales Umfeld ermöglichen. Der wichtigste Teil der Reintegration besteht in der Wiederherstellung der Stimmfunktion, um die Kommunikation des Patienten mit seinem Umfeld zu erleichtern. Hierzu muss gegebenenfalls eine gezielte logopädische und physikalische Therapie durchgeführt werden. Die Ösophagusersatzstimme und der Elektrolarynx (Servox) werden heute zunehmend seltener für die Wiederherstellung der verlorenen Stimme eingesetzt.

Die inzwischen am weitesten verbreitete Methode zur Stimmrehabilitation ist die chirurgische Anlage eines tracheoösophagealen Shunts mit anschließender Implantation einer Stimmprothese.

Ein gelegentliches, aber durchaus typisches Problem ergibt sich durch einen insuffizienten tracheoösophagealen Shunt mit konsekutiver Aspirationsneigung. In der Mehrzahl der Fälle ist dieses insuffiziente Stimmprothesenlager durch Schrumpfung nach temporärer Entfernung der Stimmprothese behandelbar (Neumann, 2000; Ramirez, 2001). Von Manni wurde außerdem die operative Korrektur des insuffizienten Lagers durch Nähte beschrieben, welche die Ränder des Shunts annäherten und eine Reinsertion der Prothese nach drei Tagen erlaubte (Manni, 1990). Als Alternative zu den genannten Maßnahmen erscheint eine künstliche Gewebeaugmentation durch eine lokale Injektionsbehandlung mit geeignetem Füllmaterial möglich.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 10 Patienten untersucht, die nach einem vergeblichen Schrumpfungsversuch (temporäre Stimmprothesenentfernung) aufgrund einer persistierenden, insuffizienten tracheoösophagealen Fistel eine perifistuläre Injektion mit Kollagen erhalten hatten.

Bei allen Patienten war es im kranialen Anteil des tracheoösophagealen Shunts zu einer Dehiszenz gekommen. Vermutlich kommt diese bei den typischerweise mit Trachealkanülen versorgten Patienten dadurch zustande, dass insbesondere während des Einsetzens der Kanüle

in das Tracheostoma eine wiederholte mechanische Belastung die Stimmprothese nach caudal drückt. Zusätzlich dürfte hier auch die Schwerkraft eine Rolle spielen, welche die Stimmprothese in den caudalen Abschnitt des erweiterten tracheoösophagealen Shunts führt.

Kollagen hat sich in der Therapie der Gewebeaugmentation inzwischen millionenfach bewährt. In der ästhetischen Medizin gilt es nach wie vor als Goldstandard (Rauch, 2004). Die Vorteile von Kollagen als Biofiller liegen in seiner ubiquitären Verfügbarkeit, der vergleichsweise einfachen Applikation und der großen Erfahrung mit der Substanz (Ashinoff, 2000; Connor, 2003; Klein, 2001; Rauch, 2004).

Da Kollagen ein Produkt ist, welches aus Rindern gewonnen wird, besteht zumindest eine theoretische Möglichkeit der Übertragung von Prionen und der Infektion mit der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Da das gesamte bovine Kollagen aus einer geschlossenen nordamerikanischen Herde gewonnen wird und bisher in der Weltliteratur keine Fälle von Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nach Kollageninjektion bekannt wurden, ist diese theoretische Gefahr zu vernachlässigen (Connor, 2003; Klein, 2001; Rauch, 2004).

Ein bekanntes Handikap bei der Verwendung von Kollagen ist sein allergenes Potential. So können sich trotz negativer Testung auch noch nach Wochen unerwünschte, eventuell irreversible Nebenwirkungen einstellen (Klein, 2001). Eine vorhergehende Testung des Präparats Zyderm<sup>®</sup> 2 Collagen Implant wird daher vier Wochen vor der eigentlichen Injektion empfohlen.

Dieses Zeitintervall kann aufgrund der mehr oder weniger ausgeprägten Aspiration über die insuffiziente tracheoösophageale Fistel nur in seltenen Fällen tatenlos abgewartet werden. Aus diesem Grund wurden Patienten, bei denen sich ein perifistuläres Paravasat andeutete, wie auch solche mit entsprechender Anamnese (insuffizientes Lager in der Vergangenheit), frühzeitig mit der Testsubstanz versorgt. In dem genannten Zeitintervall wurde schließlich sowohl der Möglichkeit der spontanen Schrumpfung der Fistel (bisherige Standardtherapie) Rechnung getragen, als auch eine nötige Kostübernahme durch die Krankenkassen abgeklärt.

Da Kollagen bisher überwiegend für kosmetische Indikationen verwendet wird, sollte vor Therapiebeginn Rücksprache mit dem medizinischen Dienst der zuständigen Krankenkasse gehalten werden. Bei den vorgestellten Patienten wurde ein Antrag mit entsprechender

Begründung gestellt, wonach in allen Fällen die Kosten für die Kollageninjektion von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wurden.

Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil ist die Resorption des Kollagens durch Phagozytose. Auch eine suffiziente Gewebeaugmentation mit Kollagen kann keinen dauerhaften Therapieerfolg garantieren, so dass ggf. wiederholte Injektionen notwendig sind, um einen permanenten Fistelverschluss zu erreichen. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass die Kollageninjektion einen suffizienten Fistelverschluss über den Zeitraum von mehreren Monaten ermöglicht (Durchschnitt 9,3 Monate). Nach Resorption des Kollagens besteht anschließend die Möglichkeit der erneuten Gabe, vorausgesetzt allergische Reaktionen oder zeitverzögerte, unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet. Allergische Reaktionen oder zeitverzögerte Nebenwirkungen traten bei keinem Patienten auf. In dem untersuchten Patientenkollektiv waren im Mittel 1,6 Injektionen notwendig, um einen suffizienten Fistelverschluss zu erreichen. Bei allen Patienten wurde in einer ersten Sitzung eine definierte Menge von ca. 0,7 ml Zyderm<sup>®</sup> 2 injiziert. Aufgrund der Ausdehnung des Shunts konnte bei 3 von 10 Patienten hiermit ein suffizienter Fistelverschluss erreicht werden. Bei 4 weiteren reichte eine Nachinjektion von bis zu 0,3 ml um das angestrebte Therapieziel, den Verschluss der Fistelinsuffizienz zu erreichen. Die definierte Menge von 0,7 ml bei der ersten Applikation wurde gewählt, um eine Überkorrektur möglichst zu vermeiden, da diese im Vergleich zur Nachkorrektur gravierendere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Auch durch suboptimale Plazierung des Kollagens im Gewebe bzw. durch Phagozytose des injizierten Materials können unter Umständen mehrere Injektionen notwendig werden.

Die Patientenzufriedenheit des Therapieverfahrens kann bei den hier befragten Patienten als gut bezeichnet werden. Acht von neun Patienten würden das Therapieverfahren anderen Patienten empfehlen und sich erneut mit Kollageninjektionen therapieren lassen. Die Patientenzufriedenheit hing im Wesentlichen von der Anzahl der notwendigen Injektionen bis zum Erreichen eines suffizienten Fistelverschlusses ab. Nebenwirkungen wurden bei den von uns untersuchten Patienten nicht beobachtet und auch die Schmerzhaftigkeit der Injektion war in unserem Patientenkollektiv zu vernachlässigen. Interessanterweise würden sich acht von neun befragten Patienten erneut Kollagen zur Therapie einer tracheoösophagealen Shuntinsuffizienz injizieren lassen, aber nur drei waren bereit / oder wären in der Lage, die Therapiekosten im Falle einer Ablehnung durch die Kassen selbst zu tragen.

Im Vergleich zu den anderen erwähnten Verfahren ist das Einspritzen von Kollagen in das insuffiziente Stimmprothesenlager verhältnismäßig kostengünstig. Die Materialkosten für eine Zyderm<sup>®</sup> 2 Spritze inklusive der Testsubstanz betragen ca. 165€. In der Regel reicht eine 1 ml Spritze Zyderm<sup>®</sup> 2 mit einer Injektion von ca. 0,7 ml in der ersten Sitzung und gegebenenfalls der restlichen 0,3 ml (Nachkorrektur bzw. Feinabstimmung) in einer zweiten Sitzung, um eine Abdichtung des tracheoösophagealen Shunts zu erreichen. Diese Kosten sind verhältnismäßig gering im Vergleich zu denen eines mehrtägigen stationären Aufenthalts mit Entfernung der Stimmprothese, anschließender Schrumpfung des Shunts sowie Ernährung des Patienten über eine Magensonde, beziehungsweise denen eines operativen Verschlusses der insuffizienten Fistel.

Andere Biofiller versprechen im Vergleich zu Kollagen hingegen die Möglichkeit eines schnelleren Therapiebeginns aufgrund fehlender allergener Eigenschaften und somit Entfallen der Testphase oder ein längeres Erfolgsintervall durch einen permanenten Augmentationseffekt. Eine bekannte Alternative zu Kollagen in der Gewebeaugmentation stellt Hyaluronsäure bzw. deren Derivate dar (Restylane<sup>®</sup>, Hylaform<sup>®</sup>) (Narins, 2003). Die biotechnisch aus Streptokokkenkulturen oder aus Hahnenkämmen gewonnene Hyaluronsäure ist ein gelatineartiges Polysaccharid, das in Bakterien und fast allen Säugetierarten vorkommt. Aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens gilt Hyaluronsäure als nicht allergen, ein Allergietest vor Injektion ist deshalb nicht notwendig. Dadurch würde das Zeitintervall der Beobachtung entfallen und die Gefahr von Sekundärkomplikationen minimiert werden. Dennoch müssen aufgrund der Polysaccharidstruktur bekannte Eiweißallergiker von einer Injektionsbehandlung ausgeschlossen werden. In Abhängigkeit von dem verwendeten Produkt sind auch nach Applikation von Hyaluronsäure Hypersensitivitäts- bis hin zur Abstoßungsreaktionen beobachtet worden (Klein, 2001). Zu den bekannten Nebenwirkungen zählen weiterhin lokale Ödeme und Rötungen an der Injektionsstelle (Ashinoff, 2000).

Hyaluronsäure steht, ähnlich wie Kollagen, in verschiedenen Viskositäten zur Verfügung. Sie wird in Form eines viskoelastischen Gels in das Gewebe eingespritzt. Dort bindet sie, ohne mit dem umliegenden Gewebe reagieren zu müssen, Wasser und erzielt damit einen Augmentationseffekt. Hyaluronsäure wird von Lymphozyten abgebaut und über die Leber verstoffwechselt, so dass ähnlich wie bei Kollagen in der Regel nach wenigen Monaten Wiederholungsinjektionen nötig sind (Rauch, 2004). Im Gegensatz zu Zyderm<sup>®</sup> 2 Collagen Implant enthalten kommerzielle Hyaluronsäurepräparate keinen Zusatz von Lokalanästhesie, so dass eine zusätzliche Injektion von Lokalanästhetika notwendig sein könnte.

