



Arbeitsgruppe
AllergoMat /
Uniklinik München

Implantatunverträglichkeiten



■ **Multiple Sklerose**
| Therapieoption Apherese
| Patientenprogramme



■ **Kardiologie**
| Kontrast-Echokardiographie
| Micra Transcatheter Pacing System



■ **Pädiatrie**
| Wachstumsstörungen
| Immunthrombozytopenie

- 03 ■ **Time is Nerve: Das Bewußtsein für die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie**

Priv.-Doz. Dr. med. Min-Suk Yoon
Prof. Dr. med. Ralf Gold

- 06 ■ **Multiple Sklerose: Aphereseverfahren – eine vielversprechende Therapieoption**

Dr. med. Johannes Dorst
Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani

- 09 ■ **Neuroaktive Reflextherapie: Neue Therapieform für Patienten mit neurologischen Bewegungsstörungen**

Dr. med. Volker Diedrichs

- 12 ■ **„Kontrast-Echokardiographie in der klinischen Praxis“**

Prof. Dr. med. Andreas Hagendorff
Stephan Stoebe

- 15 ■ **Volkskrankheit COPD – akute Krankheitsschübe rechtzeitig erkennen**

PD Dr. med. Christian Geßner
Prof. Dr. med. Adrian Gillissen

- 18 ■ **Wachstumsstörungen**

PD Dr. med. Daniela Choukair
Prof. Dr. med. Markus Bettendorf

- 21 ■ **Katheterplatzierbares Einkammer-Stimulationssystem**

PD Dr. med. Bert Hansky

- 24 ■ **Unverträglichkeiten gegen künstliche Gelenke – eine Übersicht**

- 27 ■ **Multiple Sklerose: Diagnose, Therapie und Adhärenz**

Dr. med. Catharina Korsukewitz
Prof. Dr. med. Heinz Wiendl

- 30 ■ **Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) bei älteren Patienten mit symptomatischer Aortenstenose und mittlerem operativem Risiko**

Prof. Dr. med. Ralf Zahn

- 33 ■ **Zurück in den Alltag – Minipumpe hilft bei schwerer Herzinsuffizienz**

PD Dr. med. Markus J. Barten

- 36 ■ **Die Immunthrombozytopenie bei Kindern und Jugendlichen**

Dr. med. Susanne Holzhauer



Liebe Leser,

In Deutschland werden jährlich rund 400.000 künstliche Gelenke implantiert. In erster Linie Hüft- und Knieendoprothesen. Doch nicht jeder Organismus toleriert die oftmals medizinisch indizierten Implantate. Einige Patienten reagieren mit Implantat-assoziierten Unverträglichkeiten, die das gesamte System betreffen können. Die potentiellen Auswirkungen sind unterschiedlich und vielfältig – vor allem individuell. Große mediale Aufmerksamkeit erregte vor einigen Jahren ein betroffener Patient, der durch ein Hüftimplantat eine schwere Intoxikation erlitt.

Grundsätzlich und wohl auch in diesem Fall ist eine Allergie deutlich von einer Vergiftung abzugrenzen. Die schwere Symptomatik des Patienten reichte über Herzschwäche bis hin zu Hör- und leider auch völligem Sehverlust. Erst in einer Spezialambulanz der Uniklinik Gießen-Marburg wurde eine Vergiftung differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen und mit aufwendigen und zielführenden Laborparametern definitiv bestätigt. Heutzutage werden unzählige – meistens lebensrettende oder therapiebegleitende – Implantate mit medizinischer Indikation im Sinne der Erkrankten eingesetzt. Dabei handelt es sich nicht nur um künstliche Gelenke, sondern auch um Gefäßprothesen, Schrittmacher und sonstige implantierbare Unterstützungssysteme. Trotz einer hervorragenden medizinischen Versorgung und Betreuung ist nicht jeder Patient vor einer Materialunverträglichkeit, vor Metallallergie oder einer allergischen bzw. toxikologischen Reaktion zu bewahren. Aufklärung ist dringend erforderlich. Prof. Dr. med. Peter Thomas leitet an der Uniklinik München eine bis dato in Deutschland einzigartige Spezialambulanz und die Arbeitsgruppe „AllergoMat“, die sich mit dieser Problematik wissenschaftlich auseinandersetzt.

(Implantatallergie.Derma@med.uni-muenchen.de)

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.

Durch die Kombination von neuester Technik
und ökologischen Materialien sowie dem
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.

www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 30.000 Ex.

Forum Sanitas liegt der Landesbibliothek der
Westfälischen Wilhelms Universität Münster
als Pflichtlektüre vor.

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien

33719 Bielefeld

33818 Leopoldshöhe, Tel. 05208.958898

www.forum-sanitas.com

info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

PD Dr. med. M. Barten, Prof. Dr. med. M. Bettendorf

PD Dr. med. D. Choukair, Dr. med. V. Diedrichs

Dr. med. J. Dorst, PD Dr. med. Ch. Geßner

Prof. Dr. med. A. Gillissen, PD Dr. med. B. Hansky

Prof. Dr. med. A. Hagendorff, Dr. med. S. Holzhauer

Dr. med. C. Korsukewitz, Dr. med. St. Sesselmann

Prof. Dr. med. H. Tumani, Prof. Dr. med. P. Thomas

Prof. Dr. med. H. Wiendl, PD Dr. med. M.-S. Yoon

Prof. Dr. med. R. Zahn

Layout

Bonifatius GmbH, Druck|Buch|Verlag, Paderborn

Elke Brosch, Michael Meermeyer|prepress

forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Sandra Dröslér

Webdesign

Heiko Garzosch

Webmaster|Internetservice

Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

Bezug|Verteilung

Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg

Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,

Karl Wegener (Tel. 05251.153220)

Copyright

Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf.

Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art sind

– auch lediglich auszugsweise – nur mit Genehmi-

gung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren

gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig.

Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen

nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar.

Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bild-

material wird keine Haftung übernommen

Titelbild

CeramTec GmbH

Titel kl. Foto rechts: fotolia.com

Time is Nerve

Das Bewußtsein für die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine erworbene, immunvermittelte Polyneuropathie. Die CIDP ist eine seltene Erkrankung („orphan disease“) mit einer Häufigkeit von bis zu 9/100.000. Die große Herausforderung liegt in der Seltenheit dieser Erkrankung. Dabei steigt die Häufigkeit der Polyneuropathie im Alter an. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Polyneuropathie bis zum 55. LJ bei 2400/100.000 (2.4%) und ab einem Alter von über 55 bei 8000/100.000 (8%!) liegt. Ferner sind entzündliche Polyneuropathien mit 9% die vierthäufigste Ursache aller Polyneuropathien. Mit weiteren 5% von entzündlichen Polyneuropathien, die im Zuge von Systemerkrankungen (z.B. Lupus erythematoses) auftreten, liegen die kausal behandelbaren Polyneuropathien mit insgesamt 14% an dritter Stelle. Unbehandelt oder zu spät behandelt führt eine CIDP beim betroffenen Menschen zu bleibender körperlicher Behinderung (z.B. Rollator- oder Rollstuhlpflichtigkeit). Auch wenn der Verlauf schleichend ist, wird Wachsamkeit gefordert, damit ein schnelles Handeln die Nerven vor dem Untergang schützt („Time is Nerve“).

Verschiedene Formen der CIDP

Die CIDP tritt meist zwischen der 4.-6. Lebensdekade auf und befällt etwas häufiger das männliche Geschlecht. Die akute Phase der Erkrankung verläuft progressiv über mindestens 8 Wochen. Die typische CIDP ist gekennzeichnet von einer symmetrischen, distalen (rumpffernen) senso-motorischen Störung, wenngleich proximale (rumpfnah) Partien ebenfalls früh betroffen sein können. Insofern ist das Auftreten von muskulärer Schwäche der rumpfnahen Muskelgruppen kein Ausschlusskriterium für das Vorliegen einer CIDP. In der Untersuchung fallen entweder abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe auf. Die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit zeigt typischerweise eine Minderung der Geschwindigkeit. In der Nervenwasseruntersuchung findet sich meistens eine sog. zyto-albuminäre Dissoziation, d.h. bei normaler Anzahl der Abwehrzellen ist der Eiweißgehalt im Nervenwasser erhöht.

In etwa 15% der Fälle kann sich die CIDP so akut manifestieren, dass sie dem Bild eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) ähnelt. Wenngleich das klinische Bild der akuten CIDP schwer verläuft, erreicht sie ihr Maximum später als das klassische GBS und zeigt eher einen undulierenden Krankheitsverlauf. Die Patienten benötigen in der Regel seltener eine intensivmedizinische Behandlung. Weder die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit noch der körperliche Untersuchungsbefund geben dem Behandler einen gesicherten Hinweis, ob eine akute CIDP oder ein GBS vorliegt. In den letzten Jahren jedoch entstanden belastbarere Daten hinsichtlich des Nutzens des Nervenultraschalls, um

die CIDP von anderen entzündlichen Polyneuropathien diagnostisch abzugrenzen.

Zusätzlich zu dieser Sonderform der CIDP existiert eine heterogene Gruppe der sogenannten atypischen CIDP-Formen. Das Lewis-Sumner-Syndrom (engl. multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, MADSAM) ist eine Erkrankung, die, wie die typische CIDP auch, senso-motorische Störungen, eine Minderung der Nervenleitgeschwindigkeit und erhöhtes Nervenwassereiwweiß zeigt. Abweichend ist jedoch der asymmetrische Befall und mitunter ein Beginn der Symptome in den Armen. An nicht betroffenen Extremitäten können die Muskeleigenreflexe durchaus weiter nachweisbar sein.

Die distale erworbene demyelinisierende, symmetrische Polyneuropathie (engl. distal acquired demyelinating symmetric neuropathy, DADS) ist – anders als die typische CIDP – eine Form, die ihren Schwerpunkt in den rumpffernen Körperpartien, insbesondere in den Beinen hat. Die Betroffenen klagen überwiegend über sensible Störungen. In der neurophysiologischen Untersuchung lässt sich jedoch ein Befall der motorischen Nerven nachweisen. Bei Vorliegen von bestimmten Eiweißstoffen im Blut (Myelin assoziiertes Glycoprotein (MAG)-Antikörper) bzw. Antikörperfragmenten (z.B. IgG-Leichtketten), handelt es sich um die besondere Krankheitsform der Anti-MAG-AK Neuropathie. Hier werden weitere Untersuchungen (z.B. Hämatologie) benötigt, um eine Erkrankung des blutbildenden Systems auszuschließen.

Die sensible CIDP beginnt typischerweise mit sensibler Störung in den rumpffernen Bereichen der Beine. Auch wenn zu Beginn lediglich sensible



Priv.-Doz. Dr. med.
Min-Suk Yoon



Prof. Dr. med. Ralf Gold



Störungen beklagt werden, kann sich durch die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit eventuell auch eine Beteiligung der motorischen Nerven zeigen. Nach längerer Krankheitsdauer ist das Auftreten von muskulärer Schwäche nicht selten.

Die motorische CIDP kann schubartig verlaufen. Das klinische Bild ist geprägt von motorischen Störungen. Neurophysiologisch kann ein Befall der sensiblen Nerven vorliegen. In der körperlichen Untersuchung können sensible Ausfälle vorkommen – aber auch ganz fehlen. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die multifokale motorische Neuropathie (MMN), die im Vergleich zur atypischen CIDP in der Regel asymmetrisch/ fokal und überwiegend die oberen Extremitäten befällt.

Diagnostik der CIDP

Neben dem klinischen Erscheinungsbild (Phänotypus) stehen zur Diagnosesicherung die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und die Ableitung der Muskelpotenziale (Elektromyografie, EMG), die Nervenwasseruntersuchung und ggf. Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) zur Verfügung.

Zusehends finden bildgebende Verfahren (Nervenultraschall und MR-Neurographie) den Weg in die Neurologie.

Zwingend ist die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit. Der Befund zeigt die Schädigung der Nervenummantelung (Myelinschicht) durch eine Minderung der Nervenleitgeschwindigkeit. Wenn jedoch die CIDP unerkannt bzw. länger unbehandelt verläuft, werden durch die Entzündungsreaktion die Nervenstrukturen derart geschädigt, dass sogar die Kabelseele (Axon) in Mitleidenschaft gezogen wird (sekundärer axonaler Schaden).

Auch wenn die EMG Untersuchung etwas schmerzhaft ist, sehen die Autoren im Sinne der Patienten die zwingende Notwendigkeit der Durchführung. In Fällen einer schweren axonalen Schädigung, wenn sich keine Nerven mehr ableiten lassen, ist die Beurteilung der Erkrankung deutlich erschwert bzw. nicht mehr möglich. Die EMG Untersuchung würde in diesem Fall zeigen, ob noch eine weitere Krankheitsaktivität vorliegt.

Ferner ist die Nervenwasseruntersuchung hilfreich um herauszuarbeiten, ob andere Ursachen für die Entzündung der Nerven verantwortlich sein könnten (z.B. HIV-Infektion). Typischerweise ist der Nervenwasserbefund bei der CIDP gekennzeichnet von einer sog. „zyto-albuminären Dissoziation“, das bedeutet, der Anteil der Abwehrzellen ist normal, aber der Eiweißanteil im Nervenwasser ist erhöht. Die Nervenbiopsie, die typischerweise eine sog. Zwiebelschalenformation zeigt, kommt lediglich bei unklaren Fällen zum Einsatz und wird nicht mehr bevorzugt durchgeführt.

Zur Verbesserung der Diagnosesicherung kommen immer häufiger bildgebende Verfahren zum Einsatz. Im Nervenultraschall zeigt die typische CIDP eine Verdickung des N. suralis und N. radialis im Oberarm, sowie N. ulnaris im Ober- und Unterarm. Der „Bochum Ultraschall Score“ ermöglicht mit einer hohen Zuverlässigkeit die typische CIDP von anderen entzündlichen Polyneuropathien und von akuter CIDP zu unterscheiden. Auch die MR-Neurographie ist in der Lage die typische CIDP von einer atypischen sicher abzugrenzen. Beide Verfahren sind jedoch nicht fest in der Patientenversorgung etabliert und derzeit überwiegend wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

„Time is Nerve“

Eine große Herausforderung ist die rechtzeitige Diagnose der CIDP. Die Autoren sehen betroffene Patienten, die z.T. erst 7 Jahre (!!!) nach Beginn der Beschwerden die Diagnose einer atypischen CIDP erhalten. In den Jahren der Versäumnis einer zielführenden Therapie, ist durch die Entzündung der Nerven ein schwerer, nicht mehr rückbildungsfähiger Schaden eingetreten. Diese CIDP Patienten haben eine muskuläre Schwäche, die mit einer Minderung des Muskelvolumens einhergeht.

Wenn überwiegend die Beine betroffen sind, benötigt der Patient schon zu diesem Zeitpunkt bereits Hilfsmittel zum Gehen (Gehstütze, Rollator etc.). Sind die Arme und vor allem Hände mitbetroffen, ist eine Unterstützung durch Pflegekräfte erforderlich. Das Nutzen des Bestecks bei der Nah-

Pressemitteilung

Frankfurt, 10. August 2016 (dk) – Nur eines der global verfügbaren polyvalenten intravenösen Immunglobuline (IVIg) wird mit dem Ig IsoLo®-System hergestellt. Das neue Verfahren reduziert hocheffizient den Gehalt an unerwünschten Isoagglutininen um rund 90 %.

IVIg werden in Leitlinien bei CIDP mit hohem Evidenzgrad für die Induktions- und Erhaltungstherapie empfohlen und gleichwertig zum Einsatz von Kortikosteroiden gesehen. Die PRIMA-Studie (Léger JM et al., J. Peripher Nerv Syst 2013;18:130-40) hat gezeigt, dass die polyvalenten intravenösen Immunglobuline die Beeinträchtigungen bei CIDP-Patienten effektiv verbessern. Der INCAT-Score sank durchschnittlich von 3,7 auf 2,3, auch Griffstärke und motorische Funktion verbesserten sich. Die Startdosis betrug 2 g/kg Körpergewicht (KG), alle drei Wochen gab es Erhaltungsdosen von 1 g/kg KG.

rungsaufnahme, das Kämmen der Haare oder das Zuknöpfen von Hemden/Blusen, das Verschließen der Reißverschlüsse können nicht mehr selbstständig bewerkstelligt werden.

