

Chirurgische Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten

H. R. Dürr
P.-U. Tunn

Zusammenfassung

Prinzipiell sollte bei der Therapie von nicht metastasierten Weichteilsarkomen eine R0-Resektion angestrebt werden. Da dies durch eine ungünstige Biopsietechnik erschwert werden kann, sollten bereits die Biopsie und pathohistologische Diagnosesicherung in spezialisierten Zentren erfolgen. Neoadjuvante oder adjuvante Therapieformen – wie Radiotherapie, systemische Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie (RHT) und die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (ILP) – können dabei durch eine lokale Tumorremission mutilierende Eingriffe vermeiden helfen.

Plastisch rekonstruktive Techniken sind bei Nutzung multimodaler interdisziplinärer Konzepte trotz allem bei etwa 25 % der Patienten indiziert.

Schlüsselwörter: Weichteilsarkom – Multimodale Therapie – Chirurgie – Prognose

Prinzipielles Vorgehen

Ziel der Resektion ist die kompartimentorientierte (intrakompartimentale Lokalisation) oder die weite Resektion (extrakompartimentale Lokalisation) [14,20]. Konzepte der prinzipiellen, vergleichsweise mutilierenden Kompartimentresektionen der 1980er-Jahre wurden nicht zuletzt aufgrund des multidisziplinären Therapieansatzes und der nicht nachweisbaren Überlegenheit dieser ausgedehnten Eingriffe zugunsten der weiten Resektion verlassen. In Einzelfällen (zum Beispiel Adduktorenkompartiment des Oberschenkels) bieten sich diese allerdings bei sehr begrenztem Funktionsverlust der Extremität noch an. Die regulär ad latum erzielten Sicherheitsabstände der weiten Resektion unter Vermeidung der Resektion von Nerven und Gefäßen liegen dabei oft im Bereich weniger Millimeter.

Die neoadjuvante Therapie kann gerade in diesen Situationen das Risiko des Lokalrezidivs signifikant senken, wie auch die extremitätenerhaltende Resektion überhaupt erst ermöglichen. Zu den mittlerweile gut evaluierten

neoadjuvanten Therapieoptionen zählen insbesondere die lokale Radiotherapie, die systemische Chemotherapie mit RHT sowie die ILP.

Neoadjuvante Radiotherapie

Die neoadjuvante Radiotherapie wird mit dem Ziel der lokalen Tumorremission und Verbesserung der Resektabilität eingesetzt. Eine Reduktion des Risikos einer Metastasierung ist bisher nicht belegt. Durch die vor der Operation erfolgte Radiotherapie ist allerdings eine im Vergleich zur adjuvanten Radiotherapie gesteigerte Rate von Wundheilungsstörungen zu erwarten [18]. Der Vorteil der neoadjuvanten Radiotherapie liegt im kleineren Zielvolumen (klar definierbare Tumorgroße ohne potenziell kontaminiertes Operationsfeld) und damit in der geringeren Strahlendosis.

Systemische Chemotherapie

Im Kindesalter ist die systemische Chemotherapie bei der Behandlung der Weichteilsarkome im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien bestens etabliert [1]. Im Erwachsenenalter ist die neoadjuvante Che-



Abb. 1a: Ausgedehntes malignes fibröses Histiozytom des lateralen linken Kniegelenkes. Aufgrund der Exulzeration wurden die neoadjuvante Chemotherapie mit Etoposid/Ifosfamid/Adriamycin (EIA) und RHT nicht durchgeführt.



Abb. 1b: Intraoperatives Bild nach weiter Tumorresektion unter Mitnahme des Nervus peroneus.



Abb. 1c: Plastische Deckung mit beiden Musculi gastrocnemii und Spalthauttransplantat. Anschließend EIA/RHT und lokale Radiatio. Tumorfrei zwei Jahre postoperativ.

ten systemischen Chemotherapie nur innerhalb von Studien, wie die der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), zu rechtfertigen.

Völlig unabhängig hiervon konnte in einer aktuellen Studie belegt werden, dass die Kombination der systemischen Chemotherapie mit einer RHT das rezidivfreie Überleben signifikant verlängert [12].

Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion

Die ILP mit Tumornekrosefaktor alpha und Melphalan hat sich in mehreren klinischen Studien als effektive Induktionstherapie beim lokal fortgeschrittenen und primär nicht extremitätenerhaltend R0-resektablen Weichteilsarkom erwiesen [3, 8, 10]. Die Gesamtansprechrate liegt bei 75 bis 80 % (komplette Remission: 20 bis 30 %, partielle Remission: zirka 50 %). Bei etwa 80 % der Patienten kann die von der Amputation bedrohte Extremität erhalten werden.

Chirurgisches Vorgehen

Publizierte Daten über das chirurgische Vorgehen und chirurgische Behandlungsergebnisse nach einer neoadjuvanten Therapie sind Ausnahmen. Die Frage, ob sich das Ausmaß der Tumorresektion in Abhängigkeit vom Ansprechen des Tumors verändert, ist bisher nicht geklärt.

Die Indikation zur Amputation sollte nur nach Diskussion aller multimodalen Therapieoptionen und Einholung einer Zweitmeinung gestellt werden, da die Ge-

samtprognose in der Regel nicht positiv zu beeinflussen ist.

Derzeit wird die primär operative Therapie eines Weichteilsarkoms bei etwa 45 % der Patienten durchgeführt (Abbildungen 1a bis c), etwa 35 % werden neoadjuvant therapiert und anschließend reseziert (Abbildungen 2a und b) und zirka 20 % erhalten im primär metastasierten Stadium eine palliative systemische Therapie. Der Anteil extremitätenerhaltender Eingriffe liegt unter Berücksichtigung der vorhandenen multimodalen Therapieansätze bei deutlich mehr als 80 %. Oft ist die Amputation eher Folge einer Komplikation nach Extremitätenerhalt und aufwendiger Rekonstruktion als durch einen nicht extremitätenerhaltend zu resezierenden Tumor bedingt. Plastisch rekonstruktive Verfahren sind in mehr als 25 % der operativ therapierten Weichteilsarkome erforderlich.

Prinzipien der Resektion

Die Tumorresektion ist Standard und Basis der lokalen Tumorkontrolle. Die Behandlungsstrategie wird naturgemäß vom Tumorstadium und der Lokalisation bestimmt. Das definierte Ziel im nicht metastasierten Stadium ist die R0-Resektion (Tabelle 4).

Die kurative Resektion erfordert die R0-Resektion. Intrakompartimental lokalisierte Weichteilsarkome werden als Kompartimentresektion oder häufiger kompartmentorientiert operiert. Die

Die Tumorresektion ist Standard und Basis der lokalen Tumorkontrolle. Das definierte Ziel im nicht metastasierten Stadium ist die R0-Resektion.

Resektion muss den Biopsiezugang und eine eventuelle Drainageausleitung einschließen. Deshalb ist die sorgfältige Planung der Biopsie von entscheidender Bedeutung für die Möglichkeit des Extremitätenerhaltes bei der definitiven Versorgung. Eine Kompartimentresektion, das heißt Resektion des Muskels oder der Muskelgruppe vom Ursprung bis Ansatz, ist nur bei einer Tumorkontamination des gesamten Kompartimentes indiziert. Liegen Ursprung und Ansatz des Muskels weit vom Tumor entfernt, können sie erhalten bleiben und für die Rekonstruktion unter funktionellen Aspekten verwendet werden. Ein Vorteil der Kompartimentresektion ist unter onkologischen Gesichtspunkten nicht belegt. Extrakompartimental lokalisierte Weichteilsarkome werden weit reseziert. Ein Sicherheitsabstand von 2 bis 3 cm wird typischerweise vor allem in longitudinaler Orientierung gefordert, der jedoch häufig sowohl zur Faszie und dem Knochen als auch zu den Gefäß- und Nervenstrukturen nicht realisiert werden kann und muss. Insbesondere durch die multimodale Therapie kann mit der Mitnahme nicht infiltrierter Grenzschichten (Muskelfaszie, Periost, Knochenlamelle, Epineurium, Gefäßadventitia) eine R0-Resektion erreicht werden. Eine klare, klinisch nachvollziehbare Definition des Begriffes „weite Resektion“ hinsichtlich der dabei notwendigen Sicherheitsabstände in Korrelation zum onkologisch erzielten Ergebnis fehlt bisher. Ist zum Beispiel ein muskulärer