Unterschiede zwischen Kollagen und Hyaluronsäure ergeben sich auch in der Lagerung. Hyaluronsäure kann bei Zimmertemperatur, Kollagen jedoch nur im Kühlschrank aufbewahrt werden. Einmal geöffnet müssen Hyaluronsäurederivate jedoch innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden. Dies bedeutet einen deutlichen Nachteil, da eine Nachinjektion mit derselben Spritze somit nicht möglich ist. Hyaluronsäurepräparate sind vergleichsweise günstig, eine Spritze Hylaform<sup>®</sup> kostet ca. 93€, was im Fall einer Kostenübernahme-Ablehnung durch die Krankenkasse für den Patienten einen Vorteil bedeuten kann, sollte sich dieser entscheiden, die Kosten selbst zu tragen.

Es findet sich in der Literatur lediglich ein einziger Erfahrungsbericht zum Einsatz von Hyaluronsäure zur Augmentation eines insuffizienten tracheoösophagealen Shunts (Luff, 1999), in dem ähnlich lange Erfolgsintervalle wie nach der Applikation von Kollagen beschrieben werden.

Eine weitere Alternative zu Kollagen stellen Polydimethylsiloxan Elastomere (PDMS) dar. Diese Mitglieder der Silikonfamilie der Elastomere sind in einem biologisch abbaubaren Hydrogel aus Polyvinylpyrrolidon (PVP) eingebunden. Eine 60/40 Mischung aus PVP und PDMS wird unter dem Handelsnamen Bioplastique<sup>®</sup> vertrieben. Bioplastique<sup>®</sup> wurde 1989 entwickelt. Die Partikelgröße beträgt 100-600µm, mit einer mittleren Größe von 200µm. Die Partikelgröße verhindert die Phagozytose der Substanz (Duruiseau, 2004). Dadurch entfallen auch antigene Eigenschaften sowie die allergene Potenz. Eine Hauttestung vor Behandlungsbeginn ist somit auch bei dieser Substanz nicht notwendig. Der Augmentationseffekt ist permanent, da Fibroblasten Kollagen um die Elastomere ablagern, während der Hydrogel-Carrier über das reticuloendotheliale System und die Nieren ausgeschieden wird (Rokade, 2003). Der Augmentationseffekt von Bioplastique<sup>®</sup> ist gleichzeitig auch irreversibel. Die im Vergleich zu Kollagen und Hyaluronsäure höhere Viskosität macht die Applikation jedoch deutlich schwieriger.

Höfler und Duman waren 1993 die ersten, die über den Einsatz von Bioplastique<sup>®</sup> zur Stimmlippenaugmentation im menschlichen Larynx berichteten, während Sittel et al. Langzeitergebnisse im Umgang mit Bioplastique<sup>®</sup> in der Stimmlippenaugmentation veröffentlichten (Höfler, 1993; Sittel, 2000). Im Jahr 2001 setzten Lichtenberger und Mitarbeiter erstmals Bioplastique<sup>®</sup> zur Gewebeaugmentation bei tracheoösophagealen Fisteln ein (Lichtenberger, 2001). In den nächsten Jahren wurden weitere Erfahrungsberichte publiziert (Lorincz, 2005; Rokade, 2003). In über der Hälfte der dort untersuchten Patienten führte die einmalige Applikation von Bioplastique<sup>®</sup> zu einem suffizienten Fistelverschluss,

wobei auch Fälle von Fistel-Rezidiven nach vier bis sechs Monaten auftraten. Trotz des permanenten Augmentationseffektes durch Bioplastique® können somit wiederholte Injektionen nötig werden, da gezeigt wurde, daß auch unter Bioplastique® eine erneute Vergrößerung der Fistel nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Rezidive machten eine wiederholte Applikation notwendig, in einem Fall häufiger als drei Mal. Unerwünschte Gewebereaktionen waren nach Injektion nicht beobachtet worden.

Aufgrund der Partikelgröße von Bioplastique besitzt es keine antigenen Eigenschaften. Als nichtorganische Substanz können durch die Injektion von PDMS Elastomeren aber Fremdkörpergranulome induziert werden. So gibt es Berichte über Fremdkörpergranulome, die sich nach Bioplastique®-Injektion im Rahmen einer Lippenaugmentation gebildet hatten (Hoffmann, 1999). Diese Reaktionen traten in einem Zeitintervall von bis zu sechs Monaten nach Injektion auf. Die einzige therapeutische Option nach Auftreten dieser Komplikation ist die chirurgische Exzision der Granulome (Hoffmann, 1999). Im Gegensatz zu den meist leichten allergischen Reaktionen auf Kollagen, die entsprechend medikamentös behandelt werden können, bedeutet eine chirurgische Entfernung eine deutlich aufwendigere Therapie, welche - im Fall der Anwendung zur Augmentation eines insuffizienten Stimmprothesenlagers - gleichzeitig zu einem erneuten Auftreten einer Shuntinsuffizienz führen würde. Darüber hinaus ist es möglich, daß nach einer versehentlich erfolgten Überkorrektur einer Shuntinsuffizienz durch Bioplastique® der Fistelverschluss mit einer neuen Prothese kompliziert wird. Angaben in der Literatur finden sich hierzu allerdings nicht.