Vor diesen irreversiblen Schäden gilt es die Patienten zu bewahren. Daher muss die „Awareness für die CIDP“, also das Bewusstsein für die Erkrankung, deutlich gestärkt werden. Eine zu spät verordnete Therapie wird den Verlauf der Erkrankung nicht mehr signifikant positiv beeinflussen können. Vom ischämischen Schlaganfall wissen wir, dass die Zeit, das entscheidende Kriterium für eine erfolgreiche Akutbehandlung ist (Auflösung oder Entfernung des Blutgerinnsels). Eine Steigerung des Bewusstseins für die CIDP und damit einhergehend möglichst früher Beginn der Therapie sind die besten Voraussetzungen um Nerven vor Funktionsausfällen zu bewahren („Time is Nerve“).



Kriterien für eine mögliche Polyneuropathie

- a) Rasche Zunahme der körperlichen Behinderung
- b) Das parallele Auftreten von Muskelschwäche rumpfnaher und rumpfferner Körperpartien
- c) Anfänglich schwankender Verlauf mit spontaner Erholung
- d) Asymmetrischer Beginn
- e) Auftreten von früher Muskelvolumenminde- rung

Therapie der CIDP

In der Therapie der CIDP wird zwischen einer „Initialtherapie“ (first-line treatment) und „Erhaltungstherapie“ (maintenance treatment) unterschieden.

In der Initialtherapie kommen Kortison, intravenöse Immunglobuline (IVIG) oder die Plasmapherese/ Immunadsorption („Blutwäsche“) zum Einsatz. In einem Zeitfenster von 6 Wochen sind alle drei

therapeutischen Möglichkeiten etwa gleich gut wirksam. Etwa 2/3 der CIDP Patienten sprechen auf eine Initialtherapie an, wenngleich eine Vorhersage, welcher Patient auf welche Therapieoption anspricht nicht möglich ist. Die „Blutwäsche“ ist jedoch nicht immer und vor allem nicht überall verfügbar und hat ein erhöhtes periprozedurales Risiko (z.B. Komplikationen beim Legen des großen Katheters im Hals/ in der Leiste).

Wenn Betroffene entweder auf Kortison oder IVIG positiv ansprechen, kann die Erhaltungstherapie mit dieser Substanz weiter fortgeführt werden, wenngleich die Nebenwirkungen von mittel-längerfristig eingesetztem Kortison nicht unerheblich sind. In der Regel ist der Therapieerfolg mit IVIG besser und schneller als mit Kortison zu erwarten.

Kortikosteroide haben jedoch im Vergleich zu den IVIGs den Vorteil, dass die Rate der Verschlechterung nach einer Behandlung von 6 Monaten kleiner ist. Falls der CIDP Patient auf die erste Substanz nicht mehr positiv reagiert, dann empfiehlt es sich auf die andere Substanz zu wechseln (z.B. von Kortison auf IVIG).

Die IVIGs sollten in der Initialtherapie mit 2g/kg Körpergewicht eingesetzt werden – in der Erhaltungstherapie mit 1g/kg Körpergewicht in Abständen von 3-4 Wochen. Bei klinisch stabilen Verläufen kann entweder die Streckung des Therapieintervalls oder ein Therapieauslassversuch in Erwägung gezogen werden. Ein einheitlicher Konsens, welcher Weg eingeschlagen werden sollte, existiert nicht.

Kortison kann anfänglich in einer Dosis von 500 mg/ Tag (Methylprednisolon) für die Dauer von 3-5 Tagen intravenös verabreicht werden. Die Autoren bevorzugen in der Erhaltungstherapie die stoßweise Applikation von Kortison (3x500mg/Tag) in Abständen von 4 Wochen.

Zur Intensivierung der Therapie stehen bei Erfordernis klassische Immunsuppressiva zur Verfügung, z.B. Azathioprin, Mycophenolensäure, Cyclosporin A, Tacrolimus oder Cyclophosphamid.

Fazit

1. Das Bewusstsein für die entzündlichen Polyneuropathien muss intensiviert werden. Vor jeder Behandlung steht immer die Diagnosesicherung. Mit einem Anteil von insgesamt 14% sind entzündliche Polyneuropathien die vierthäufigste Ursache aller Polyneuropathien und die Patienten müssen einer kausalen Therapie zugeführt werden.
2. „Time is Nerve“: Eine verzögerte oder gar eine versäumte Therapie führt bei den betroffenen Menschen zu bleibender körperlicher Behinderung, die vermeidbar ist und auch durch noch so intensive Therapie nur bedingt oder möglicherweise gar nicht mehr rückbildungsfähig ist.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med.

Min-Suk Yoon

Stellv. Klinikdirektor

Klinik für Neurologie

■ Prof. Dr. med. Ralf Gold

Ruhr Universität Bochum

St. Josef Hospital

Gudrunstr. 56

44791 Bochum

Telefon 0234/509-0

Telefax 0234/509-3995

info@klinikum-bochum.de

http://neurologie.klinikum-bochum.de

■ CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76

D-35041 Marburg

Tel.: +49 6421 3912

Fax: +49 6421 39-3985

http://www.cslbehring.de

CSL Behring ist ein weltweit führendes Unternehmen im Bereich der Biopharmazeutika, das sich seinem Versprechen Leben zu retten, verpflichtet hat: „Dabei konzentrieren wir uns ganz auf die Bedürfnisse unserer Patienten. Wir entwickeln innovative Therapien zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen, primären Immunstörungen, hereditärem Angioödem, angeborenen Atemwegserkrankungen und neurologischen Erkrankungen und stellen hierfür Produkte mittels modernsten Technologien bereit.“

Die Produkte des Unternehmens finden zudem Anwendung in der Herzchirurgie, bei Organtransplantationen, bei der Behandlung von Verbrennungen und bei der Prävention der hämolytischen Krankheit beim Neugeborenen.

CSL Behring betreibt mit CSL Plasma eines der weltweit größten Netzwerke zur Plasmagewinnung. Das Mutterhaus, CSL Limited (ASX:CSL), hat seinen Hauptsitz in Melbourne, Australien und beschäftigt über 16.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in mehr als 30 Ländern.

■ Deutsche GBS Initiative e. V.

Oboensteig 4

13127 Berlin

030 / 47 59 95 47

030 / 47 59 95 48

info@gb-selbsthilfe.de



Multiple Sklerose

Aphereseverfahren – eine vielversprechende Therapieoption

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Autoimmun-Erkrankung des zentralen Nervensystems, die meist schubförmig verläuft und sich durch eine große Vielfalt neurologischer Symptome äußern kann. Die Standard-Therapie des akuten Schubs ist eine intravenöse, hochdosierte Cortisongabe. Falls diese nicht ausreichend anschlägt, steht mit den sogenannten Aphereseverfahren („Blutwäsche“-Verfahren) eine vielversprechende Therapieoption zur Verfügung, die in diesem Artikel beschrieben werden soll.

Die Diagnose einer MS erfolgt mit Hilfe der McDonald-Kriterien, welche eine räumliche und zeitliche Streuung von Symptomen fordert. Um diese nachzuweisen, wird neben Anamnese und neurologischer Untersuchung auch die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Darüber hinaus wird zur Diagnosesicherung die Nervenwasserdiagnostik herangezogen, in welcher sich Zeichen einer autoimmun vermittelten Entzündung zeigen.

Multiple Sklerose – eine vielgestaltige Erkrankung

Die beiden Komponenten der MS-Therapie

Multiple Sklerose (MS) ist mit 5 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen und Jahr eine der häufigsten neurologischen Krankheiten. Die Ursache der MS ist nicht genau geklärt, neben genetischen und Umwelt-Faktoren spielen insbesondere autoimmunologische Vorgänge eine wichtige Rolle – hierbei werden aus weitgehend unbekannten Gründen Strukturen des zentralen Nervensystems durch das eigene Immunsystem angegriffen. Durch die Entzündungsherde kommt es zu einer Entmarkung und Zerstörung von Nervenzellfortsätzen.

Grundsätzlich sind in der Therapie der schubförmigen MS zwei Komponenten zu unterscheiden: Die Therapie des akuten Schubs, welche eine Rückbildung der gerade vorliegenden Schubsymptomatik zum Ziel hat, und die schubprophylaktische Therapie, mit welcher verhindert werden soll, dass überhaupt neue Schübe auftreten.

Was die schubprophylaktische Therapie angeht, hat es in den letzten Jahren in der Forschung und Medikamentenentwicklung enorme Fortschritte gegeben. Neben den klassischen Medikamenten wie den Interferonen, welche eine moderate Reduktion der Schubfrequenz zeigen, stehen heute zunehmend wirksamere Medikamente zur Verfügung, welche die Schübe um bis zu 75% reduzieren können – allerdings sind diese Medikamente teilweise auch mit dem Risiko erheblicher Nebenwirkungen behaftet.

In diesem Artikel soll es jedoch um die andere Komponente – die Behandlung des akuten MS-Schubs gehen. Hier ist die Auswahl an wirksamen Therapien begrenzter. Ein akuter MS-Schub wird gemäß der aktuellen neurologischen Leitlinien zunächst mit einer intravenösen hochdosierten Cortisontherapie (500–1000 mg/Tag über 3–5 Tage) behandelt. Insbesondere in Fällen mit unzureichender Symptombesserung am Ende der Pulstherapie wird teilweise eine orale Ausschleichphase von 10–14 Tagen angeschlossen. In den meisten Fällen kann hierdurch bereits eine gute Symptomrückbildung erreicht werden.

Zeigt sich die Schubsymptomatik gegenüber der Cortison-Therapie nicht ausreichend gebessert, kann gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlung eine zeitliche Ausdehnung bis auf 10 Tage in einer höheren



Dr. med. Johannes Dorst



Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani

Es existieren chronisch progrediente und schubförmige Verlaufsformen. Ein Schub wird definiert als das Auftreten von Symptomen, welche sich in einem Zeitraum von Stunden bis Tagen entwickeln und länger als 24 Stunden anhalten. Häufige Symptome sind dabei Sehstörungen im Rahmen einer Sehnerventzündung, Gefühlsstörungen, Muskelschwäche oder Koordinationsstörungen. Schübe können sich entweder komplett zurückbilden oder Restsymptome hinterlassen.

Das erstmalige Auftreten einer entzündlichen ZNS-Manifestation wird als klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS) bezeichnet. Folgen der Erstmanifestation weitere Schübe, wird von einer schubförmigen MS gesprochen. Schreitet die Erkrankung in späteren Stadien ohne fassbare Krankheitsschübe weiter fort, definiert dies eine sekundär chronisch progrediente MS. In ca. 15% besteht von Beginn an ein schleichend fortschreitender Verlauf ohne Schübe. Während die schleichend fortschreitenden Formen nach wie vor therapeutisch nur schwer beeinflussbar sind, hat es in der Therapie der schubförmigen MS in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte gegeben.

Dosierung erwogen werden. Sind 2 Wochen nach Beendigung der initialen Cortison-Therapie noch funktionell beeinträchtigende Symptome vorhanden, wird eine ultrahochdosierte Cortison-Therapie (2000 mg/Tag über 5 Tage) empfohlen.

Es ist jedoch wichtig zu wissen, dass die therapeutischen Möglichkeiten mit dieser Maßnahme noch nicht erschöpft sind und dass es eine weitere Therapieoption gibt, wenn weiterhin Symptome bestehen bleiben – nämlich die sogenannten Aphereseverfahren, welche umgangssprachlich auch als „Blutwäsche“ bezeichnet werden.

Wirkprinzipien der Aphereseverfahren

„Apherese“ bedeutet wörtlich übersetzt „wegnehmen“ oder „entfernen“, denn diese Verfahren haben zum Ziel, die krankhaften Komponenten des Immunsystems aus dem Blut der Patienten herauszuholen.

Grundsätzlich kommen in der Therapie des MS-Schubs zwei verschiedene Aphereseverfahren zur Anwendung: die Plasmapherese (PE) und die Immunadsorption (IA). Beiden Verfahren ist gemeinsam, dass zunächst ein Katheter in eine große Vene gelegt werden muss, über den das Blut des Patienten in einen externen Kreislauf gelangt, wo es aufbereitet und anschließend wieder zum Patienten zurückgeführt wird, ähnlich wie bei der Dialyse. Damit das Blut des Patienten im externen Kreislauf nicht gerinnt, werden gerinnungshemmende Substanzen wie Heparin oder Citrat zugegeben.

Bei beiden Verfahren wird das Blut in einem Zellseparator in die festen (Zellen) und flüssigen (Plasma) Bestandteile aufgeteilt. Während die Zellen zum Patienten zurückgeführt werden, wird das Plasma je nach Verfahren unterschiedlich weiterprozessiert:

Bei der Plasmapherese wird das gesamte Plasma des Patienten verworfen und durch eine synthetische Proteinlösung ersetzt. Hierdurch werden alle im Blutplasma befindlichen autoimmunologischen Antikörper und Entzündungsmediatoren entfernt. Bei Fehlen von studienbasierten Daten hinsichtlich Frequenz und Umfang des Plasmaaustauschs hat sich in der Praxis bewährt, 5 Therapiesitzungen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils 2l Plasmaaustausch durchzuführen. Je nach zur Verfügung stehender Gerätetechnik und Proteinverlust des Patienten ist es manchmal auch erforderlich, 1–2 Tage Pause zwischen einzelnen Therapiesitzungen einzulegen.

Im Gegensatz hierzu wird bei der Immunadsorption das Plasma des Patienten nicht verworfen, sondern es durchläuft eine Säule, welche mit einem Ligand beschichtet ist (s. Abbildung). Dieser Ligand bindet hochselektiv Antikörper (Immunglobuline) des Patienten und entfernt diese somit aus dem Blut. Es existieren verschiedene Adsorber mit etwas unterschiedlichen Bindungseigenschaften wie z.B. Tryptophan oder Protein A, ein Protein aus der Zellwand des Bakteriums *Staphylococcus aureus*. Nachdem das Plasma auf diese Weise von Immunglobulinen befreit wurde, erhält der Patient

sein so gereinigtes Blutplasma wieder zurück. Auch bei der Immunadsorption hat es sich bewährt, 5 Therapiesitzungen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen durchzuführen. Da die Eiweißverluste bei der Immunadsorption geringer sind, müssen in der Regel keine längeren Pausen zwischen den einzelnen Therapiesitzungen eingelegt werden.

Gibt es Nebenwirkungen?

Insgesamt gelten beide Verfahren als nebenwirkungsarm. Da bei der Immunadsorption andere Plasmaproteine wie z.B. Gerinnungsfaktoren erhalten bleiben, liegt hier möglicherweise ein kleiner Vorteil bei der Immunadsorption, da Komplikationen durch Veränderungen der Blutgerinnung wie Blutungen oder Thrombosen aus o.g. Gründen seltener vorkommen – allerdings sind diese Komplikationen auch bei der Plasmapherese bisher nur sehr selten beschrieben worden.

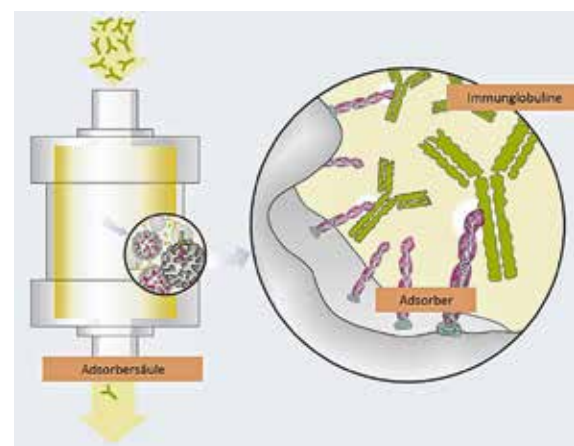
Mögliche Nebenwirkungen beider Verfahren sind durch die Volumenverschiebungen bedingte Blutdruckschwankungen, welche zu Symptomen wie Übelkeit und Schweißausbruch führen können, durch den Proteinverlust bedingte Ödemeinlagerungen, eine allergische Reaktion auf die zugeführten gerinnungshemmenden Substanzen und ein Verlust von roten und weißen Blutkörperchen. Darüber hinaus kann es zu einem Verlust von Kalzium und Kalium kommen, was sich durch Gefühlsstörungen oder Muskelkrämpfe äußern kann. Sollten die Laborkontrollen einen entsprechenden Verlust zeigen, müssen ggf. Protein, Kalium und Kalzium substituiert werden.