Sicherheitsabstand von 1 cm mit einem subkutanen Fettgewebemantel von 2 cm oder mit einer intakten Muskelfaszie von <1 mm über dem Weichteilsarkom vergleichbar [2]? McKee und Mitarbeiter [15] zeigten ein besseres lokal rezidivfreies Überleben bei einem Sicherheitsabstand von >10 mm, andere Arbeiten konnten eine entsprechende Wertigkeit nicht nachvollziehen. Für die Klinik ist derzeit die R-Klassifikation zwingend notwendig, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Marginale (entlang der Pseudotumorkapsel) oder gar intraläsionale Resektionen sind onkologisch inadäquat und durch additive Therapieverfahren in der Regel meist nicht zu kompensieren.

Resektion bei verschiedenen Tumorkonnotationen

Peripherer Extremitätenbereich

Bei etwa 25 % aller Resektionen von Weichteilsarkomen der Extremitäten sind plastische Rekon-

struktionen erforderlich. Diese reichen von lokoregionären Lappen, freien Lappenplastiken, Meshgraft-Plastiken, Gefäßersatz (allogen, autolog), Nerveninterponaten bis hin zur Tumorendoprothetik. Neben der weichgeweblichen Defektrekonstruktion kann daraus auch eine Verbesserung der Funktionalität und eine Reduktion der postoperativen Komplikationen resultieren. Derzeit ist keine eindeutige Trennung der Indikationsstellung zwischen freien und lokoregionären Lappen nachzuvollziehen. Rivas und Mitarbeiter nehmen an, dass der freie Lappen gegenüber dem gefäßgestielten lokoregionären Lappen den Vorteil hat, dass dieser nicht „rotiert“ in das Empfängergebiet transpositioniert wird und damit eine bessere Zirkulation aufweist [19]. Allerdings sind die Ergebnisse nur an 32 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und unterschiedlichen Indikationen erhoben worden. Im Bereich der unteren Extremität ist bei der Lokalisation im Beugekompartiment in der Regel keine funktionelle Rekonstruktion notwendig. Liegt die Resektion im Bereich der Stre-

Eine Kompartimentresektion ist nur bei einer Tumorkontamination des gesamten Kompartimentes indiziert.

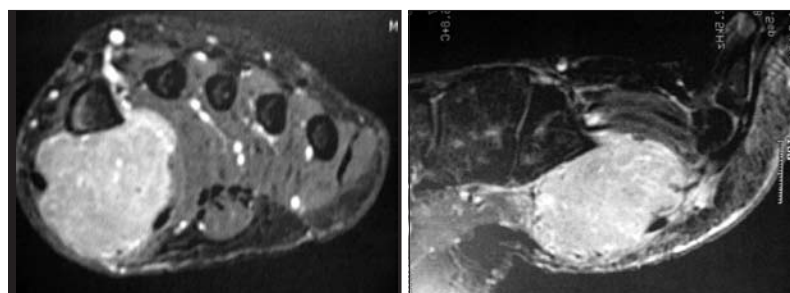


Abb. 2a: Synovialsarkom des ersten Strahls des linken Fußes.