Neben den bisher erwähnten Alternativen zur Therapie des insuffizienten tracheoösophagealen Fistellagers wurde auch über die Verwendung von autologem Fett berichtet (Perie, 2002). Die Idee autologes Fett zu verwenden, ist aufgrund der relativ einfachen Verfügbarkeit und der unkomplizierten Gewinnung in Lokalanästhesie mittels einer Reduktionsliposuktion („harvesting“) naheliegend. Es besteht auch die Möglichkeit, das Fett durch manuellen Unterdruck mit einer Spritze zu aspirieren („syringe extraction“). Die Injektion des gewonnenen Materials kann sowohl unmittelbar nach Aufbereitung oder aber nach maximal zweijähriger Lagerung bei  $-28^{\circ}\text{C}$  erfolgen. Um einen dauerhaften Augmentationseffekt zu erzielen, sind zunächst Injektionen in ca. dreimonatigen Abständen nötig, da die individuellen Fettzellen eine sehr unterschiedliche und nicht vorhersehbare Überlebensdauer haben (Rauch, 2004). Diese Eigenschaften lassen autologes Fett zur Unterspritzung einer Fistelinsuffizienz nicht als erste Wahl erscheinen. Die Gefahr von Überkorrekturen ist im Vergleich zu den bisher erwähnten Methoden deutlich größer,

gleichzeitig ist das Verfahren durch die notwendige Anzahl der Unterspritzungen aufwendiger.

Margolin und Mitarbeiter berichteten über Erfahrungen mit der perifistulären Injektion von Granulozyten-Makrophagen-stimulierendem-Faktor (GM-CSF) (Margolin, 2001). Sollte die Bildung von Granulationsgewebe durch vermehrte Aktivität von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen in der Peripherie ohne das Einbringen von Fremdmaterialien erreicht werden, würde das Risiko des Auftretens von allergischen Reaktionen oder Fremdkörpergranulationen entfallen. GM-CSF moduliert, im Gegensatz zu G-CSF, synergistisch mit anderen Wachstumsfaktoren, alle Zelllinien mit Ausnahme der lymphozytären Reihe. Ferner erhöht GM-CSF in der Peripherie die Aktivität ausgereifter neutrophiler und eosinophiler Granulozyten und Makrophagen. Die Plasmahalbwertszeit von GM-CSF beträgt wenige Stunden, etwa 2 Stunden nach subkutaner Applikation von GM-CSF werden maximale Plasmakonzentrationen beobachtet. Der Plasmaspiegel nimmt nach mehrtägiger Applikation schnell und kontinuierlich ab. (Grant, 1992; Frampton, 1994 und 1995). Die erwähnten pharmakokinetischen Eigenschaften von GM-CSF lassen den therapeutischen Nutzen bei einer tracheoösophagealen Shuntinsuffizienz fragwürdig erscheinen. Die kurze Halbwertszeit von GM-CSF würde für einen anhaltenden Verschluss häufige Injektionen in kurzen Zeitintervallen nötig machen. Ein weiterer Nachteil von GM-CSF sind die Therapiekosten, da eine einzelne Injektionsspritze ca. 250€ kostet. Das Fehlen von chemotaktischen Eigenschaften nach lokaler Applikation und die schnelle Eliminierung nach Beendigung der Injektionsbehandlung lassen GM-CSF für die Augmentation des insuffizienten Stimmprothesenlagers als nicht geeignet erscheinen.

Eine weitere mögliche Alternativ-Substanz zu dem verwendeten Zyderm<sup>®</sup> 2 ist Zyplast<sup>®</sup> Collagen Implant. Zyplast<sup>®</sup> wird seit Jahren erfolgreich in der Langzeittherapie des vesikoureteralen Refluxes bei Kindern eingesetzt (Frey, 1995 u. 1996; Engert, 1993; Rösch, 1994). Zyplast<sup>®</sup> Collagen Implant wird, im Gegensatz zu Zyderm<sup>®</sup>, in einer nichttoxischen Konzentration von 0,0075% mit Glutaraldehyd quervernetzt. Dies reduziert einerseits die Antigenität und garantiert eine Stabilität des Implantates sowie erschwert bzw. verhindert den metabolischen Abbau durch Kollagenasen (Rösch, 1994; Frey, 1996). Diese Eigenschaften lassen es in unseren Augen als interessante Alternative zu Zyderm<sup>®</sup> 2 in der Therapie der tracheoösophagealen Insuffizienz erscheinen.

Ein bisher noch nicht erforschter Aspekt der Augmentation des insuffizienten Stimmprothesenlagers durch Biofiller ist das Verhalten der oben erwähnten Materialien unter Strahlentherapie bei einem möglichen Rezidiv. Aufgrund der bekannten Bioeigenschaften der verschiedenen Materialien sollten keine Komplikationen entstehen, Lorincz postuliert gar einen positiven Effekt von Bioplastique® auf vorbestrahltes Gewebe, aufgrund des gewebeverbindenden Effekts von Fibroblasten und Kollagen (Lorincz, 2005).