Das wichtigste Risiko ist Folge des gewünschten Effektes der Veränderung des Immunsystems: Für einige Wochen besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte. Hinsichtlich einer prophylaktischen Antibiotika-Therapie existieren keine belastbaren Daten, insbesondere bei zusätzlich immunsupprimierten, älteren und multimorbiden Patienten wird sie individuell erwogen. In seltenen Fällen kann ein Infekt – insbesondere bei den letztgenannten Patientengruppen – zu einer unter Umständen lebensbedrohlichen Sepsis führen, weshalb die Entzündungsparameter im Blut engmaschig überwacht werden müssen.

Ein Infektionsrisiko durch Fremdblutbestandteile besteht hingegen nicht, da der Patient bei der Immunadsorption sein eigenes Blutplasma zurück erhält, während bei der Plasmapherese eine synthetische Eiweiß-Ersatzlösung verwendet wird.



Ein Immunadsorptionsgerät besteht aus einer Plasmafiltrationseinheit (rechts), in der die Trennung von festen und flüssigen Blutbestandteilen erfolgt, und der Aphereseinheit (links), in der die Adsorption der Immunglobuline stattfindet.



Prinzip der Immunadsorption: Das Plasma wird durch eine Adsorbersäule (links) geleitet, die mit einem Adsorber (z.B. Protein A oder Tryptophan, rechts) beschichtet ist, welcher selektiv Immunglobuline bindet.



Das Team des Apheresezentrums der Neurologischen Abteilung der Universität Ulm im RKU (von links nach rechts): Dr. J. Dorst, D. Taranu, Dr. T. Fangerau, M. Schils, B. Herr, J. Fischer, K. Stefanic, H. Lehner, Prof. Dr. H. Tumani

■ Apheresezentrum der Neurologischen Klinik der Universität Ulm am RKU

Dr. med. Johannes Dorst
Oberarzt in der Neurologischen Universitätsklinik am RKU
Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

■ Ambulanz für entzündliche ZNS-Erkrankungen der Universität Ulm

Prof. Dr. med. H. Tumani
Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

■ Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.

Krausenstr. 50, 30171 Hannover
Telefon: 0511 9 68 34-0
www.dmsg.de

■ Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani

Ärztlicher Direktor
Fachklinik für Neurologie Dietenbronn
Akademisches Krankenhaus der Universität Ulm
Dietenbronn 7, D-88477 Schwendi
Tel.: 07353 989 - 0 Zentrale

Leiter des Labors für Liquordiagnostik
Leiter der Sprechstunde für Multiple Sklerose/entzündliche Erkrankungen
Neurologische Uniklinik im RKU
Oberer Eselsberg 45, D-89081 Ulm

Plasmapherese oder Immunadsorption – welches Verfahren ist besser?

Bisher gibt es keine ausreichend belastbaren Studien zu der Frage, welches der beiden Verfahren besser wirksam ist. Die bisherigen Daten legen nahe, dass der therapeutische Effekt wahrscheinlich ähnlich ist, zumeist wurden Ansprechraten von immerhin 70-80% für beide Verfahren berichtet. Aktuell wird in der Neurologischen Abteilung der Uniklinik Ulm eine klinische Studie zum Vergleich der beiden Verfahren bei cortison-resistentem MS-Schub durchgeführt.

Die Immunadsorption stellt das neuere und sicherlich elegantere Verfahren dar. Ob es jedoch ein Vor- oder eher ein Nachteil ist, dass selektiv fast ausschließlich Immunglobuline entfernt werden und andere Entzündungsmediatoren weitgehend im Blut verbleiben, ist aktuell noch nicht geklärt.

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen erscheint es möglich, dass manche Patienten besser auf Plasmapherese ansprechen, andere auf Immunadsorption. Momentan gibt es leider noch keine Möglichkeit, dies im Vorfeld festzustellen. Es kann deshalb aber durchaus sinnvoll sein, bei schlechtem Ansprechen auf das eine Verfahren im Verlauf noch das andere anzuwenden.

Die Wirkung tritt analog zur Cortison-Therapie zumeist erst gegen Ende der Therapie ein, häufig auch erst 1-2 Wochen später. Deshalb gilt: Es sollte in der Regel 1-2 Wochen gewartet werden, bevor auf die nächste Therapiestufe eskaliert wird. Auf der anderen Seite sollte der Abstand aber auch nicht wesentlich länger sein, da die Erfolgsaussichten umso größer sind, je frischer das Schubereignis ist.

Nach aktueller Studienlage sind beide Verfahren auch bei Kindern und Jugendlichen erfolgsversprechend und gut verträglich. Auch in der Schwangerschaft können Plasmapherese und Immunadsorption zur Anwendung kommen.

Aphereseverfahren – praktischer Ablauf

Auch wenn eine ambulante Durchführung der Verfahren grundsätzlich denkbar ist, bietet das stationäre Setting einige Vorteile: So können sowohl die Wirkung beurteilt als auch mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen frühzeitig erkannt und behandelt werden, indem ein engmaschiges Monitoring der klinischen Symptome, der Vital- und Laborparameter während, aber auch vor und nach den einzelnen Therapiesitzungen erfolgt.

Darüber hinaus ist je nach der zur Verfügung

stehenden Gerätetechnik häufig die Anlage eines Zentralen Venenkatheters (ZVK), meist in eine Halsvene erforderlich, was in der Regel unter Lokalanästhesie erfolgt. Durch den Anschluss des externen Kreislaufs an ein Gefäß mit großem Volumen wird gewährleistet, dass ausreichend große Blutvolumen in einer adäquaten Zeitspanne prozessiert werden können.

Die Aphereseverfahren an sich sind völlig schmerzlos. Eine Therapiesitzung dauert bei Vorhandensein eines ZVK abhängig von Größe, Körpergewicht und Blutvolumen bei der Plasmapherese etwa 2-3 Stunden, bei der Immunadsorption etwa 5-6 Stunden. Bei komplikationsfreiem Verlauf kann der Patient in der Regel am Tag der letzten Therapiesitzung nach Hause entlassen werden. Insgesamt muss also einschließlich Vorbereitung und ggf. noch durchzuführender Diagnostik mit ca. 1 Woche stationärem Aufenthalt gerechnet werden.

Zwischen den einzelnen Therapiesitzungen kann sich der Patient frei bewegen und ist nicht an sein Bett gebunden. Wegen der erhöhten Infektanfälligkeit sollte ein enger körperlicher Kontakt zu infektiösen Personen vermieden werden.

Obwohl zahlreiche Wirksamkeitsnachweise für beide Verfahren in Form von Fallserien veröffentlicht wurden und die Apheresetherapie auch in den Leitlinien explizit für Patienten mit Cortison-refraktären Schüben empfohlen wird, existieren noch keine Studien höchster Qualität mit entsprechend großen Patientenzahlen. Die Kostenübernahme seitens der Krankenkassen stellt sich deshalb und aufgrund der hohen Kosten (insbesondere der Immunadsorption) manchmal problematisch dar. Das hiermit verbundene finanzielle Risiko für die Kliniken stellt neben den Anforderungen an die Geräteausstattung (und entsprechend ausgebildetes Personal) einen Hauptgrund dafür dar, warum Aphereseverfahren noch nicht flächendeckend in neurologischen Abteilungen angeboten werden. Während manche Neurologische Abteilungen das Verfahren selbst anbieten, kooperieren andere mit einer Dialyseabteilung einer Klinik oder eine Dialysepraxis.

Fazit

Mit der Plasmapherese und der Immunadsorption stehen zwei Aphereseverfahren zur Verfügung, die eine aussichtsreiche Therapieoption bei MS-Schüben darstellen, welche unzureichend auf Cortison ansprechen. Aktuell ist es noch nicht klar, welches der beiden Verfahren die bessere Wirksamkeit aufweist. Obwohl Studien der höchsten Güteklasse fehlen, ist aufgrund der bisher verfügbaren Daten davon auszugehen, dass die Ansprechraten bei beiden Verfahren zwischen 70-80% liegen. Beide Verfahren sind nach bisherigen Erfahrungen gut verträglich, wesentlichstes Risiko stellt die erhöhte Infektanfälligkeit dar. Sollte sich eine Schubsymptomatik 1-2 Wochen nach einer hochdosierten und ggf. ultra-hochdosierten Cortisontherapie nur unbefriedigend zurückbilden, sollte über die Durchführung eines Aphereseverfahrens nachgedacht werden.

Informationen

■ Fresenius Medical Care

Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61346 Bad Homburg v. d. H.
Telefon: +49 (0) 6172-609-0
Fax: +49 (0) 6172-609-2191
www.fmc-deutschland.com

Neuroaktive Reflextherapie

Neue Therapieform für Patienten mit neurologischen Bewegungsstörungen

Einleitung

Menschen mit neurologischen Bewegungsstörungen verbindet häufig eine bestimmte Kombination von Störungen (Symptomen). Dabei sind die einzelnen Komponenten in unterschiedlicher Ausprägung betroffen. Die beteiligten Organe sind das Gehirn, das Rückenmark, Nerven und Muskeln. Vor allem äußert sich eine Bewegungsstörung in ihrem Einfluss auf die Beweglichkeit der Gelenke.

Unter einer neurologischen Bewegungsstörung versteht man z.B. „angeborene“ hirnbedingte Lähmungen (Infantile Cerebralparese, ICP), offene Rücken (Spina bifida), Schlaganfälle (Apoplex), die Multiple Sklerose (MS), den Morbus Parkinson, allgemein Entzündungen, Tumore und Unfallverletzungen (SHT) des zentralen (ZNS, Hirn und Rückenmark) und des peripheren (PNS) Nervensystems. Außerdem sind Menschen mit Syndromen betroffen, z.B. beim Down-Syndrom oder beim Rett-Syndrom, aber auch bei vielen anderen.

Im Vordergrund der Bewegungsstörungen steht die Muskelimbalance. Ein Muskelpaar, das entgegengesetzte Funktion auf ein Gelenk ausübt, also z.B. Beugung und Streckung, kann nicht mehr aufeinander abgestimmt (koordiniert) arbeiten. Damit ein Gelenk gestreckt werden kann, müssen die Strecker fehlerfrei arbeiten und gleichzeitig müssen die Beuger sich entspannen können. In diesem Falle sind die Strecker die Hauptakteure (Agonisten) und die Beuger die Gegenspieler (Antagonisten). Bei Bewegungsstörungen kann dieses Gleichgewicht aus unterschiedlichen Gründen beeinträchtigt sein.

Die Verbindung zwischen Hirn und Muskel wird vereinfacht ausgedrückt von zwei Hauptbahnen gewährleistet. Die erste Bahn (1. Motoneuron) verbindet das Hirn mit dem Rückenmark. Die zweite Bahn (2. Motoneuron) verbindet dann das Rückenmark mit dem Muskel. Liegt eine Störung im Verlaufe der ersten Bahn vor, so wird die zweite Bahn abgekoppelt. Das 2. Motoneuron wird dann einem unkontrollierten Reflexgeschehen überlassen. Spastik ist ein Ausdruck dieser chaotischen Reaktion.

Kommt es zu einer Schädigung im Verlaufe der zweiten Bahn, so ist die Lähmung schlaff. Eine Impulsfortleitung vom 1. Motoneuron zum 2. Motoneuron ist nicht mehr möglich und dadurch kann der Impuls auch nicht zum Muskel übertragen wer-



den. Der Muskel ist vollkommen abgeschnitten von der Steuerung des zentralen Nervensystems und verliert damit jegliche Funktion. Er wird sich schnell zurückbilden.

Auslöser für Schädigungen des Nervensystems können ganz unterschiedlich sein. In Frage kommen z.B. angeborene Fehlbildungen des Hirns, Sauerstoffmangel, Tumore, Entzündungen oder unfallbedingte Schädigungen. Diese Auslöser können sowohl im Bereich der ersten Nervenbahn als auch im Bereich der zweiten Nervenbahn liegen. Entsprechend sind die Reaktionen der Muskulatur. Im letzten kommt es zu einer Fehlsteuerung der Gelenke mit Veränderungen der Bewegungsabläufe, was als Bewegungsstörungen bezeichnet wird.

Drei verschiedene Arten der Bewegungsstörung werden hauptsächlich unterschieden. Ataxie, Spastik und Dystonie. Ataxie ist eine Störung des Maßes. Bewegungen können nicht mehr bemessen werden. Der Betroffene greift immer daneben. Ein Glas kann erst nach mehreren Versuchen gegriffen werden. Spastik ist eine Veränderung, die zu einem „Einfrieren“ der Muskulatur führt. Die Muskelspannung ist deutlich, bis zum Muskelkrampf, erhöht. Je schneller die Bewegungen werden, desto starrer wird die Muskulatur. Dystonie geht einher mit einer unkontrollierten Mehrbewegung. Teilweise werden Bewegungen ausgeführt, die normalerweise nicht möglich sind, z.B. Überstreckungen. Diese drei Typen kommen selten in ihrer Reinform vor. Meistens liegt eine Kombination mit dem Überwiegen eines Typs vor. Nach dem auffälligsten Typ wird die Bewegungsstörung dann benannt.

In Wirklichkeit sind allerdings die Funktionsweisen der Bewegungssteuerung und ihrer Störungen viel komplizierter. Nur zur besseren Veranschauli-



Dr. med. Volker Diedrichs



chung wird die Darstellung in diesem Artikel vereinfacht.

Zudem wird zwischen bewusster und unbewusster Bewegungssteuerung unterschieden. Wir können zwar auf der einen Seite Bewegung bewusst planen, wie z.B. bei einem Fußballschiß auf das Tor. Andererseits muss der größte Teil der Bewegungssteuerung unbewusst ablaufen, da er viel zu kompliziert ist. Wenn wir z.B. Stehen, laufen eine ganze Reihe von Automatismen (Reflexe) ab, die verhindern, dass wir nicht einfach umfallen. Wenn wir die Entwicklung von Gehen und Stehen bei Säuglingen und Kleinkindern beobachten, können wir einen Eindruck davon bekommen, wie kompliziert diese Bewegungsabläufe sind. Es bedarf vieler Versuche und einer langen Zeit bis Gehen und Stehen einigermaßen sicher sind. Mit einer Therapie bei Bewegungsstörungen muss also speziell auf diese Automatismen, diese Reflexe, eingegangen werden. Sie müssen wie Bewegungsabläufe im Leistungssport erarbeitet und durch immer wiederkehrendes Training verfestigt, automatisiert, werden.

Die Bewegungsstörung durch eine fehlgesteuerte Muskulatur ist die eine Seite, die damit verbundenen Folgen die andere. Eine Minderbeweglichkeit und eine erhöhte Muskelspannung wie durch eine Spastik führen zu einer Zirkulationsstörung des Blutes und der Lymphe. Die Muskeln selbst sind nicht mehr ausreichend durchblutet und die Gleitschichten, in denen die Muskeln sich bewegen, sind eingetrocknet. Dadurch nimmt die Elastizität der Muskeln immer mehr ab. Es kann sogar zum bindegewebigen Umbau der Muskulatur kommen.

Die Folge der Muskelimbalance ist eine zunehmende Verkürzung des aktiveren Muskelpartners. Es kommt zu einer stärker werdenden Fehlstellung. Wenn die Kniebeuger sich verkürzen, so kommt es zu einer fixierten Kniebeugeverkürzung, einer sogenannten Kniebeugekontraktur, die ab einem bestimmten Punkt auch nicht mehr umkehrbar ist. Außerdem nimmt die Fehlstellung immer schneller zu. Sie beginnt langsam, und mit zunehmender Muskelverkürzung nimmt die Geschwindigkeit der Verkürzung zu. Das liegt daran, dass ein Muskel umso stärker ist, je kür-



zer er ist. Gleichzeitig wird der Gegenspieler gedehnt und wird dabei immer schwächer.