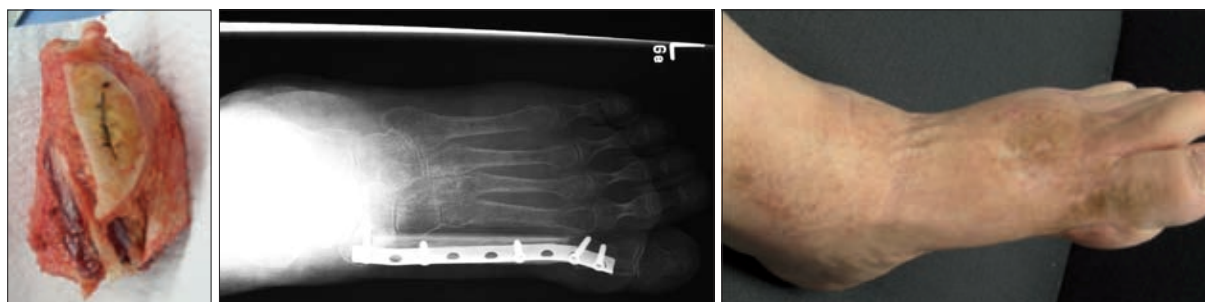


Abb. 2b: Weite Tumorsektion nach neoadjuvanter EIA/RHT, anschließend Rekonstruktion des ersten Strahls mit einem Fibulatransplantat. Nachfolgende adjuvante EIA/RHT und lokale Radiatio. Tumorfrei zwei Jahre postoperativ.

cker, resultieren meist erhebliche funktionelle Einschränkungen, die Rekonstruktionen (zum Beispiel Strecksehnenersatzplastik) erfor-

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor
T1a	Tumor ≤5,0 cm, oberflächlich
T1b	Tumor ≤5,0 cm, tief
T2a	Tumor >5,0 cm, oberflächlich
T2b	Tumor >5,0 cm, tief
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 1: TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 2003.

GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tab. 2: Grading-System (UICC 2003).

Stadium I	G1 bis 2, T1a, T1b, T2a, T2b, N0, M0
Stadium II	G3 bis 4, T1a, T1b, T2a, N0, M0
Stadium III	G3 bis 4, T2b, N0, M0
Stadium IV	Jedes G, jedes T, N1, M0 jedes G, jedes T, jedes N, M1

Tab. 3: Stadiengruppierung der Weichteilsarkome (UICC 2003).

R0	Tumor ist makroskopisch und histologisch im Gesunden entfernt (Kompartimentresektion, weite Resektion)
R1	Tumor ist histologisch randbildend (marginale Resektion entlang der Pseudotumorkapsel)
R2	Intraläsionale Tumorsektion mit Resttumor in situ

Tab. 4: Klassifikation der Resektionen.

derlich machen. Hinsichtlich des Sehnenersatzes bestanden bislang Probleme, alloplastisches Material ohne eine infektreduzierende Weichteildeckung zu transplantieren. Ein Fortschritt ist zum Beispiel die Transposition einer künstlichen Achillessehne, eingebettet in einen Musculus-rectus-abdominis-Lappen. Hinsichtlich Infektreduktion und Funktion sind die Ergebnisse signifikant überlegen [23]. Künftig wird auch die Transposition innervierter Muskelsegmente (zum Beispiel Musculus latissimus dorsi) an Bedeutung gewinnen, um funktionelle Defekte besser kompensieren zu können [11]. Auch die Rekonstruktion von Nerven durch freie Transplantate stellt eine erweiterte Rekonstruktionsmöglichkeit dar [16]. In vielen Fällen werden diese aufwendigen Maßnahmen zweizeitig, nach Konsolidierung des primären Behandlungsergebnisses, erfolgen.

Die Infiltration von Gefäßen durch Weichteilsarkome muss nicht mit der Empfehlung zur Amputation einhergehen. Meist handelt es sich um hochmaligne Sarkome, die per se ein höheres Metastasierungsrisiko und eine schlechtere Prognose bedeuten. Durch eine Amputation ist dieses Problem nicht zu lösen. Entsprechend sollte auch hier eine R0-Resektion durch Ausnutzung neoadjuvanter Maßnahmen erfolgen [9]. Die Gefäßresektion infolge Tumordinfiltration und Rekonstruktion kann bei der Therapie des Primärtumors als erweiterter Standard angenommen werden, ist jedoch eher selten indiziert [21]. Für das operative Vorgehen ist es wichtig, die Gefäßresektion in klassischen Segmentbereichen der Gefäßchirurgie vorzunehmen. Bei der Verwendung von alloplastischem Gefäßersatz ist eine extraanatomische Bypass-Lage zu bevorzugen, um das Risiko eines Protheseninfektes infolge von Hämatom, Serom, adjuvanter Strahlentherapie etc. zu reduzieren. Für arterielle Gefäßrekonstruktionen im Bereich des Oberschenkels, der Leiste und des Beckens hat sich ne-

ben alloplastischem Material auch das Vena-femoralis-superficialis-Interponat bewährt [22].