Die Therapie der insuffizienten tracheoösophagealen Fistel bei Stimmprothesenträgern nach Laryngektomie mit Hilfe des Biofillers Kollagen ist aufgrund der komplikations- bzw. nebenwirkungsarmen Anwendung und der guten Patientenakzeptanz eine wertvolle und sichere Ergänzung der bisherigen Therapiekonzepte. Unter Zusammenschau der Charakteristika der bislang für die Behandlung des insuffizienten Stimmprothesenlagers eingesetzten Materialien ist zum jetzigen Zeitpunkt eine uneingeschränkte Empfehlung nicht möglich. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und langen Nachbeobachtungszeiträumen werden nötig sein, um den optimalen Wirkstoff für die Augmentation eines insuffizienten tracheoösophagealen Fistellagers bestimmen zu können.

## 6. Zusammenfassung

Die Stimmrehabilitation nach vollständiger Kehlkopfentfernung (Laryngektomie) erfolgt in der Regel mit einer Stimmprothese, die in eine zuvor geschaffene tracheoösophageale Fistel (künstliche Verbindung zwischen Luft- und Speiseröhre) eingesetzt wird. Ein gelegentliches, aber durchaus typisches Problem ergibt sich durch ein insuffizientes Fistellager, welches in der Mehrzahl der Fälle durch dessen Schrumpfung nach temporärer Entfernung der Stimmprothese behandelbar ist.

In der vorliegenden Arbeit werden 10 Patienten vorgestellt, die auch nach oben beschriebener Maßnahme eine persistierende tracheoösophageale Leckage aufwiesen und bei denen eine Injektion von Kollagen (Zyderm® Collagen 2 Implant) zur Augmentation des insuffizienten Stimmprothesenlagers vorgenommen wurde. Es wurden nachfolgend Verträglichkeit und Effektivität der Injektionsbehandlung wie auch die Patientenzufriedenheit durch Nachbeobachtung bzw. standardisierten Fragebogen bestimmt.

Um einen suffizienten Fistelverschluß zu erreichen, waren im Mittel 1,6 Kollageninjektionen erforderlich. Eine erfolgreiche Augmentation des Fistellagers war durchschnittlich für 9,3 Monate zu beobachten. Es ließ sich eine sehr gute bis gute Verträglichkeit der eigentlichen Injektionsbehandlung feststellen und im gesamten Nachbeobachtungszeitraum traten keinerlei Nebenwirkungen auf. Von der Mehrzahl der Patienten wurde die Therapiezufriedenheit mit sehr gut bis befriedigend angegeben. Die Zufriedenheit war dabei im Wesentlichen von der Anzahl der notwendigen Injektionen wie auch dem erreichten Zeitintervall abhängig.

Zusammenfassend stellt die perifistuläre Kollageninjektion eine effektive, preisgünstige und risikoarme Methode zur temporären Augmentation des insuffizienten Stimmprothesenlagers bei laryngektomierten Patienten dar. Aufgrund der zu applizierenden Testdosis ist bei kurzfristigem Handlungsbedarf auf andere Füllmaterialien zurückzugreifen, die möglicherweise auch einen länger anhaltenden Augmentationseffekt erlauben.

## **7. Danksagung**

Meinem geschätzten Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Thomas Hoffmann danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, für das große Interesse, mit dem er die Ausführung begleitet hat sowie für seine stete wissenschaftliche und persönliche Förderung.

Ferner gilt mein Dank meiner zukünftigen Gattin, Fr. Dr. med. Claudia Bente, für ihre unermüdliche fachliche und menschliche Unterstützung. Ihre Geduld und konstruktive Kritik halfen mir sehr bei der Erstellung der Arbeit.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Henning Bier für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Mittel sowie den Patienten der Studie für ihre freundliche Kooperation.

## 8. Literatur

1. Ackerstaff AH, Hilgers FJ, Aaronson NK, Balm AJ: Communication, functional disorders and lifestyle changes after total laryngectomy; Clin Otolaryngol 1994, 19: 295-300
2. Ackerstaff AH, Hilgers FJM: Die Folgen einer totalen Kehlkopfentfernung unter besonderer Beachtung der Rehabilitation der Stimme und unteren Luftwege; HNO 1997, 45: 97-104
3. Ahmad I, Kumar BN, Radford K, O'Connell J, Batch AJG: Surgical voice restoration following ablative surgery for laryngeal and hypopharyngeal carcinoma; J Laryngol Otol 2000, 114: 522-5
4. Andrews JC, Mickel RA, Hanson DG, Monohan GP, Ward PH: Major complications following tracheoesophageal puncture for voice rehabilitation; Laryngoscope 1984, 97: 562-7
5. Ashinoff R: Overview: Soft tissue augmentation; Clin Plast Surg 2000; 27: 479-87
6. Aust MR, McCaffrey TV: Early speech results with the Provox prosthesis after laryngectomy; Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg 1997, 123: 966-8
7. Ayache S, Tramier B, Michel L, Mardyla N, Strunski V.: Vocal rehabilitation with tracheoesophageal prosthesis. Study of peri-prosthetic leakages; Rev. Laryngol Otol Rhinol 2004, 125: 89-92
8. Balukova OV, Shcherbak LN, Savelov NA, Ungiadze GV, Zborovskaia IB: Papilloma virus infection in pretumor and tumor masses of the larynx; Vestn Ross Akad Med Nauk 2004, 12: 36-9
9. Bauters TGM, Moerman M, Vermeersch H, Nelis HJ: Colonization of voice prostheses by albicans and non-albicans Candida species; Laryngoscope 2002, 112: 708-11