In der Therapie kommt es nun darauf an, die Muskulatur zu beleben, zu reballanzieren und korrekte Bewegungsabläufe einzuüben. Diese Leistung kann nicht durch eine einzige Therapieform geleistet werden. Da es sich um eine Kombination von Störungen handelt, muss auch die Therapie aus einer Kombination unterschiedlicher Methoden bestehen. Grundsätzlich stehen 4 Therapiesäulen zur Verfügung, die individuell miteinander kombiniert werden: 1. Therapieformen wie Physio- und Ergotherapie, 2. Hilfsmittel zur Lagerung und zur Funktionsverbesserung (z.B. Orthesen), 3. Botulinumtoxin und 4. Operationen.

Das Botulinumtoxin führt dabei durch eine gezielte Schwächung des bei Spastik überstarken Muskels zu einer Reballanzierung, da der Gegenspieler sich unter der Wirkung gleichzeitig wieder stärken kann. Botulinumtoxin Typ A ist ein in der Medizin häufig eingesetztes Medikament bei Erkrankungen, die auf eine fehlgesteuerte und erhöhte Muskelaktivität zurückzuführen sind.

Botulinumtoxin Typ A wird lokal in die betroffenen Muskeln injiziert und bewirkt eine Muskelentspannung. Die applizierte Dosis wird dabei individuell angepasst. Erste Effekte der Therapie können in der Regel innerhalb weniger Tage (im Durchschnitt 4 – 7 Tage) nach der Injektion beobachtet werden, die Wirkdauer beträgt im allgemeinen 3 – 4 Monate. Diese Zeiten können von Patient zu Patient allerdings deutlich schwanken.

Die Behandlung wird meist gut vertragen, da das Botulinumtoxin direkt in die betroffene Muskulatur injiziert wird und dort seine Wirkung entfaltet.

Neuroaktive Reflextherapie

Neuroaktive Reflextherapie

Die Neuroaktive Reflextherapie besteht aus einer Kombination verschiedener Therapie-Methoden. Dabei werden bereits bekannte klassische Therapieverfahren miteinander verknüpft und weiterentwickelt. Diese Kombination richtet sich speziell nach den Bedürfnissen der vorliegenden Bewegungsstörung. Der Name Neuroaktive Reflextherapie bedeutet, dass die Behandlung Einfluss auf die Bewegung steuernden Automatismen hat (s.o.).

Folgende Therapie-Methoden werden miteinander kombiniert:

- Physiotherapie
- Massagen
- Manualtherapie
- Weitere Therapien wie z.B. Ergotherapie, Osteopathie u.a.

Physiotherapie

Während sich die Gelenktechniken und die Muskeltherapie lokal auf anatomische Strukturen konzentrieren, geht es in der Krankengymnastik um das Erlernen von komplexen Bewegungsabläufen, zu-



nächst einfachen und später dann auch komplexeren. Das intakte Gelenkspiel durch eine gut funktionierende Muskulatur ist Voraussetzung für regelgerechte Bewegungsabläufe. Da benötigte Nervenbahnen geschädigt sind, müssen neue Verbindungen geschaffen (Neuroplastizität) und Kompensationsmechanismen erarbeitet werden. Dabei ist es das Ziel, intakte Bewegungen zu finden und zu fördern. Gleichzeitig geht es um das Vermeiden von ineffektiven und störenden Bewegungsabläufen. Schwerpunktmäßig kommt dabei Krankengymnastik auf neurophysiologischer Basis, z.B. nach Bobath oder Vojta, zum Einsatz.

Massagen

Durch das bisher Beschriebene wird deutlich, wie sehr die Muskulatur unter einer Bewegungsstörung leiden kann. Ihre Funktion leidet durch die Fehlsteuerung des Nervensystems und das Muskelgewebe selbst leidet durch ein Zuviel oder Zuwenig an Spannung, an Durchblutungsstörung, Lymphabflussstörung, Verkürzung und letztendlich durch einen bindegewebigen Umbau. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit zur speziellen Muskeltherapie. Die Muskeln müssen gelockert, gedehnt und gut durchblutet werden. Die Gleitschichten, die sogenannten Faszien, sollen die Muskeln gut betten und frei bewegen lassen. Da die Muskeln häufig nicht mehr normal strukturiert sind, sondern anfangen funktionelles Muskelgewebe in minderwertiges Bindegewebe umzubauen, müssen auch spezielle Massagetechniken angewendet werden.

Manualtherapie

Speziell geht es bei der Manualtherapie um die Mobilisation von Gelenken. Man kann auch von Gelenktechniken sprechen. Aufgrund der Muskel-imbalance, die auf die Gelenke einwirkt, kommt es zunächst zu minimalen Verschiebungen, die reflektorisch die gelenkführende Muskulatur anspannen. Die Muskulatur möchte das instabile Gelenk durch diese Immobilisation wieder stabilisieren und da-

durch schützen. Eine Blockade entsteht, die auch Schmerzen verursachen kann. Ein negativer Kreislauf aus Schmerzen und Anspannung beginnt, der nur von außen durchbrochen werden kann. Die Manualtherapie löst die muskuläre Sperre des Gelenkes, die Blockade, durch Rezentrierung des Gelenkes wieder auf.

Weitere Therapien

Ergänzend können weitere Therapieformen durchgeführt werden. So sollte z.B. die Ergotherapie zur Hilfsmittelver-

sorgung bei Patienten mit neurologischen Bewegungsstörungen immer standardmäßig im Therapiekonzept eingebunden sein. Osteopathie, Reittherapie, Petö und viele andere können ebenso förderlich sein.

Zusammenfassung

Die Neuroaktive Reflextherapie ist eine Kombination von bewährten therapeutischen Methoden, die optimal abgestimmt dem Bündel an Problemen neurologischer Bewegungsstörungen entgegengesetzt wird. Ziel ist die Erkennung und Förderung brauchbarer und die Vermeidung und Entwöhnung von störenden Bewegungsautomatismen. Hauptsächlich kommen dazu Physiotherapie, Massagen und auch die Manualtherapie, zum Einsatz. Dabei sind die einzelnen Therapieformen den Eigenheiten neurologischer Bewegungsstörungen in spezieller Art und Weise angepasst worden. Ergänzend können weitere Therapieformen von zusätzlichem Nutzen sein.

Studie zur Neuroaktiven Reflextherapie im Therapiezentrum für Kinder und Erwachsene in Bremen

Im neuen Therapiezentrum für Kinder und Erwachsene in Bremen werden mit der Neuroaktiven Reflextherapie nicht nur Patienten behandelt, sondern gleichzeitig auch Studien durchgeführt. Ziel ist es, die Wirksamkeit dieser Therapieform mit wissenschaftlichen Methoden zu ermitteln.

Das Therapiezentrum wurde vom Verein Aktion Hilfe für Kinder e.V. gegründet, zum Zweck die Neuroaktive Reflextherapie für alle betroffenen Kinder zugänglich zu machen. Damit die Therapie auf Dauer auch von den Krankenkassen finanziert wird, ist der wissenschaftliche Beleg gefordert, dass ein klarer Nutzen zu erwarten ist. Auf der Homepage des Vereins „Hilfe für Kinder“ können weitere Informationen gefunden werden (www.aktion-hfk.de/nart).

Informationen

■ Dr. med. Volker Diedrichs

Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie

Spezielle orthopädische Chirurgie, Kinderorthopädie, Neuroorthopädie, Technische Orthopädie, Manuelle Medizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)

Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel

Tel.: 0431 / 597 2459

<https://www.uksh.de>

■ Evangelisches Krankenhaus

Alsterdorf (EKA) in Hamburg

Neuroorthopädie

Elisabeth-Flügge-Str. 1

22337 Hamburg

Tel.: 040 / 50 77 03

■ Privat-Praxis in Kiel

Am Germaniahafen 3, 24143 Kiel

Tel.: 0431 / 66 66 78 13

■ Therapiezentrum für Kinder und Erwachsene in Bremen

Privat-Sprechstunde

Universitätsallee 3, 28359 Bremen

Tel.: 0421 / 4089 3390

■ Telemedizin / Online-Sprechstunde

www.bewegungsdoktor.de

www.motiondoctor.de

■ Stiftung Aktion Hilfe für Kinder

Universitätsallee 3, 28359 Bremen

Spendenkonto:

Bank für Sozialwirtschaft

IBAN: DE08 2512 0510 0009 4511 01

Tel.: 0421 / 322 736 0

E-Mail: info@aktion-hfk.de

■ Merz Pharmaceuticals GmbH

Eckenheimer Landstraße 100

60318 Frankfurt am Main

www.merz.de

www.spastikinfo.de

www.xeomin.de



Die Broschüre kann unter www.xeomin.de oder www.spastikinfo.de abgerufen werden.

„Kontrast-Echokardiographie in der klinischen Praxis“

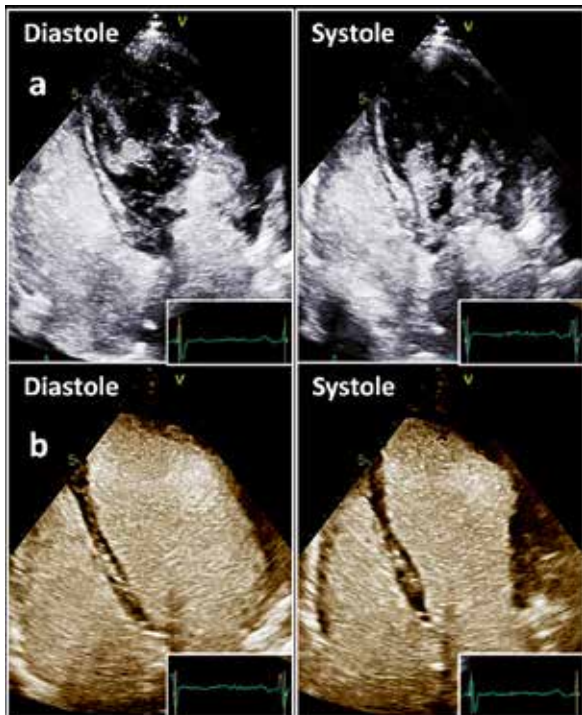


Abb. 1: Unterschiede der Ultraschallenergie auf Kontrastmittel: Schlierenbildung im linksventrikulären Cavum bei normaler Schallenergie (a), vollständige Opazifizierung des linksventrikulären Cavums bei niedriger – korrekter – Schallenergie für die Kontrast-Echokardiographie (b).

können im Bereich von Infarktarenen und bei entzündlichen kardialen Erkrankungen zudem durch die Kontrast-Echokardiographie thrombotische Formationen erkannt werden. Das Spektrum der konventionellen Kontrast-Echokardiographie wird durch weitere Anwendungsbereiche für wichtige klinische Fragestellungen ergänzt.

1. Methodische Unterschiede zwischen konventioneller Echokardiographie und Kontrast-Echokardiographie

Die konventionelle Echokardiographie beruht auf dem Prinzip der örtlichen Zuordnung von Reflexionszonen durch die doppelte Laufzeit eines Ultraschall-Impulses zwischen Aussenden und Empfang des jeweiligen Signals. Ultraschall-Kontrastmittel haben andere Reflexionseigenschaften als das umgebende Gewebe, die zu einer besonders guten Kontrastierung der mit Kontrastmittel angefärbten Areale führen. Ultraschall-Kontrastmittel sind winzige Fettkügelchen, die mit Gas gefüllt sind. Diese sogenannten „Bubbles“ schwingen bei viel geringeren Schallenergien und führen daher bereits bei diesen Bedingungen zu gut messbaren Signalen. Bei hohen Schallenergien, bzw. unter den normalen Schallbedingungen der konventionellen echokardiographischen Schnittbilddarstellung werden die „Bubbles“ jedoch so stark in Schwingung versetzt, dass die Mehrzahl dieser „Bubbles“ zerstört wird. Im echokardiographischen Bild sind dann im Nahfeld des Sektors Schlieren zu sehen, die durch die Zerstörung dieser Kontrastmittel-„Bubbles“ zustande kommen (Abb.1.). Es ist somit offensichtlich, dass die Geräteeinstellungen für die Kontrast-Echokardiographie anders sind als die für die konventionelle Echokardiographie ohne Kontrastmit-

tel. Zudem unterscheidet man sogenannte Rechts-herzkontrastmittel, die normalerweise nur das rechte Herz und die Lungenarterien anfärben, weil diese relativ großen „Bubbles“ den Lungenkreislauf nicht passieren können, und die sogenannten Linksherzkontrastmittel, die aus so kleinen „Bubbles“ bestehen, dass diese die Mikrozyklulation des Lungenkreislaufes passieren und dadurch die linken Herzhöhlen anfärben können.

Leitlinienkonform

Das innovative Ultraschallkontrastmittel wird in den Leitlinien der EFSUMB und der EAE empfohlen. Das Ultraschallkontrastmittel, welches im Hinblick auf ein optimales Signal über einen weiten Frequenzbereich sowie eine gute Druckstabilität und Haltbarkeit im Blutkreislauf entwickelt wurde, besteht aus Mikrobläschen (\emptyset 1–10 μ m), die von einer hoch elastischen Membran aus Phospholipiden umgeben sind.

Die sehr gute Verträglichkeit des Kontrastmittels und die fehlende Strahlenbelastung ermöglichen die wiederholte Anwendung, auch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, da es über die Lunge ausgeschieden wird.

Die Kontrast-Echokardiographie ist damit durch die intensive Opazifizierung der Herzhöhlen sehr hilfreich und diagnostisch aus mehreren Gesichts-



Prof. Dr. med.
Andreas Hagendorff

punkten effektiv. Weiterhin ist die Kontrast-Echokardiographie ein sehr sicheres Verfahren, bei dem es nur extrem selten zu allergischen Nebenwirkungen kommen kann. Generell sind derartige sehr seltene Komplikationen durch entsprechende Vorichtsmaßnahmen (Anti-Allergika) zu beherrschen.

2. Kontrast-Echokardiographie zur Verbesserung der Endokardkonturerkennung

Die Hauptindikation der Linksherzkontrastechokardiographie ist die bessere Abgrenzung des linksventrikulären Endokards zum Cavum hin, um die regionalen Kontraktionsamplituden des linken Ventrikels bei eingeschränkten Schallbedingungen zu untersuchen. Nach Leitlinien ist eine Opazifizierung des linksventrikulären Cavums indiziert, wenn zwei oder mehr Segmente des linken Ventrikels nicht eindeutig zu beurteilen sind. Diese generelle Indikationsstellung von Linksherzkontrastmitteln zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion ist besonders in Notfallsituationen zu berücksichtigen. Aktuell darf die Kontrast-Echokardiographie selbst beim akuten Koronarsyndrom angewandt werden. Die Notfallsituation stellt somit keine Kontraindikation für den Einsatz von Ultraschall-Kontrastmitteln dar. Eine weiteres Anwendungsspektrum für die Kontrast-Echokardiographie sind Stressuntersuchungen mit eingeschränkten Schallbedingungen, bei denen ein Linksherzkontrastmittel zur Beurteilung der regionalen linksventrikulären Funktion meistens aus praktischen Gründen durch intermittierende Bolusgaben bei unterschiedlichen Belastungsstufen appliziert wird (Abb.2.). Die zweidimensionale Kontrast-Echokardiographie ist durch die Möglichkeit der multiplanen und multidimensionalen Echokardiographie verbessert und vereinfacht worden (Abb.3.). Ein wesentlicher Vorteil der Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittels Kontrast-Echokardiographie ist neben der reinen qualitativen Wandbewegungsbeurteilung die objektifizierbare alphanumerische Messung der linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion. Die Planimetrie des linksventrikulären Cavums wird durch die bessere Endokardkonturerkennung genauer und reproduzierbarer.

3. Kontrast-Echokardiographie zur Detektion kardialer Raumforderungen

In der klinischen Routine spielt die Linksherzkontrast-Echokardiographie bei der Detektion von intrakardialen Thromben und Raumforderungen eine wichtige Rolle. So werden z.B. bei Patienten nach großen Vorderwandinfarkten oder bei Patienten mit Myokarditis thrombotische Formationen im Herzspitzenbereich durch Kontrastmittelaussparung eindeutig nachgewiesen und von möglichen Nahfeld-Artefakten unterschieden (Abb.4). Tumöröse Raumforderungen – am häufigsten sind sogenannte Myxome in den Vorhöfen anzutreffen – werden ebenfalls durch Kontrastmittelaussparungen mit nachfolgendem Nachweis von Gefäßen in

den Tumoren charakterisiert. Eine besondere methodische Herausforderung stellt der Nachweis von Thromben im linken Vorhof und Vorhofohr in der transösophagealen Kontrast-Echokardiographie dar (Abb. 5). Hier muss zwischen Kontrastmitelanflutung und Darstellung der pathologischen Strukturen die ausreichende Kontrastmittelkonzentration, ein optimales Timing und die ausreichende Schallenergie individuell angepasst werden.