Die Indikation zur Amputation kann unter kurativer und palliativer Intention gegeben sein. Sie liegt unter kurativer Intention vor, wenn auch unter Einbeziehung weiterer Therapieoptionen (systemische Chemotherapie in Kombination mit RHT, ILP, Radiotherapie) eine R0-Resektion nicht zu erreichen ist. Tumordinfiltrationen von Gelenken, mehrerer Kompartimente, Nerven etc., die nach der R0-Resektion eine funktionslose Extremität oder einen funktionslosen Extremitätenabschnitt hinterlassen würden, stellen klassische Indikationen dar. Unter palliativen Gesichtspunkten kann die Amputation bei Tumorexulzeration, nicht beherrschbarer Tumorblutung, drohender Sepsis und Verbesserung der Pflege und Lebensqualität gerechtfertigt sein.

Proximal oder im Becken

Gerade bei diesen Tumorlokalisationen ist immer eine neoadjuvante Therapie mit dem Ziel der lokalen Remission des Tumors zu erwägen. Die plastisch-rekonstruktiven Maßnahmen gelten hier im Besonderen. Eine spezielle Operationstechnik bei Tumoren der Schultergelenksregion/Axilla stellt zum Beispiel die Resektion nach Tikhof-Linberg dar, die die Erhaltung der Funktionalität von Ellenbogengelenk und Hand erlaubt. Im Becken wird zunehmend auf große Metallimplantate zugunsten kleinerer, den Beckenring nicht schließender Prothesen verzichtet. Resektionen im extraartikulären Os-ileum- oder Os-pubis-/Os-ischi-Bereich sind oft von geringem funktionellem Verlust. Je nach Lebensalter ist im Einzelfall die Wertigkeit verschiedener Rekonstruktionsverfahren auch unter Einbeziehung der möglichen Komplikationen in einer nachfolgenden adjuvanter Chemo- oder Strahlentherapie zu diskutieren. Generell sind Beckenresektionen eher komplikationsreich, aber aufgrund der zunehmend höheren

Behandlungszahlen an den großen Zentren mittlerweile gut standardisierte Routineeingriffe.

Operative Therapie des Lokalrezidivs

Die Kriterien der operativen Therapie des Lokalrezidivs unterscheiden sich nicht von denen des Primärtumors. In den meisten Fällen liegt aber eine ungünstigere lokale Situation vor. Besonders, wenn es sich um Rezidive im und am Strahlenfeld, nach einer Extremitätenperfusion oder nach vorausgegangenen plastisch-rekonstruktiven Eingriffen handelt, sind höhere lokale Komplikationsraten typisch. Das höchste Lokalrezidivrisiko besteht in den ersten zwei Jahren nach Abschluss der Primärtherapie. Hier treten nach Eilber und Mitarbeitern 65 % aller Lokalrezidive auf, innerhalb von vier Jahren sogar 90 % [4]. Weiterhin liegt nach Gronchi und Mitarbeitern die Lokalrezidivrate nach einer vorausgegangenen R1-Resektion erwartungsgemäß trotz adjuvanter Therapiemodalitäten deutlich über der einer R0-Resektion und geht mit einer schlechteren Prognose einher [7]. Ob sich diese durch eine höhere Aggressivität des Tumors oder das Lokalrezidiv als solches begründet, ist umstritten. Erfolgt bei der Therapie des Lokalrezidivs eine R1-Resektion, so bestehen ein hohes Rezidivrisiko und eine schlechtere Prognose [17].

Summary Surgical Therapy in Soft Tissue Sarcomas of the Extremities

In general non-metastasized soft tissue sarcomas should be treated by R0-resection. This could be significantly influenced by using an appropriate biopsy technique. Therefore biopsy and histological confirmation should also be done in specialized tumour centres. Neoadjuvant or adjuvant forms of treatment as radiotherapy, systemic chemotherapy and regional hyperthermia (RHT) or isolated hyperthermic limb perfusion (ILP) may help to avoid mutilating resections.