10. Blom ED, Singer MI, Hamaker RC: Tracheostoma valve for postlaryngectomy voice rehabilitation; *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982, 91: 576
11. Blom ED, Singer MI, Hamaker RC: A prospective Study of tracheoesophageal speech; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986, 112: 440-7
12. Boenninghaus HG: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; Springer Verlag Berlin Heidelberg, New York 1993: 349
13. Bonkowsky V, Wollenberg B, Siefert A, Zimmermann F: Malignome des Kehlkopfes; in Wollenberg B, Zimmermann F (Hrsg.): *MANUAL: Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Kopf-Hals-Malignome*; Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München 2003, 3: 163-71
14. Brasnu D, Pages JC, Laccourreye O, Jouffre V, Monfrais Pfauwadel MC, Crevier Buchman L: Results of the treatment of spontaneous widening of tracheoesophageal punctures after laryngeal implant; *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1994, 111: 456-60
15. Brown DH, Hilgers FJM, Irish JX, Balm AJM: Postlaryngectomy voice rehabilitation: State of the art at the millennium; *World J Surg* 2003, 27: 824-31
16. Callanan V, Gurr P, Baldwin D, White-Thompson M, Beckinsale J, Bennett J: Provox valve use for post-laryngectomy voice rehabilitation; *J Laryngol Otol* 1995, 109: 1068-71
17. Conley JJ, De Amesti F, Pierce JK: A new surgical technique for vocal rehabilitation of the laryngectomized patient; *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1958, 79: 116-25
18. Connor MS, Karlis V, Ghali GE: Management of the aging forehead: a review; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000, 95: 642-8

19. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AF, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley J, Chao KSC, Schultz CJ, Lee N, Fu KK: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck; *N Engl J Med* 2004, 350: 1937-44
20. Daniilidis I, Nikolaou A, Markou C, Kotsani A: Stimmrehabilitation nach totaler Laryngektomie. Stimmprothesen oder Ösophagus-Ersatzstimme?; *Laryngo-Rhino-Otol* 1998, 77: 89-92
21. Debruyne F, Delaere P, Wouters J, Uwents P: Acoustic analysis of tracheo-oesophageal versus oesophageal speech; *J Laryngol Otol* 1994; 108: 325-8
22. De Maddalena H, Maaßen M, Arold R, Ptok M, Zenner HP: Stimmrehabilitation nach Laryngektomie mit Stimmprothesen. Ergebnisse einer prospektiven Verlaufsuntersuchung; *Laryngo-Rhino-Otol* 1992, 71: 416-22
23. De Maddalena H: The influence of early speech rehabilitation with voice prosthesis on the psychological state of laryngectomized patients; *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002, 259: 48-52
24. Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 2002
25. Dommrich S, Kramp B, Böhm F: Funktionelle Ergebnisse von Stimmprothesen und Ösophagusersatzstimme bei laryngektomierten Patienten; Vortrag auf der 20. Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGPP (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie) 12. bis 14.09.2003, Rostock
26. Duruisseau O, Wagner I, Fugain C, Chabolle F: Endoscopic rehabilitation of vocal cord paralysis with a silicone elastomer suspension implant; *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, 131: 243-7
27. Elving GJ, Van Weissenbruch R, Busscher HJ, Van der Mei HC, Albers FWJ: The influence of radiotherapy on the lifetime of silicone rubber voice prosthesis in laryngectomized patients; *Laryngoscope* 2002, 112: 1680-3

28. Engert J, Dettmer P, Beyer HJ: Die Behandlung des vesikoureteralen Refluxes im Kindesalter durch endoskopische subureterale Kollageninjektion; *der kinderarzt* 1993, 2: 177-84
29. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer; *N Engl J Med* 2003, 349: 2091-8
30. Frampton JE, Lee CR, Faulds D: Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia; *Drugs* 1994, 48: 731-60
31. Frampton JE, Yarker YE, Goa KL: Lenograstim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia and related clinical settings; *Drugs* 1995, 49: 767-93
32. Frey P: Die endoskopische Behandlung des vesikoureterorenen Refluxes beim Kind; *Urologe* 1996, 35: 97-103
33. Frey P, Lutz N, Jenny P, Herzog B: Endoscopic subureteral collagen injection for the treatment of vesicoureteral reflux in infants and children; *J Urol* 1995, 154: 804-7
34. Fukutake T, Yamashita T: Speech rehabilitation and complications of primary tracheoesophageal puncture; *Acta Otolaryngol* 1993, Supl. 500: 117-20
35. Gebrauchsinformation für Fachkreise: Zyderm<sup>®</sup> Collagen Implant; COLLAGEN Aesthetics, Hersteller: Collagen Corporation, 2500 Faber Place, Palo Alto, CA 94303; Vertrieb in Deutschland durch: McGhan Medical GmbH, Hansaallee 201, D-40549 Düsseldorf
36. Grant SM, Heel RC: Recombinant granulocyte-macrophage colony- stimulating factor (rGM-CSF). A review of its pharmacological properties and prospective role in the management of myelosuppression; *Drugs* 1992 Apr; 43: 516-60