Weitere, jedoch eher seltene Kontrastmittelindikationen bestehen bei Verdacht auf eine gedeckte Ventrikelperforation nach Myokardinfarkt oder eine artifiziale Ventrikelverletzung, bei denen durch das Eintreten von „Bubbles“ in den Perikardraum eine Leckage des linken Ventrikels dokumentiert werden kann.

4. Seltene und spezielle Indikationen der Kontrastmittel-Echokardiographie

Aufgrund der sehr guten Doppler-Technologie tritt die Kontrastmittelgabe zur Verstärkung von Doppler-Signalen immer mehr in den Hintergrund. Jedoch sollte bei schwierigen Ableitungsbedingungen, z.B. bei kleinen Trikuspidalklappeninsuffizienzen oder schwer einzustellenden Aortenklappenstenosen an diese Hilfsmöglichkeit gedacht werden. Mit Linksherzkontrastmitteln ist die Messung von Kreislaufzeiten möglich, indem man die Differenz des Zeitpunkts des ersten Einstroms eines Linksherzkontrastmittels in den rechten Ventrikel nach intravenöser Applikation mit dem des ersten Einstromes in den linken Ventrikel bestimmt.

Sehr vielversprechend ist die Möglichkeit, durch bestimmte Ultraschalltechniken die myokardiale Perfusion mit Ultraschallkontrastmittel zu analysieren, was jedoch aktuell noch nicht klinisch zugelassen ist. Bei kontinuierlicher Anflutung mit „Bubbles“ wird auch das Myokard auf der Ebene der Mikrozirkulation mit Kontrastmittel aufgefüllt. Zerstört man nun durch einen sogenannten „Flash“ diese „Bubbles“ im Myokard, kann man unter sogenannten „Steady State-Bedingungen“ einer Kontrastmittel-Infusion die Wiederaanflutung von „Bubbles“ im Myokard beobachten. Unter normalen Bedingungen erfolgt dies schnell, unter den Bedingungen einer Hypoperfusion verzögert, bei einem Infarkt überhaupt nicht. Diese Unterschiede des

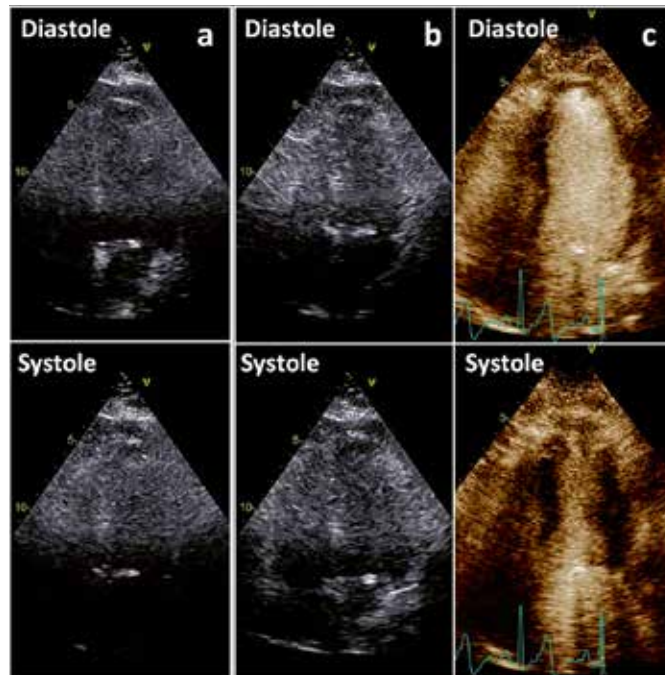


Abb. 2: Vergleich der Endokardkonturerkennung während der Diastole und Systole bei konventioneller zweidimensionaler Echokardiographie mit hohen Schallfrequenzen (d.h. geringe Penetration) (a) und niedrigen Schallfrequenzen (d.h. verbesserter Penetration) (b) sowie mit Linksherzkontrastmittel (c).



Stephan Stoebe

Abb.3. (links):

Darstellung des linksventrikulären Cavums durch multidimensionale Darstellung mittels Multislice-Darstellung (a) sowie durch eine multidimensionale Darstellung des linksventrikulären Cavums (b).

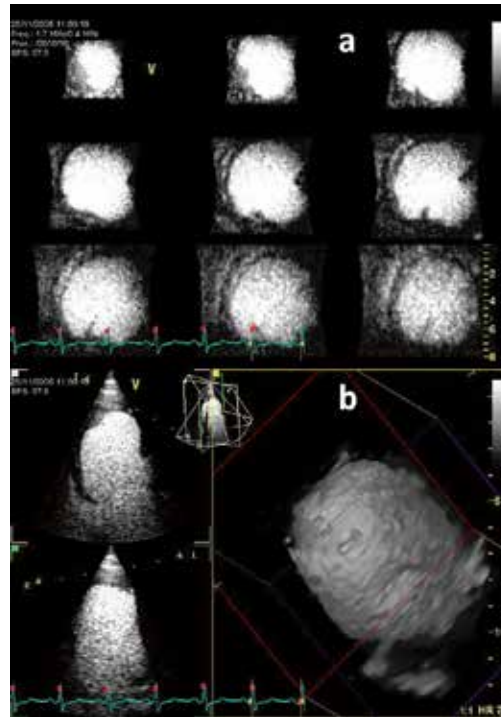
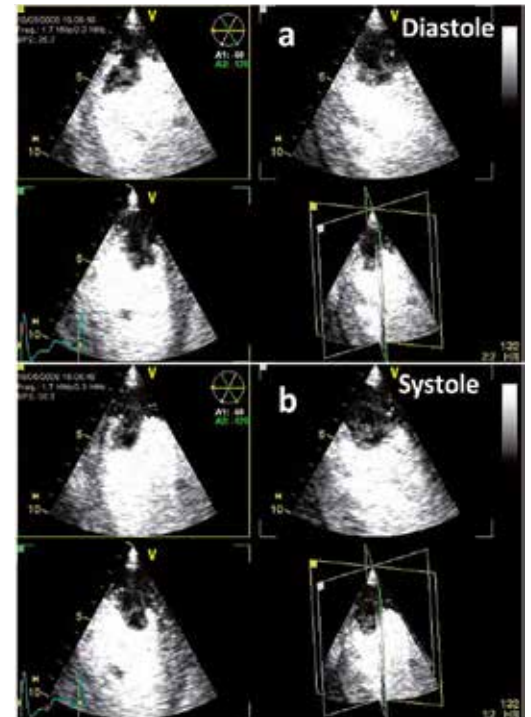


Abb.4. (rechts):

Triplane Darstellung eines Ventrikelthrombus in allen sogenannten apikalen Schnittebenen des linken Ventrikels durch Opazifizierung des linksventrikulären Cavums während der Diastole (a) und Systole (b).



Kontrastmittelverhaltens kann man z.B. auch bei einem Thrombus im Vergleich zum Myokard gut beobachten.

Eine spezielle häufige Anwendung für Rechts-herzkontrastmittel ist die Detektion eines offenen Foramen ovale durch sofortigen Kontrastmittel-Übertritt vom rechten in den linken Vorhof bei tiefer Einatmung oder bei der Bauchpresse, die Detektion einer pulmonalen arteriovenösen Fistel durch späten Kontrastmittel-Übertritt in den linken Ventrikel oder die Dokumentation von Kontrastmittel-Auswasch-Phänomenen zur Darstellung von Vorhof- und Ventrikelseptumdefekten.

Foramen ovale; Vorhofseptumdefekt) mit Rechts-herzkontrastmitteln eine zentrale Rolle. Eine flächendeckende Anwendung der verschiedenen Kontrast-echokardiographischen Verfahren sollte zur Optimierung der stationären und ambulanten Patientenversorgung in der Kardiologie angestrebt werden.

Informationen

■ Universitätsklinikum Leipzig
Abteilung Kardiologie & Angiologie
Prof. Dr. med. Andreas Hagendorff
Leitung Echokardiographie
Stephan Stoebe
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
Telefon: 0341 - 97 -0 Zentrale
<http://kardio.uniklinikum-leipzig.de>

■ Fortbildungsportal
Kontrastsonographie
www.ceuscampus.de

Widmung

Der Artikel ist Herrn Dr. Michael Müller-Wolff, Marketingleiter der Bracco Imaging Deutschland GmbH gewidmet. Einem Visionär, der sich viele Jahre mit Herzblut und scharfem Verstand für den Einsatz von Kontrastmitteln im Ultraschall eingesetzt hat. Leider ist der beliebte Kollege im April 2016 viel zu früh verstorben.

5. Fazit für die Praxis

Die Kontrast-Echokardiographie ist ein effektives und sicheres Verfahren, das aufgrund ihrer Vielschichtigkeit zum Armamentarium der modernen klinischen Echokardiographie gehört. Speziell bei eingeschränkten Schallbedingungen ist diese Methode zur Beurteilung von Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels unter Ruhe- und Stressbedingungen unverzichtbar. Es sollte in jedem Fall vor jedem anderen vergleichbaren Verfahren verwandt werden, bei dem der Patient einer Röntgenstrahlung ausgesetzt wird. Aufgrund fehlender Vergütung von Ultraschall-Kontrastmitteln in Deutschland wird speziell in der Post-Infarkt-Betreuung diese Methode zur Detektion von Thromben und anderen Komplikationen zu wenig angewandt. Auch bei der Detektion von Vorhofthromben sollte – insbesondere vor geplanten Eingriffen bei einem Vorhof-Verschluss – die Opazifizierung des linken Vorhofes zur Routine gehören, um auch kleinere Thromben mit höherer Sicherheit zu detektieren. Bei Patienten mit neurologischen Defiziten hat die Diagnostik von interatrialen Kommunikationsdefekten (offenes

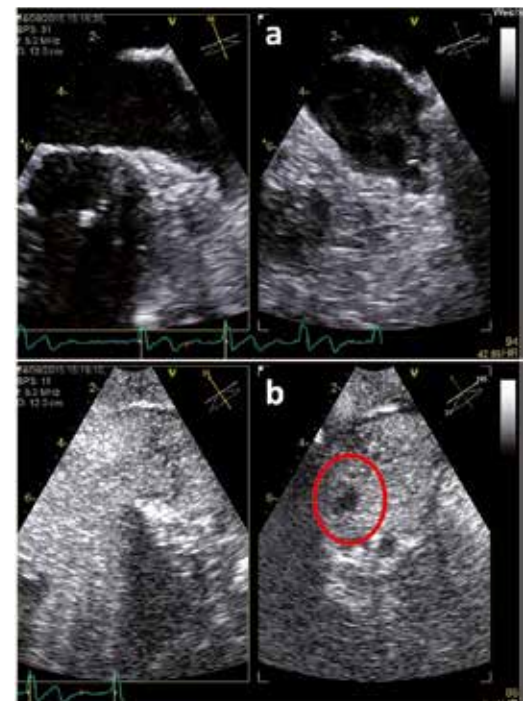


Abb. 5: Biplane Darstellung eines linken Vorhofes ohne (a) und mit Opazifizierung durch ein Linksherzkontrastmittel (b). Deutlich ist die Kontrastmittel-Aussparung durch einen Thrombus in der biplanen Darstellung bei Opazifizierung des Vorhofes zu erkennen (markiert durch roten Kreis).

Volkskrankheit COPD – akute Krankheitsschübe rechtzeitig erkennen

Das Krankheitsbild COPD

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine auch in Deutschland weit verbreitete Volkskrankheit. Ausgangspunkt dieser Erkrankung ist für gewöhnlich eine obstruktive Bronchitis, gekennzeichnet durch eine Entzündung in den kleinen Atemwegen, den sogenannten Bronchiolen. Die Atemwege sind überwiegend mit Flimmerepithel (Flimmerhärchen) ausgekleidet. Deren Aufgabe besteht darin, Schleim oder Fremdstoffe aus den Atemwegen zu befördern.

Bei einer chronischen Entzündung als Folge ständigen (fortwährenden) Einatmens von Schadstoffen wie beispielsweise von Tabakrauch oder Abgasen sondert die Schleimhaut in den Bronchien vermehrt Schleim ab. Dadurch verlieren die Flimmerhärchen allmählich ihre Reinigungs- und Transportfähigkeit. Es kommt zum Strukturumbau der Lunge, der gleichzeitig zu einem Verlust ihrer Elastizität führt. Die Atemwege verengen sich dauerhaft. Luft bleibt in der Lunge gefangen und kann nicht mehr ausgeatmet werden. Es kommt zu einer sogenannten Überblähung. Für den Patienten sind die Folgen Atemnot und verminderte Leistungsfähigkeit.

Zentrales Anliegen der Therapie bei einer COPD ist ein Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern. Ein möglichst langer Erhalt einer hohen Lebensqualität sowie eine Minimierung der Alltagseinschränkungen bei den COPD-Patienten stehen im Mittelpunkt der Behandlungsstrategie.

Was sind Exazerbationen?

Exazerbationen sind akute Krankheitsschübe bzw. „Atemnot-Attacken“, die durch zunehmende Atemnot, starken Husten, vermehrten und eventuell verfärbten Auswurf sowie Abgeschlagenheit oder Fieber gekennzeichnet sind. Sie treten nicht erst in schweren Krankheitsstadien, sondern im gesamten Verlauf der Erkrankung auf und werden auch als „Infarkt des COPD-Patienten“ bezeichnet. Auslöser für solche Atemnot-Attacken können beispielsweise Infekte wie Erkältungen oder Grippe, Luftverunreinigungen (Smog) oder Begleiterkrankungen wie Herz-Kreislaufprobleme sein.

Exazerbationen führen häufig zu einer sprunghaften und nachhaltigen Verschlechterung der Lungenfunktion und damit des Gesundheitszustands. Jede Exazerbation steigert zudem das Risiko für weitere Exazerbationen. Deshalb ist es äus-

serst wichtig, Anzeichen einer Exazerbation frühzeitig zu erkennen und umgehend einen Arzt aufzusuchen, denn die Vermeidung bzw. Reduzierung von Krankheitsschüben ist von großer Bedeutung. Exazerbationen beschleunigen die Zerstörung von Lungengewebe, führen zu einer Verminderung der Lebensqualität und verschlechtern somit die Prognose bei dieser Atemwegserkrankung erheblich.

Die international geltenden Empfehlungen der „Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) enthalten nur eine unzureichende Definition einer Exazerbation, es werden jedoch die Symptome dargestellt, die mit einer Exazerbation einhergehen. Sie sind im Wesentlichen identisch mit denen, die Anthonisen bereits 1987 beschrieben hat: vermehrte Luftnot, Engegefühl in der Brust, vermehrt Husten und Auswurf, Veränderung von Farbe und Konsistenz des Sputums (Auswurf) und Fieber. Auch unspezifische Beschwerden, wie z. B. Schlaflosigkeit, Verwirrtheit oder Depression, treten auf. Vereinfacht kann man eine Exazerbation der COPD als eine Funktionseinschränkung mit Zunahme von Luftnot und deutlich gesteigertem Verbrauch von Bedarfsspray – also kurzwirksamer Betamimetika – beschreiben. Trotzdem ist die Exazerbation häufig klinisch schwierig zu objektivieren. Sie wird vor allem über einen „Anstieg der Obstruktion“, also der Enge in den Atemwegen definiert. Auch die zeitliche Dynamik spielt eine wichtige Rolle: Die Verschlechterung beginnt aus einer stabilen Phase heraus und erstreckt sich über mindestens 24 Stunden, geht in der Intensität deutlich über normale Tagesschwankungen hinaus und erfordert eine Änderungen in der Behandlung. Somit ließe sich eine COPD-Exazerbation auch alternativ wie folgt beschreiben: Eine Exazerbation ist eine durch die vorbekannte Lungenerkrankung bedingte, akut – innerhalb von Stunden bis Tagen – auftretende Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit verminderter Leistungsfähigkeit. Weitere Symptome können reduzierte körperliche Belastbarkeit, Zunahme der Luftnot, also Dyspnoe, vermehrter Husten und verstärkter Auswurf sowie eine veränderte Sputumfarbe und –menge sein.