Using a multimodal interdisciplinary approach plastic-reconstructive techniques are still indicated in approximately 25 % of the patients.

Keywords: Soft tissue sarcoma – Multimodal therapy – Surgery – Prognosis

Literatur

1. Brecht IB, Ferrari A, Int-Veen C et al.: Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Paediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies. *Pediatr. Blood Cancer* 46, 1 (2006) 11–17.
2. Dickinson IC, Whitwell DJ, Battituta D et al.: Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *J. Surg.* 76, 3 (2006) 104–109.
3. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM et al.: Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann. Surg.* 224 (1996) 756–765.
4. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E et al.: Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 12, 3 (2005) 228–236.
5. Eilber FC, Tap WD, Nelson SD et al.: Advances in chemotherapy for patients with extremity soft tissue sarcoma. *Orthop. Clin. North Am.* 37, 1 (2006) 15–22.
6. Fernberg JO, Hall KS: Chemotherapy in soft tissue sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop. Scand.* 75, 311 Suppl. (2004) 77–86.
7. Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al.: Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J. Clin. Oncol.* 23, 1 (2005) 96–104.
8. Grünhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ et al.: Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer* 106, 8 (2006) 1776–1784.

9. Hohenberger P, Allenberg JR, Schlag PM et al.: Results of surgery and multimodal therapy for soft tissue sarcoma invading to neurovascular bundles. *Cancer* 85 (1999) 396–408.

10. Hohenberger P, Tunn PU: Isolated limb perfusion with rhTNF-alpha and melphalan for locally recurrent childhood synovial sarcoma of the limb. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 25, 11 (2003) 905–909.

11. Thara K, Kishimoto T, Kawai S et al.: Reconstruction of hip abduction using free muscle transplantation: a case report and description of the technique. *Ann. Plast. Surg.* 45 (2000) 177–180.

12. Issels RD: Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas. *Curr. Opin. Oncol.* 20, 4 (2008) 438–443.

13. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ et al.: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J. Clin. Oncol.* 24, 4 (2006) 619–625.

14. Mankin HJ, Hornicek FJ: Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 12, 1 (2005) 5–21.

15. McKee MD, Liu DF, Brooks J et al.: The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J. Surg. Oncol.* 85, 2 (2004) 68–76.

16. Melendez M, Brandt K, Evans GR: Sciatic nerve reconstruction: limb preservation after sarcoma resection. *Ann. Plast. Surg.* 46 (2002) 375–381.

17. Mouveau-Zabotto L, Thomas L, Bui BN et al.: Management of soft tissue sarcomas (STS) in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Radiother. Oncol.* 73, 3 (2004) 313–319.

18. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al.: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359 (2002) 2235–2241.

19. Rivas B, Carrillo JF, Onate-Ocana LF: Functional evaluation after reconstruction with myocutaneous and fasciocutaneous flaps for conservative oncological surgery of the extremities. *Ann. Surg. Oncol.* 13, 5 (2006) 721–727.

20. Schlag PM, Tunn PU, Kettelhack C: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Weichgewebstumoren. *Chirurg* 68 (1997) 1309–1317.

21. Schwarzbach MH, Hornmann Y, Hinz U et al.: Results of limb-sparing surgery with vascular replacement for soft tissue sarcoma in the lower extremity. *J. Vasc. Surg.* 42, 1 (2005) 88–97.

22. Wozniak G, Gortz H, Akinturk H et al.: Superficial femoral vein in arterial reconstruction for limb salvage: outcome and fate of venous circulation. *J. Cardiovasc. Surg.* 39 (1998) 405–411.

23. Yuen JC, Nicholas R: Reconstruction of a total Achilles tendon and soft tissue defect using an Achilles allograft combined with a rectus muscle free flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 107 (2001) 1807–1811.

**Für die
Verfasser:
Prof. Dr. med.
H. R. Dürr
Orthopädische
Klinik und
Poliklinik
Klinikum der
Universität
München-
Großhadern
Marchionini-
straße 15
81377 München
Tel.: 089/
7095-6782
Fax: 089/
7095-6780
E-Mail: hans_roland.duerr@med.uni-muenchen.de**