37. Graville D, Gross N, Andersen P, Everts E, Cohen J: The long-term indwelling tracheoesophageal prosthesis for alaryngeal voice rehabilitation; Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999, 125: 288-92
38. Gussenbauer C: Ueber die erste durch Theodor Billroth am Menschen ausgeführte Kehlkopftirpation und die Anwendung eines künstlichen Kehlkopfes – Langenbeck; Archiv für klinische Chirurgie 1874, 17: 343-56
39. Guttmann MR: Rehabilitation of the voice of laryngectomized patients; Arch Otolaryngol 1932, 15: 478
40. Gutzmann H: Stimme und Sprache ohne Kehlkopf; Laryngo-Rhino-Otol 1909, 1: 221-42
41. Hagen R: Stimmrehabilitation nach totaler Laryngektomie in der Bundesrepublik Deutschland: Eine aktuelle Bestandsaufnahme: HNO 1990, 38: 417-20
42. Herrero R: Chapter 7: Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract; J Natl Cancer Inst Monogr 2003, 31: 47-51
43. Hilgers FJM, Schouwenburg PF: A new low-resistance, self-retaining prosthesis (Provox<sup>TM</sup>) for voice rehabilitation after total laryngectomy; Laryngoscope 1990, 100: 1202-7
44. Hilgers FJM, Ackerstaff A, Aaronson NK, Schouwenburg PF, Van Zandwijk N: Physical and psychosocial consequences of total laryngectomy; Clin Otolaryngol 1990, 15: 421-5
45. Hilgers FJM, Cornelissen MW, Balm AJM: Aerodynamic characteristics of the Provox low-resistance indwelling voice prosthesis; Eur Arch Otorhinolaryngol 1993, 250: 375-8
46. Hilgers FJM, Balm AJM, Gregor RT: Stimmrehabilitation nach Laryngektomie mit der Provox-Stimmprothese. Chirurgische und technische Aspekte, Teil 2; HNO 1995, 43: 261-7

47. Höfler H, Duman M: Stimmlippenunterfütterung mit Bioplastique: erste Ergebnisse  
Zentralbl HNO 1993: 577
48. Hoffmann C, Schuller-Petrovic S, Soyer HP, Kerl H: Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials; J Am Acad Dermatol 1999, 40: 100-2
49. Hotz MA, Baumann A, Schaller I, Zbaren P: Success and predictability of Provox prosthesis voice rehabilitation; Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002, 128: 687-91
50. IssingWJ, Fuchshuber S, Wehner M: Incidence of tracheo-oesophageal fistulas after primary voice rehabilitation with the Provox or the Eska-Herrmann voice prosthesis; Eur Arch Otorhinolaryngol 2001, 258: 240-2
51. Izdebski K, Reed CG, Ross JC, Hilsinger RL: Problems with tracheoesophageal fistula voice restoration in totally laryngectomized patients. A review of 95 cases; Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994, 120: 840-5
52. Kao WW, Mohr RM, Kimmel CA, Getch C, Silverman C: The outcome and techniques of primary and secondary tracheoesophageal puncture; Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994, 120: 301-7
53. Kearny A: Nontracheoesophageal speech rehabilitation; Otolaryngol Clin North Am 2004, 37: 613-25
54. Kischk BT, Gross M: Vergleichende Beurteilung der Ersatzstimme nach Laryngektomie; HNO 1995, 43: 304-10
55. Klein AW: Collagen Substances; Fac Plast Surg Clin North Am 2001, 9: 205-18
56. Klein AW: Skin Filling: Collagen and other injectables of the skin; Dermatol Clin 2001, 19: 491-508

57. LaBruna A, Klatsky I, Huo J, Weiss MH: Tracheoesophageal puncture in irradiated patients; *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996, 104: 279-81
58. Laccourreye O, Ménard M, Crevier-Buchman L, Couloigner V, Brasnu D: In situ lifetime, causes for replacement and complications of the Provox voice prosthesis; *Laryngoscope* 1997, 107: 527-30
59. Lichtenberger G: Advances and refinements in surgical voice rehabilitation after laryngectomy; *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001, 258: 281-4
60. Lorincz BB, Lichtenberger G, Bihari A, Falvai J: Therapy of periprosthetical leakage with tissue augmentation using Bioplastique around the implanted voice prosthesis; *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005, 262: 32-4
61. Luff DA, Izzat S, Farrington WT: Viscoaugmentation as a treatment for leakage around the Provox 2 voice rehabilitation system; *J Laryngol Otol* 1999, 113: 847-8
62. Mäkitie AA, Aaltonen LM, Niemensivu R, Bäck L, Juvas A, Lehtonen H: Postlaryngectomy voice restoration using a voice prosthesis: a single institution's ten-year experience; *Annal Otol Rhinol Laryngol* 2003, 112: 1007-10
63. Mahieu HF, Van Saene HKF, Rosingh JH: Candida vegetations on silicone voice prostheses; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986, 112: 321-3
64. Manni JJ, Broek van den P: Surgical and prosthesis-related complications using the Groningen button voice prosthesis; *Clin Otolaryngol* 1990, 15: 515-23
65. Manni JJ: Indikationen zur definitiven Entfernung der Groningen-Stimmprothese und Schicksal der tracheoösophagealen Fistel; *Otorhinolaryngol Nova* 1991, 1: 146-50
66. Margolin G, Masucci G, Kuylenskierna R, Bjorck G, Hertegard S, Karling J: Leakage around voice prosthesis in laryngectomees: treatment with local GM-CSF; *Head Neck*. 2001; 23:1006-10