PD Dr. med. Christian Geßner



Prof. Dr. med. Adrian Gillissen

PRESSEMITTEILUNG

Exazerbationen zielgerichtet behandeln – mit extrafeinen Wirkstoffen

Einen wesentlichen Prognosefaktor für den Verlauf einer COPD stellen Exazerbationen dar: Je häufiger solche akuten Verschlechterungen des Gesundheitszustandes auftreten, desto schneller schreitet die Erkrankung voran und verschlechtern sich Lungenfunktion und Lebensqualität. Deshalb stellen die Bekämpfung der Entzündung und die Vermeidung von Exazerbationen wichtige COPD-Behandlungsziele dar [1]. Bei COPD-Patienten mit schlechter Lungenfunktion und häufigen Krankheitsschüben (≥ 2 Exazerbationen pro Jahr) empfehlen die Leitlinien kortisonhaltige Kombinationspräparate zur Inhalation als Therapie der Wahl. Die mit einer Exazerbation verbundenen Entzündungsreaktionen können sich auf die gesamte Lunge erstrecken. Bedeutsam sind sie v.a. in den kleinen Atemwegen, die sich infolge dauerhafter Entzündungen verengen [1]. Um sowohl große wie auch kleine Atemwege anti-inflammatorisch zu erreichen, eignen sich zielgerichtete inhalative Behandlungen mit extrafeinen Wirkstoffpartikeln [2]. Extrafeine Wirkstoffe mit einer gemittelten Partikelgröße von weniger als 2 Mikrometer können direkt den Ort des entzündlichen Geschehens erreichen.

Literatur

- [1] GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Januar 2016, <http://www.goldcopd.org> [Zugriff: 24. Februar 2016].
- [2] Usmani OS et al. Ann Med 2012;44(2):146-156.

Wie erkennt man Exazerbationen?

Neue Erkenntnisse zeigen, dass Exazerbationen nicht erst in schweren Krankheitsstadien auftreten, sondern im gesamten Krankheitsverlauf möglich sind. Patienten mit Husten und Sputum haben dabei ein bis zu vierfach erhöhtes Exazerbationsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne diese Symptome. Dabei hat vor allem der „Bronchitis-Typ“ eine hohe Wahrscheinlichkeit von Exazerbationen. Dabei haben vor allem COPD-Patienten mit chronischer Bronchitis eine hohe Wahrscheinlichkeit von Exazerbationen. Dies sind Patienten mit chronischem Husten und Auswurf über mindestens 3 Monate in 2 aufeinanderfolgenden Jahren.

Erkennen von Exazerbationen stellt trotz der vorgehend definierten relativ klaren Symptome und Kriterien immer noch ein Problem vor allem im Praxisalltag dar. Das betrifft dabei nicht nur den Hausarzt oder Pneumologen, sondern auch den Patienten selbst. Nur wenn dieser die Verschlechterung als solche erkennt und rechtzeitig reagiert, indem er den Arzt aufsucht, kann eine weitere Verschlimmerung der COPD verhindert werden. Dabei muss der Patient sensibilisiert werden: wenn „Erkältungssymptome“ wie zunehmende Atemnot, häufigerer und stärkerer Husten, Zunahme des abgehusteten Schleims, verstärkt zäher Schleim mit Verfärbung (gelb-grün) sowie Müdigkeit, Abgeschlagenheit bzw. Fieber auftreten, ist umgehend ein Arzt aufzusuchen, da es sich meist nicht nur um eine banale Erkältung handelt. Häufig werden Beschwerden, bei denen der Patient über zwei bis drei Tage vermehrt Luftnot hat, mehrfach sein Bedarfs-spray benötigt und über stärkeren Husten klagt, nicht als leichte Exazerbationen erkannt. Hier ist ein genaues Befragen des Patienten durch den Arzt nach „Erkältungen“ notwendig, da diese Beschwerden von vielen Patienten nicht als „Atemnot-Attacken“ oder Exazerbationen erkannt werden.

Zur Unterstützung der Behandlung sind ausführliche Aufklärung und Schulung der COPD-Patienten notwendig. Hierbei helfen sowohl die COPD-Schulung im Rahmen des Disease Management Programms (DMP COPD) als auch eine Vielzahl von Aufklärungsmaterialien, die dem Patienten zur Verfügung stehen. Beispielhaft sei hier das Informationsblatt „Plötzliche Verschlechterung bei COPD“ der Deutschen Atemwegsliga e.V. erwähnt. Weiteres Informationsmaterial zur COPD findet sich auch auf der Informationsseite für Patienten der Deutschen Atemwegsliga e.V. (<http://www.>

[aterwegsliga.de/informationmaterial-COPD.html](http://www.aterwegsliga.de/informationmaterial-COPD.html)). Ebenfalls sehr hilfreich in diesem Zusammenhang ist auch ein auf der Internetseite der Deutschen Atemwegsliga e.V. angebotener Informationsfilm zu Exazerbationen. Dieser beschreibt das Entstehen einer Exazerbation mit Hospitalisierung in einer Alltagssituation der Patienten und stellt hilfreiche Präventions- und Rehabilitationsmaßnahmen vor. In dem Zusammenhang sei nochmals besonders auf die Nutzung der regelmäßigen Peak-Flow-Messung, der korrekten Nutzung des Bedarfs-sprays sowie der Anwendung des dem Patienten ausgehändigten Notfallplans einschließlich der Einnahme von oralen Kortikosteroiden und der schnellen Vorstellung beim Arzt zur gegebenenfalls auch erforderlichen Anpassung der Therapie hingewiesen.

Auch Fragebögen für die Arztpraxis, die vom Patienten bereits im Wartezimmer ausgefüllt werden können wie der vom Arbeitskreis des Bundesverbandes der Pneumologen entwickelte Fragebogen, sind hilfreiche Instrumente. Die Autoren, die diesen Fragebogen zur Evaluierung in 38 pneumologischen Praxen bei 2368 Patienten eingesetzt haben, kamen dabei zu dem Ergebnis, dass die abgefragten Informationen zur Exazerbation kombiniert mit den Fragen des CAT-Fragebogens ein geeignetes Mittel zum Monitoring von COPD-Patienten darstellten.

Was tun bei einer Exazerbation?

Leichte Exazerbationen bei geringem COPD-Schweregrad können von geschulten Patienten gut selbst behandelt werden. Angeraten wird, den Einsatz

Erfassung und Dokumentation von Veränderungen der COPD-Erkrankung seit dem letzten Besuch in der Arztpraxis

Sehr verehrte Patientin, sehr geehrter Patient, es kann vorkommen, dass sich Ihre COPD-Erkrankung unvermittelt deutlich verschlechtert. Das zeigt sich dadurch, dass die Symptome Ihrer Erkrankung mehr zunehmen als bei den normalen täglichen Schwankungen. Häufig begleitet eine solche Verschlechterung eine Infektion der Atemwege. Oft sind auch zusätzliche Arztbesuche und eine Veränderung der Medikation erforderlich. Für Ihren behandelnden Arzt ist es wichtig zu erfahren, ob ein solches Ereignis stattgefunden hat, damit er die Therapie für Sie optimal gestalten kann. Bitte beantworten Sie dazu die folgenden Fragen:

Fragen zur COPD

1. Haben sich die Symptome Ihrer COPD-Erkrankung zwischenzeitlich seit dem letzten Besuch in der Praxis deutlich verschlechtert?

☐ nein

☐ ja

2. Haben Sie seit dem letzten Besuch in der Praxis wegen einer akuten Verschlechterung Ihrer COPD außerplanmäßig einen Arzt benötigt?

☐ nein

☐ ja

3. Hatten Sie wegen Ihrer COPD seit dem letzten Besuch in der Praxis einen stationären Krankenhausaufenthalt?

☐ nein

☐ ja

4. Haben Sie zwischenzeitlich seit dem letzten Besuch in der Praxis Ihr inhalatives Medikament häufiger einsetzen oder Ihr Bedarfsmedikament öfter anwenden müssen?

☐ nein

☐ ja

5. Haben Sie zwischenzeitlich seit dem letzten Praxisbesuch zusätzliche Medikamente zum Einnehmen wegen Ihrer COPD benötigt? (z.B. Antibiotika oder Kortison)

☐ nein

☐ ja

bronchialerweiternder Medikamente leicht zu intensivieren und körperliche Anstrengung zu vermeiden. Zudem können Atemgymnastik (Lippenbremse) und atemungserleichternde Körperhaltungen (z. B. Kutschersitz) helfen, die Beschwerden zu lindern. Bei Problemen oder fehlender Besserung sollte man sich jedoch in jedem Fall an den Arzt wenden.

Bei **mittelschweren Exazerbationen** ist möglichst bald ein Arzt aufzusuchen, der über weitere Maßnahmen wie die orale Gabe von Kortison oder Antibiotika entscheiden wird. Auch eine zusätzliche Sauerstofftherapie kann bei schwerer COPD angezeigt sein. Außerdem sollten Patienten – wenn vom Arzt unterwiesen – nach ihrem Notfallplan handeln, bis ärztliche Hilfe kommt.

Bei **schweren Exazerbationen** mit massiver Atemnot ist der Patient umgehend in das nächste Krankenhaus zu bringen. Er sollte dem Dienstarzt vorgestellt werden, der entscheiden wird, ob eine stationäre oder sogar eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich ist beziehungsweise die Behandlung eventuell auch ambulant fortgesetzt werden kann.

Exazerbationen vermeiden

Zur Prophylaxe von Exazerbationen gilt: Jede Intervention, die die Entzündung der COPD vermindert, hilft Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen zu verringern. Da die COPD eine entzündliche Erkrankung ist, bei der die kleinen Atemwege im Vordergrund stehen, kommt der medikamentösen Behandlung dieses Entzündungsprozesses besondere Bedeutung zu. Bei der Therapie von Patienten mit vermehrt Exazerbationen steht die fortgeschrittene COPD (Stadien C und D) im Vordergrund. Wie bereits ausgeführt, haben Studien auch belegt, dass schon in früheren Stadien dieser Lungenerkrankung eine erhöhte Gefahr von Exazerbationen besteht. Daher ist genau zu überdenken, ob die alleinige Behandlung mit bronchienerweiternden Substanzen ausreicht.

Patienten mit erhöhtem Exazerbations-Risiko profitieren nachweislich bei der Dauermedikation von Inhalatoren, die neben bronchienerweiternden auch antientzündliche Wirkstoffe (Kortikosteroide) enthalten. Vorteilhaft ist dabei, wenn die Substanzen in Form von extrafeinen Partikeln bis in die Peripherie des Bronchialsystems gelangen.

Vergleichbar mit dem Asthma erlangt die Differenzierung der verschiedenen Phänotypen bei der COPD zunehmend an Bedeutung. Ziel ist, Patienten mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen zu erkennen. Sie profitieren vor allem von einer anti-entzündlichen Therapie. Die Absolutzahl von eosinophilen Granulozyten (Immunzellen) scheint dabei ein Marker zu sein, der hilft, Patienten mit einem erhöhten Risiko, die von einer Therapie mit inhalativen Steroiden profitieren, zu identifizieren. Dies konnte in einer post-hoc Analyse der FORWARD-Studie, bei der ein Bronchodilatator mit einer Kombination aus Bronchodilatator und inhalativem Steroid als anti-entzündliche Therapie ver-

glichen wurde, gezeigt werden. Dabei sollte ein praxisorientiertes Vorgehen abhängig von den Beschwerden des Patienten vom Arzt individuell gefunden werden.

Wie soll ich mich als Patient verhalten?

An erster Stelle steht die Beseitigung der Erkrankungsursache. In den meisten Fällen ist dies ein Rauch-Verzicht. Patienten, die der Zigarette entsagen, leben im Schnitt fünf bis zehn Jahre länger.

Grundsätzlich gilt für COPD-Patienten, alle lungenbelastenden Schadstoffe zu meiden. Dabei kann es sich zum Beispiel um Feinstaub, Industrie- und Verkehrsabgase oder Noxen am Arbeitsplatz handeln.

Sehr wichtig ist die Teilnahme an einer Patientenschulung. Durch sie lernt man unter anderem, die Inhalationstechnik seines Medikaments zu überprüfen und auch zu verbessern. Außerdem erfährt man, wie sich die Medikation an den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung anpassen lässt. Darüber hinaus erhält der Patient eine Anleitung, wie er sich in einem Notfall verhalten soll. Dies alles soll zur Verringerung akuter Verschlechterungen und damit zur Vermeidung von Exazerbationen beitragen, denn jede schwere Exazerbation wirkt sich ungünstig auf den weiteren Verlauf einer COPD aus.

Die Teilnahme an der jährlichen Gripeschutzimpfung bzw. Impfen gegen Pneumokokken – einen häufigen Erreger von Atemwegsinfekten und Lungenentzündung – gehört ebenfalls zu den wichtigen Maßnahmen, die man selbst ergreifen kann. Darüber hinaus sollte man die angebotenen Schulungen nutzen, um Selbsthilfetechniken zu erlernen, die im Fall einer Atemnot anzuwenden sind. Sie unterstützen auch Abhusten des Schleimes. Zu diesen Hilfen gehören unter anderem die „Lippenbremse“ sowie atemerleichternde Körperhaltungen wie der „Kutschersitz“.

Durchgeführte Studien belegen, dass Kraft- und Ausdauertraining bei COPD helfen, die körperliche Belastbarkeit zu steigern und das Fortschreiten der Lungenerkrankung zu verhindern. Daher sind Bewegung und angemessene sportliche Aktivität grundsätzlich ein wichtiger Teil der Therapie. Leiden die Betroffenen unter starken Symptomen wie Atemnot oder Husten mit Auswurf, sind gezielte Übungen unter fachlicher Anleitung sinnvoll. Atemtechniken und Atemübungen zur Stärkung der Atemmuskulatur lassen sich z.B. im Rahmen einer Atemphysiotherapie oder in einer Lungensportgruppe erlernen.

Neben gezieltem körperlichem Training ist auch eine ausgewogene Ernährung von Bedeutung für eine erfolgreiche Behandlung der COPD. Über- oder Untergewicht senken die physische Belastbarkeit im Alltag und begünstigen das Fortschreiten der COPD. Eine gesunde Ernährung hingegen trägt zu einer erfolgreichen Behandlung bzw. zu einer Linderung der Symptome bei COPD bei.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ POIS Leipzig GbR

PD Dr. med. Christian Geßner
Pneumologisch/onkologisch/
internistisches Studienzentrum
Tauchaer Str. 12
04357 Leipzig
Tel. 0341-60050650 Fax 0341-
60050651

■ Klinikum am Steinberg / Ermstalklinik

Prof. Dr. med. Adrian Gillissen
Stuttgarter Straße 100
72574 Bad Urach
Telefon: +49 7125 159-0 Zentrale
Telefax: +49 7125 159-276
www.kreiskliniken-reutlingen.de

■ Pressekontakt

Chiesi GmbH
Christina Kämper
Gasstraße 6
D - 22761 Hamburg
Tel. +49 40 89724 - 0 Zentrale
Fax +49 40 89724 154



■ Inhalationshinweise für Patienten

www.atemwegsliga.de

■ [www.atemwegsliga.de/ nexthaler.html](http://www.atemwegsliga.de/nexthaler.html)

■ [www.atemwegsliga.de/ dosieraerosol.html](http://www.atemwegsliga.de/dosieraerosol.html)

Plötzliche Verschlechterung
(Exazerbation) bei COPD





Wachstumsstörungen

Nur ein gesunder und wohlgenährter Organismus kann sein genetisch determiniertes Wachstumspotential ausschöpfen. Die Regulation des Größenwachstums unterliegt vielfältigen Faktoren: Neben exogenen Faktoren, wie dem natürlichen und soziokulturellen Umfeld, spielen auch endogene Faktoren (genetische oder neuronale Einflüsse) eine Rolle. Nicht zuletzt wird das Größenwachstum durch Hormone gesteuert, z.B. Schilddrüsenhormone, Sexualhormone, Vitamin D, Glukokortikoide und dem somatotropen Hormon (Abb. 1).

Einleitung

Die Körperlänge wird bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum zweiten Lebensjahr im Liegen gemessen. Danach wird die Körperhöhe im Stehen mittels eines genormten Stadiometers gemessen. Die so erhaltene Körpergröße wird in Relation zu geschlechts- und altersspezifischen Normwerten gesetzt, den sogenannten Perzentilen. Die Zunahme der Körpergröße innerhalb eines definierten Zeitraums, in der Regel einem Jahr, wird als Wachstumsgeschwindigkeit bezeichnet. Auch hierfür stehen entsprechende Perzentilen zur Verfügung. Das Größenwachstum verläuft nicht linear. Nach einem beschleunigten Wachstum in den ersten beiden Lebensjahren (10–25 cm/Jahr) nimmt die Wachstumsrate im Kleinkindes- und Schulkindesalter ab (6–8 cm/Jahr) und erreicht ein Minimum vor dem Pubertätseintritt. Unter dem Einfluss der Sexualhormone findet der sogenannte pubertäre Wachstumsschub statt. Dieser beginnt bei Mädchen mit ca. 10 Jahren und weist eine Wachstumsgeschwindigkeit von 6–8 cm/Jahr auf. Nach Eintritt der Menarche sind die körperliche Entwicklung und somit auch das Längenwachstum nahezu abgeschlossen. Bei Jungen beginnt die Pu-

bertät in der Regel zwei Jahre später, also meistens mit 12 Jahren. Der pubertäre Wachstumsschub findet erst mit 14 Jahren statt, mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von 6–10 cm pro Jahr. Das Größenwachstum wird von einer charakteristischen Änderung der Körperproportionen begleitet. Beim Neugeborenen ist der Rumpf in Relation zu den Extremitäten

länger. Im Verlauf des Wachstums kehrt sich dieses Verhältnis zugunsten der Extremitäten um, sodass in der Adoleszenz das Verhältnis von Oberkörper (Sitzhöhe) zu Unterkörper (Beinlänge) ≤ 1 beträgt und der Armspann mindestens der Körperhöhe entspricht. Erhöht ist das Verhältnis von Sitzhöhe zu Beinlänge bei Skelettdysplasien, die durch einen dysproportionierten Habitus (Körperbau) charakterisiert sind.

Durch Anfertigen eines Röntgenbildes der linken Hand lässt sich das Knochenalter als Maß für das biologische Alter eines Kindes bestimmen. Sind dies und die aktuelle Größe eines Kindes bekannt, so ist die Berechnung der prospektiven Erwachsenengröße möglich. Dafür existieren verschiedene Methoden. Im klinischen Alltag wird sehr häufig die Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle verwendet. Idealerweise entspricht das Knochenalter dem chronologischen Alter des Kindes. Bei der Endgrößenprognose nach Bayley und Pinneau wird davon ausgegangen, dass bei einem bestimmten Knochenalter bereits ein bestimmter Prozentsatz der Erwachsenengröße erreicht ist. So lässt sich mit einer einfachen Formel bei bekannter aktueller Größe des Kindes die Erwachsenengröße ermitteln, bzw. aus einer geschlechtsspezifischen Tabelle ablesen. Die so errechnete prospektive Endgröße sollte stets in Relation zu der genetisch determinierten Zielgröße nach Tanner gesetzt werden. Diese errechnet sich aus dem Mittelwert der Elterngröße zuzüglich 6,5 cm bei Jungen bzw. abzüglich 6,5 cm bei Mädchen und entspricht dem genetischen Wachstumspotential eines Kindes.

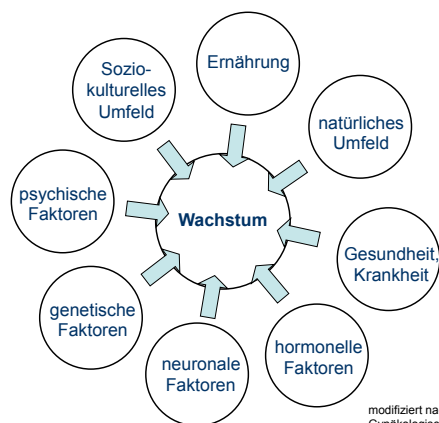
Definitionen

Bei einer Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile spricht man von Kleinwuchs und ab einer Körpergröße oberhalb der 97. Perzentile ist der Hochwuchs definiert. Die Körpergröße eines Kindes sollte ebenfalls in Bezug zu den Elterngrößen bewertet werden. Eine Wachstumsstörung liegt dann vor, wenn sich die Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile oder oberhalb der 75. Perzentile befindet.



PD Dr. med. Daniela Choukair

Einflussfaktoren auf das Längenwachstum



modifiziert nach Choukair und Bettendorf
Gynäkologische Endokrinologie 2013

Abb. 1

Normvarianten	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung von Wachstum und Pubertät
Chromosomale Anomalien	Down-Syndrom Ullrich-Turner Syndrom
Syndrome	Silver-Russel-Syndrom
Pränatale Störungen	Plazentainsuffizienz, toxische Substanzen, Infektionen
Organ- oder Stoffwechselerkrankungen	Herzfehler Organerkrankungen (Lunge, Gastrointestinal, Niere, blutbildendes System, chron. Entzündungen) Diabetes mellitus, Glykogenspeichererkrankungen
Hormonell bedingt	Wachstumshormonmangel, Schilddrüsenunterfunktion, Hypercortisolismus
Psychosoziale Ursachen	Psychosoziale Vernachlässigung, Psychiatrische Erkrankungen

Tab. 1: Mögliche Ursachen einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit

Normvarianten	Konstitutionelle Entwicklungsbeschleunigung von Wachstum und Pubertät Adiposogigantismus
Syndrome	Sotos-Syndrom Beckwith-Wiedemann--Syndrom
Hormonell bedingter Hochwuchs	Pubertas praecox vera Pseudopubertas praecox (Adrenogenitales Syndrom, autonome Gonadenfunktion, hormonaktive Nebennieren- oder Gonadentumore) WH-produzierende Adenome der Hypophyse

Tab. 2: Mögliche Ursachen einer erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit

Wachstumsstörung mit erniedrigter Wachstumsgeschwindigkeit

Ein gesundes Individuum wächst normalerweise entlang seiner für ihn bestimmten Perzentile im Zielgrößenbereich. Kommt es zu einem Perzentilen flüchtigen Wachstum, das heißt, ein Abweichen der Körperhöhe auf der Perzentile nach unten, liegt eine Wachstumsstörung vor. In den meisten Fällen liegt eine pathologische Ursache zugrunde und es sollte umgehend eine weiterführende Diagnostik veranlasst werden. Man unterscheidet die primäre Wachstumsstörung, von der sekundären Wachstumsstörung. Daher ist es essentiell nicht nur punktuell die aktuelle Körperhöhe zu beurteilen, sondern den bisherigen Wachstumsverlauf eines Kindes zu bewerten. Eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit hat vielfältige Ursachen (Tab. 1): Durch eine ausführliche Anamnese, sorgfältige körperliche Untersuchung und gezielte Diagnostik sollte nach der Ursache gefahndet werden.

Primäre Wachstumsstörungen können ihre Ursache in Skelettdysplasien haben, die charakteristischerweise sich durch einen dysproportionierten Körperbau auszeichnen, wie zum Beispiel bei der Achondro- oder Hypochondroplasie. Dazu gehören auch Wachstumsstörungen im Rahmen von Syndromen, wie beim Ullrich-Turner-Syndrom, Prader-Willi- oder Down-Syndrom. Durch eine pränatale Störung (Plazentainsuffizienz, Einwirkung von Noxen oder Infektionen in der Schwangerschaft) kann es zu einem intrauterinen Kleinwuchs kommen, der in 20 Prozent nicht mit einem späteren Aufholwachstum einhergeht. Auch metabolische Störungen können zu einer Störung des Wachstums führen. Einige Beispiele dafür wären Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels, Lipid-, Kohlenhydrat-, Aminosäuren- oder Proteinmetabolismus. Sekundäre Wachstumsstörungen können aufgrund chronischer Erkrankungen entstehen. Ursächlich können chronisch entzündliche Erkrankungen sein, kardiale, pulmonale, muskuläre

oder neurologische Erkrankungen. Ebenfalls führt eine Gedeihstörung aufgrund gastrointestinaler Erkrankungen oder Mangelernährung (Malnutrition) in der Regel zu einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit. Auch führen eine chronische Niereninsuffizienz oder Tubulopathien (z.B. Fanconi-Syndrom) zu einer erheblichen Wachstumsstörung. Da das Größenwachstum einer endokrinen Regulation unterliegt, führen ein zugrundeliegender Wachstumshormonmangel oder Schilddrüsenunterfunktion stets zu einer Wachstumsstörung. Eine seltene Ursache ist der primäre IGF-I (Insulin-like growth factor-I) Mangel. Hierbei ist der in der Leber gebildete Wachstumsfaktor IGF-I erniedrigt, bei nicht verminderter Wachstumshormonsekretion. Ebenfalls kann ein Hypogonadismus oder Hypo- und Hypercortisolismus das Wachstum beeinträchtigen (Fehlfunktionen der Geschlechtshormondrüsen oder Nebennierenrinde). Ein Kind kann nur dann sein Wachstumspotential ausschöpfen, wenn es sich in seinem psychosozialen Umfeld wohlfühlt. So führt eine psychosoziale Deprivation, aber auch psychiatrische Störungen, wie Anorexia nervosa oder Depressionen, zu einer Wachstumsstörung. Bei malignen Erkrankungen ist oft eine aggressive Therapie erforderlich. Bei vorangegangenen Bestrahlungen oder Chemotherapie kann es zu Wachstumsstörungen kommen, ebenfalls bei hochdosierter Glukokortikoidtherapie. Nicht jede Wachstumsstörung hat eine krankhafte Ursache. So kommt es bei einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung von Wachstum und Pubertät zu einer Wachstumsstörung zu dem Zeitpunkt, an dem normalerweise die Pubertät einsetzt. Vormalig hatten die Jugendlichen ein Perzentilen - paralleles Wachstum. Sie haben einen verzögerten Beginn der Pubertät und somit ein retardiertes Knochenalter. Da die Pubertätsentwicklung und der pubertäre Wachstumsspur später einsetzen, ist die Endgröße in der Regel unbeeinträchtigt. Jungen sind häufiger sogenannte „Spätentwickler“ und in vielen Fällen weist die Familienanamnese daraufhin, da Eltern

Das Wachstumshormon (Somatotropin) wird in einer kleinen Drüse, der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse), gebildet und freigesetzt. Es spielt eine wichtige Rolle in zahlreichen physiologischen Prozessen, zum Beispiel beim Längenwachstum und der Knochenentwicklung. Während der Pubertät steigt die Menge an freigesetztem Wachstumshormon deutlich an, da es von entscheidender Bedeutung für das Längenwachstum ist. Im Erwachsenenalter nimmt die täglich produzierte Menge zwar ab, das Wachstumshormon bleibt aber wichtig für unseren Körper, weil es neben dem Wachstum andere wichtige Vorgänge steuert. Es hilft zum Beispiel, den Stoffwechsel zu regulieren, die normale Zusammensetzung des Organismus aufrecht zu erhalten und trägt damit entscheidend zu einer guten Lebensqualität bei.

Das Wachstumshormon wird jeden Abend im Rahmen der zugelassenen Behandlungsindikationen mit einer sehr feinen Nadel unter die Haut gespritzt (subkutan). Die meisten Patienten vertragen diese Therapie sehr gut. Nebenwirkungen sind selten.

■ Ipsen Pharma GmbH
Willy-Brandt-Straße 3
76275 Ettlingen
www.ipsen-pharma.de

■ Patientenbroschüre:



Informationen



■ **PD Dr. med. Daniela Choukair**
Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und Zentrum für angeborene Endokrinopathien im Zentrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg

■ **Prof. Dr. med. Markus Bettendorf**
Leiter der Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und Zentrum für angeborene Endokrinopathien im Zentrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg

■ **Bundesverband Kleinwüchsige Menschen und ihre Familien (BKMf) e.V.**
Leinestr. 2
28199 Bremen
0421-336169-0
<http://www.bkmf.de>
info@bkmf.de

oder ältere Geschwister diese Besonderheit ebenfalls erlebt haben.

Auf den hypophysären (Hypophyse: Hirnanhangsdrüse) Wachstumshormonmangel soll hier nun näher eingegangen werden. Diese Erkrankung kommt im Kindes- und Jugendalter mit einer geschätzten Prävalenz zwischen 1:4000 und 1:30.000 vor. In der Mehrzahl der Fälle liegt ein idiopathischer Wachstumshormonmangel vor. Selten liegen kongenitale Fehlbildungen der Hypophyse oder Hypothalamus vor. Diese Organe können durch Trauma, Infektion, infiltrative (entzündliche oder tumoröse) Erkrankungen, kraniale Bestrahlung oder chirurgische Eingriffe so geschädigt werden, dass ein Wachstumshormonmangel erworben wird. Dieser kann häufig mit anderen Hormonausfällen kombiniert sein. Sehr rar ist eine genetische Ursache, wie Mutationen von Transkriptionsfaktoren der Hypophysen/Hypothalamus-Organogenese, des Wachstumshormongens oder seines Rezeptors. Bei Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel sollten Stimulationsteste der Hypophysenhormone durchgeführt werden. Wenn in zwei verschiedenen Funktionstesten die Wachstumshormonsekretion insuffizient ist, kann eine Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon durchgeführt werden. Vorher sollte aber stets eine kraniale Bildgebung erfolgen, um eine morphologische Auffälligkeit oder einen Tumor auszuschließen. Die Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon wird subkutan täglich abends in einer Dosis zwischen 25 bis 35 µg pro Kilogramm Körpergewicht bis zum Ende des Größenwachstums durchgeführt. Häufig wird so ein beeindruckendes Aufholwachstum in den Zielgrößenbereich erzielt. Die Erfahrungen von über 30 Jahren bestätigen, dass rekombinantes Wachstumshormon ein sicheres Medikament ist. In sehr seltenen Fällen kann es zu Nebenwirkungen wie Insulinresistenz, Hypothyreose, Epiphyseolysis capitis femoris oder Pseudotumor cerebri kommen.

Wachstumsstörung mit beschleunigter Wachstumsgeschwindigkeit

Hier kommt es zu einem Perzentilen – schneiden den Wachstum mit einer Körperhöhe auf eine höher gelegene Perzentile. Auch hier gibt es Normvarianten. So kann eine familiär gehäufte frühnormale Pubertätsentwicklung zu einer konstitutionellen Beschleunigung von Wachstum und Pubertät führen. Ebenfalls kann ein alimentär bedingter Adiposogigantismus zu einer beschleunigten Wachstumsrate führen. Auch Syndrome können zu einer erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit führen. Dazu gehören Klinefelter-Syndrom, Marfan-, Sotos- oder Beckwith-Wiedemann-Syndrom.

Ebenfalls können verschiedene endokrine Störungen für eine pathologisch erhöhte Wachstumsrate ursächlich sein (Tab. 2). So führt eine länger bestehende Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion) zu einem beschleunigten Wachstum und zu verfrühter Knochenreife. Ebenso führt der sehr seltene Wachstumshormonexzess durch ein

Wachstumshormon produzierendes Adenom der Hypophyse zu enormen Wachstumsgeschwindigkeiten. Charakteristischerweise geht eine Vermehrung des Bindegewebes und der Muskulatur einher, der zu einem Habitus ähnlich der Akromegalie im Erwachsenenalter führt. Jede vorzeitige Exposition von Sexualsteroiden im Kindesalter führt zu einer pathologisch erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit. Daher müssen diese Kinder stets auf Zeichen einer verfrühten Pubertätsentwicklung untersucht werden, wie prämatüre Thelarche, Pubarche oder Penis- und Hodenwachstum. Ursächlich kann eine Pubertas praecox vera sein durch vorzeitige Reaktivierung des hypothalamischen Gondotropin-releasing Hormone-(GnRH)-Pulsgenerators. Von einer Pseudopubertas praecox wird gesprochen, wenn die Pubertätsentwicklung GnRH-unabhängig verläuft. So können zum Beispiel ein adrenogenitales Syndrom, Autonomie der Gonaden oder endokrin aktive Tumore der Nebenniere oder Gonaden auslösende Erkrankungen sein. Bei all diesen Erkrankungen tritt ein vorübergehend beschleunigtes Wachstum auf. Allerdings kommt es aufgrund der Akzeleration des Knochenalters zu einer verfrühten Verknöcherung der Wachstumsfuge und somit resultiert eine verminderte Endgröße.