67. Matton G, Anseeuw A, De Keyser F: The history of injectable biomaterials and the biology of collagen; *Aesth Plast Surg* 1985, 9: 133-40
68. Mozolowski E: Surgical rehabilitation of voice and speech after laryngectomy; *Otolaryngol Pol* 1972, 26: 653-61
69. Nalbadian M, Nikolaou A, Nikolaidis V, Petridis D, Themelis C, Daniilidis I: Factors influencing quality of life in laryngectomized patients; *Eur Arch Otolaryngol* 2001, 258: 336-40
70. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S: A randomized double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds; *Dermatol Surg* 2003, 29: 588-95
71. Neumann A, Schultz-Coulon HJ: Management von Komplikationen nach prothetischer Stimmrehabilitation; *HNO* 2000, 48: 508-16
72. Op de Coul BMR, Hilgers FJM, Balm AJM, Tan IB, Van den Hoogen FJA, Van Tinteren H: A decade of postlaryngectomy vocal rehabilitation in 318 patients; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000, 126: 1320-8
73. Perie S, Ming X, Dewolf E, St Guily JL: Autologous fat injection to treat leakage around tracheoesophageal puncture; *Am J Otolaryngol*. 2002; 23: 345-50
74. Pindzola RH, Cain BH: Acceptability ratings of tracheoesophageal speech; *Laryngoscope* 1988; 98: 395-7
75. Ramirez MJF, Domenech FG, Durban SB, Llatas MC, Ferriol EE, Martinez RL: Surgical voice restoration after total laryngectomy: long-term results; *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001, 258: 463-6
76. Rauch L, Ruzicka T: Aesthetic dermatology. Botulinumtoxin A and soft tissue augmentation; *Hautarzt* 2004, 55: 621-9

77. Remacle MJM, Declaye XJM: Gax-collagen injection to correct an enlarged tracheoesophageal fistula for a vocal prosthesis; *Laryngoscope* 1988; 98: 1350-2
78. Rösch W, Bürst M, Greskötter KR, Schott G: Die endoskopische Behandlung des vesikorenenalen Refluxes; *Sozialpädiatrie und Kinderärztliche Praxis* 1994, 5: 284-8
79. Rokade AV, Mathews J, Reddy KTV: Tissue augmentation using Bioplastique as a treatment of leakage around a Provox 2 prosthesis; *J Laryngol Otol* 2003, 117: 80-2
80. Schultz-Coulon HJ: Ärztliche Nachbetreuung von Laryngektomierten mit Stimmprothese; *HNO* 1993, 41: 597-608
81. Silver FM, Gluckman JL, Donegan JO: Operative complications of tracheoesophageal puncture; *Laryngoscope* 1985; 95: 1360-2
82. Silverman AH, Black MJ: Efficacy of primary tracheoesophageal puncture in laryngectomy rehabilitation; *J Otolaryngol* 1994, 23: 370-6
83. Singer MI, Bloom ED: An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy; *Ann Otol Laryngol* 1980, 189: 529-33
84. Sittel C, Thumfart WF, Pototschnig C, Wittekind C, Eckel HE: Textured polydimethylsiloxane elastomers in the human larynx: safety and efficiency of use. *J Biomed Mater Res* 2000, 53: 646-650
85. Staffieri M: Laryngectomie totale avec reconstitution de la glotte phonatoire; *Rev Laryng* 1973, 95: 63
86. Syrjanen S: Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer; *J Clin Virol* 2005, 32 Suppl 1: 59-66
87. Strutz J, Mann W: *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2001: 425

88. Trudeau MD, Schuller DE, Hall DA: The effects of radiation in tracheoesophageal puncture; Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989, 115: 1116-7
89. Van Weissenbruch R, Albers FW: Vocal rehabilitation after total laryngectomy using the Provox voice prosthesis; Clin Otolaryngol 1993, 18: 359-64
90. Zhao S, Ye O, Lu S: Detection of human papillomavirus in laryngeal carcinoma with digoxigenin labelled probe prepared by polymerase chain reaction; Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 1999, 13: 13-6

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Geburtsdatum: 28.05.1969  
Geburtsort: Düsseldorf  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verlobt  
Konfession: evangelisch

### **Schulbildung:**

1975-1979: Max-Halbe-Grundschule in Düsseldorf  
1079-1988: Goethe-Gymnasium in Düsseldorf  
1988: Abitur

### **Studium der Humanmedizin:**

1988-1991: Vorklinischer Studienabschnitt an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf  
1991: Physikum  
1991-1995: Klinischer Studienabschnitt an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf  
1992: 1. Staatsexamen  
1995: 2. Staatsexamen  
1996: 3. Staatsexamen, Gesamtnote: gut

### **Facharztausbildung:**

Aug. 1996 – Sept. 1997: Arzt im Praktikum an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Ruhr-Universität Bochum  
Okt. 1997 – Sept. 1999: Arzt im Praktikum und Assistenzarzt an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Okt. 1999 – Jan. 2002: Assistenzarzt an der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Malteser Krankenhauses St. Anna in Duisburg  
Jan. 2001: Anerkennung als Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
Feb. 2002 – Sept. 2002: Oberarzt an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Karl-Hansen-Klinik in Bad Lippspringe  
seit Okt. 2002: niedergelassener Hals-Nasen-Ohrenarzt in Düsseldorf