Auf die Pubertas praecox vera soll hier nun näher eingegangen werden. Tritt bei Mädchen eine Brustentwicklung vor dem 8. Geburtstag auf, sollte dieser verfrühte Pubertätseintritt abgeklärt werden. Bei Jungen spricht man von einer Pubertas praecox, wenn das Hodenvolumen vor dem 9. Geburtstag zunimmt. Initial sollte eine ausführliche Anamnese, sorgfältige körperliche Untersuchung inklusive Pubertätsstatus und die Analyse der Wachstumskurve erfolgen. Anschließend sollte eine Labordiagnostik mit Bestimmung der Gonadotropine (luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH), der Geschlechtshormone (Östrogen oder Testosteron) und auch den wachstumshormonabhängigen Faktoren durchgeführt werden. Ferner sollte eine Knochenalterbestimmung und ggf. bei Mädchen eine Sonographie des inneren Genitales durchgeführt werden zur Beurteilung der Uterusgröße und Ovarien. Zur weiteren Abklärung ist eine Hypophysentestung mit einem GnRH-Test angezeigt. Weist das Testergebnis einen pubertären Anstieg von LH und FSH auf, ist die Diagnose einer Pubertas praecox vera gestellt. Nun muss unbedingt eine zentrale Bildgebung erfolgen, um Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder Tumore auszuschließen. Bei Jungen liegt in 50-80% der Fälle eine Auffälligkeit des ZNS vor, bei Mädchen hingegen nur in 20% der Fälle. Eine Therapie der vorzeitigen Reifeentwicklung sollte auch dann eingeleitet werden, wenn Konflikte aus der Diskrepanz zwischen fortgeschrittener körperlicher Reife und nicht angepasster psychosozialer Entwicklung resultieren. Das rasche Voranschreiten der Knochenreife soll verhindert werden, um so einen verfrühten Verschluss der Wachstumsfuge zu verhindern und eine unbeeinträchtigte Endgröße zu ermöglichen.

Katheterplatzierbares Einkammer-Stimulationssystem

Die Kardiokapsel – der kleinste Herzschrittmacher der Welt

Bei einem Vergleich zwischen dem ersten, 1958 in Schweden implantierten Herzschrittmacher und dem derzeit kleinsten, direkt in die rechte Herzkammer einzusetzenden Schrittmacher wird der enorme technische Fortschritt der Medizintechnik in den dazwischen liegenden fast 60 Jahren ersichtlich.



Anfänglich wurden nach operativer Freilegung des Herzens zwei Drahtelektroden direkt in die Wand der (meist linken) Herzkammer eingestochen und mit dem in der Bauchwand platzierten Herzschrittmacher verbunden. Die noch sehr einfache Elektronik erlaubte lediglich eine starrfrequente Stimulation bei kurzer Batterielaufzeit.

Die Einführung transvenös implantierbarer Elektroden und die Impulsabgabe nur bei ausbleibenden Eigenschlägen des Herzens verhalfen der Schrittmachtherapie Anfang der 1960er-Jahre zu einer raschen weltweiten Verbreitung. Der technische Fortschritt führte 20 Jahre später zu den bis heute am häufigsten implantierten „Zwei-Kammerschrittmachern“ (= DDD-System) mit Elektroden im rechten Vorhof und in der rechten Herzkammer. Bei einer gestörten Signalüberleitung von den Vorhöfen zu den Herzkammern (dem sog. AV-Block) läßt sich mit diesen Systemen der normale Erregungsablauf wieder herstellen. In Deutschland waren 2015 von den ca. 81 000 Schrittmacherneuimplantationen mehr als 75 % derartige DDD-Systeme.

Herzschrittmacher mit nur einer Elektrode in der rechten Herzkammer (VVI-Systeme) kommen dagegen fast ausschließlich bei Patienten mit dauerhaftem Vorhofflimmern in Kombination mit langsamem Herzschlag (Bradyarrhythmie) zur Anwendung (ca. 21 %).

Für die Behandlung von Patienten mit gestörter Erregungsausbreitung zwischen rechter und linker Herzkammer stehen seit Ende der 1990er-Jahre spezielle „Resynchronisationssysteme“ mit zusätzlicher Elektrode an der linken Herzkammer zur Verfügung.

Seit der Einführung der ersten implantierbaren Defibrillatoren (ICD) vor über 30 Jahren ermöglichen diese Kombinationsgeräte neben der Stimulation des Herzens auch die Therapie lebensbedrohlicher schneller Herzrhythmusstörungen der Herzkammern.

Vorgehen bei herkömmlichen Schrittmacher- und ICD-Systemen

Die Implantation von Herzschrittmacher- und ICD-Systemen erfolgt bei Erwachsenen meist in örtlicher Betäubung und fast ausschließlich im Bereich des linken oder rechten Brustmuskels. Nach operativer Freilegung einer Vene an der Schulter oder Punktion der Schlüsselbeinvene werden die Elektroden über die obere Hohlvene unter Röntgenkontrolle im Herzen verankert, an der Eintrittsstelle festgenäht und mit dem Aggregat verbunden. Die Präparation einer „Schrittmachertasche“ erfolgt meist über dem Muskel im Unterhautgewebe. Nur bei sehr schwächtigen Patienten, Kindern oder aus kosmetischen Gründen wird die Aggregattasche unter dem Muskel angelegt. Im Regelfall dauern derartige Eingriffe in Abhängigkeit von der Anzahl der zu implantierenden Elektroden zwischen 30 Minuten und ein bis eineinhalb Stunden.

Moderne Batterien ermöglichen es, dass bei Herzschrittmachern ein Aggregatwechsel oft erst nach zehn oder mehr Jahren erforderlich wird.

Auch wenn bei der Mehrzahl aller Patienten die Schrittmachersysteme über viele Jahre problemlos funktionieren, treten mitunter Probleme auf.

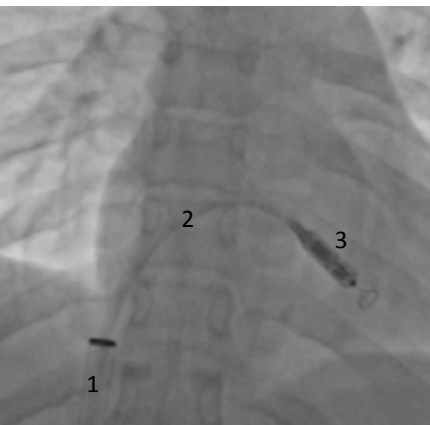
Am häufigsten kommt es dabei zu Elektrodendefekten oder Problemen mit der Schrittmachertasche. Bei Einengungen oder Verschlüssen von Venen im Oberkörperbereich kann die Implantation von Elektroden über einen venösen Zugangsweg technisch erheblich erschwert oder gar unmöglich sein.

Implantationstechnik bei elektrodenlosen Schrittmachersystemen

Ein neuartiger Herzschrittmacher der Firma Medtronic erlaubt nun, sowohl auf die Verwendung einer Schrittmacherelektrode, als auch die Bildung einer Tasche im Brustbereich zu verzichten. Im Gegensatz



PD Dr. med. Bert Hansky



*MICRA™-Implantation:
Einführschleuse (1),
Führungskatheter (2)
mit MICRA™ (3)*

zu einem konventionellen Ein-Kammer Herzschrittmacher wird dieser – auch als „Kardiokapsel“ bezeichnet – direkt in die rechte Herzkammer implantiert. Mit einer Länge von nur 2,59 cm ist er derzeit der kleinste Herzschrittmacher der Welt.

Die Implantation der Kardiokapsel (MICRA™) erfolgt unter Röntgendurchleuchtung in einem Herzkatheterlabor oder im Hybrid-OP, da man eine qualitativ hochwertige Röntgenanlage benötigt.

Der Ablauf dieser ca. 30 bis 45 minütigen Operation soll im Folgenden kurz beschrieben werden:

Nach steriler Abdeckung und ausreichender örtlicher Betäubung erfolgt ein ca. 1 cm langer Hautschnitt in der rechten Leiste. Anschließend punktiert man gezielt die Oberschenkelvene und schiebt unter Röntgenkontrolle einen Draht über die untere Hohlvene bis in den rechten Vorhof. Mit einem Katheter gelangt man über den Draht bis in die rechte Herzkammer. Kontrastmittelinjektionen auf verschiedenen Durchleuchtungsebenen dienen dazu, die optimale Position für die spätere Implantation zu bestimmen. Nach Entfernung des Katheters erfolgt die Vordehnung des Venenzuganges und das Einlegen der Einführungsschleuse mit einem Innendurchmesser von ca. 8 mm. Da sich die tiefen Regionen nur schwer betäuben lassen, beschreiben einige Patienten dabei kurzzeitig ein als unangenehm empfundenes Druckgefühl in der Flanke.

Erst jetzt wird die Kardiokapsel aktiviert und für die Implantation vorbereitet. Mit einer dünnen Fadenschlinge führt der Operateur den MICRA™ in den steuerbaren Einführungskatheter, so dass die vier Metallärmchen für die spätere Verankerung durch die Umhüllung am vorderen Teil des Katheters geschützt sind. Nach ausreichender Spülung des gesamten Systems kann die eigentliche Implantation erfolgen. Durch die vorgelegte Einführschleuse schiebt man den Katheter mit dem MICRA™ unter Röntgensicht bis in den rechten Vorhof und zieht die äußere Schleuse bis unter das Zwerchfell zurück. Ein im Handgriff des Einführungskatheters integrierter Hebel erlaubt die Krümmung des vorderen Abschnitts, der sich so sicher in die rechte Herzkammer manövrieren lässt. Kontrastmittelinjektionen durch einen speziellen Arbeitskanal auf verschiedenen Röntgenebenen ermöglichen die exakte Positionierung der Katheterspitze im Bereich der Herzscheidewand zwischen rechter und linker Herzkammer. Mit sanftem Druck wird der Teil des Katheters mit der Kardiokapsel gegen die Herzscheidewand gepresst und die schützende Hülle langsam zurückgezogen. Die vier aus einem speziellen Metall (Nitinol) gefertigten Verankerungen nehmen außerhalb der Hülle wieder ihre vorgegebene Hakenform an und fixieren so den Schrittmacher im Herzmuskel.

Nach Lockerung des Haltefadens sieht man auf dem Röntgenscreen, wie sich der MICRA™ synchron bei jedem Herzschlag bewegt. Durch einen sanften Zug am Fixierungsfaden kontrolliert man zunächst die sichere Verankerung der Kardiokapsel. Unter starker Vergrößerung lassen sich die federn-

den Bewegungen der Nitinolärmchen auf verschiedenen Durchleuchtungsebenen erkennen. Der über dem Herzen auf den Brustkorb des Patienten gelegte Programmierkopf des Kontrollgerätes erlaubt die Überprüfung der wichtigsten elektrischen Parameter und entspricht dem Vorgehen bei anderen Schrittmacherüberprüfungen. Neben der Messung der Stärke des Herzsignals (> 5,0 mV) und des elektrischen Widerstandes bestimmt man als wesentlichsten Parameter für die Langlebigkeit der Batterie die sogenannte Reizschwelle. Wie alle Herzschrittmacher und Defibrillatoren gibt auch der MICRA™ zur Stimulation einen Gleichstromimpuls mit einer einstellbaren Impulshöhe (in Volt = V) und einer programmierten Impulsbreite (in Millisekunden = ms) ab. Anders als konventionelle Systeme mit Impulsbreiten von 0,4 - 0,5 ms arbeitet die Kardiokapsel energiesparend mit kürzeren Impulsen (meist 0,25 ms). Bei der Reizschwellenmessung bestimmt man die Impulshöhe, die eben noch eine Herzaktion auslöst.

Entsprechen die bestimmten Werte auch nach Kontrollen im Abstand von einigen Minuten nicht den Anforderungen, ist eine Umplatzierung des MICRA™ erforderlich. Dazu muss die Kardiokapsel durch Zug an dem Haltefaden und Vorschieben des Katheters wieder aus der Verankerung gelöst und in die Umhüllung gezogen werden. Anschließend wählt der Operateur eine andere Position und fixiert das System erneut. Gründe für mangelhafte elektrische Parameter liegen meist in narbigen Veränderungen am Implantationsort oder unzureichendem Wandkontakt der Stimulationsfläche.

Nach Erreichen eines optimalen Stimulationsortes trennt man den MICRA™ vom Einführungssystem, indem der Haltefaden durchgeschnitten und herausgezogen wird. Anschließend erfolgt die Entfernung des Führungskatheters mit der Einführschleuse und der Wundverschluss. Ein oftmals in den ersten Stunden nach dem Eingriff angelegter Kompressionsverband soll eine Nachblutung und die Ausbildung eines Hämatoms im OP-Gebiet vermeiden.

Risiken und potentielle Probleme bei der Implantation der Kardiokapsel

Das gravierendste Risiko bei Implantationen herkömmlicher Schrittmacher und ICD's besteht in einer sehr selten auftretenden Herzverletzung mit Perforation der Wand im Bereich des Vorhofes oder der Kammer durch die Elektroden. Auch bei Implantationen eines MICRA™ besteht grundsätzlich ein vergleichbares Risiko, wobei vor allem das Anstemmen des Führungskatheters eine solche Gefahr birgt. Eine gezielte Schulung für implantierende Ärzte eliminiert dieses Risiko weitgehend.

Echokardiographische Untersuchungen mittels Ultraschall vor und nach dem Eingriff lassen etwaige und bereits zuvor bestehende Flüssigkeitsansammlungen im Herzbeutel erkennen und helfen, einen Zusammenhang mit dem Eingriff auszu-

schließen. Kommt es trotz allem einmal zu einem solchen kreislaufwirksamen Ereignis, lässt sich die Situation meist durch die Einlage eines zwei bis drei mm starken Absaugkatheters in den Herzbeutel für einige wenige Tage beherrschen. Nur in den seltensten Fällen muss eine Herzwandverletzung chirurgisch versorgt werden. Häufiger ist dagegen das Risiko einer allergischen Reaktion auf das während der Implantation einer Kardiokapsel verwendete Kontrastmittel, die sich aber durch die Gabe entsprechender Medikamente beherrschen lässt. Bei bekannter Kontrastmittelallergie erhalten die Patienten vor der Operation eine entsprechende Allergieprophylaxe.

Programmierung des MICRA™ und Magnetresonanztomographie (MRT)

Vor der Entlassung aus der Klinik erfolgt die Kontrolle des MICRA™ und eine individuelle Programmierung der Kardiokapsel – falls erforderlich die Aktivierung einer Frequenzanpassung. Wie bei anderen Schrittmachersystemen erfasst ein Akzelerometer Bewegungen oder körperliche Aktivitäten und erhöht nach einem programmierbaren Muster die Stimulationsfrequenz des Schrittmachers.

Die Häufigkeit weiterer Kontrollen wird von dem weiterbetreuenden Kardiologen festgelegt und entspricht dem Vorgehen bei anderen Herzschrittmachern.

Der MICRA™ ist nach einer Einheilungszeit von ca. sechs Wochen uneingeschränkt für MRT-Untersuchungen in Kernspintomographen mit Magnetfeldern von 1,5 und 3,0 Tesla zugelassen. Erforderlich ist lediglich die vorherige Programmierung in einen MRT-Modus, der nach der Untersuchung wieder ausgeschaltet wird.

Einsatzgebiete der Kardiokapsel

Alle erwachsenen Patienten, die einen Einkammer-Schrittmacher (VVI-System) zur Stimulation der rechten Herzkammer benötigen (ca. 20 %), lassen sich auch mit einer Kardiokapsel versorgen. Die Entscheidung über das zu wählende Schrittmachersystem trifft der behandelnde Kardiologe gemeinsam mit dem Patienten. Vorteile gegenüber Standard-VVI-Schrittmachern bietet der MICRA™ bei venöser Abflussbehinderung im Bereich des Oberkörpers oder potentiellen Taschenproblemen im Brustbereich (narbige Veränderungen nach Verbrennungen, Voroperationen, bösartige Brustdrüsenkrankungen oder geplante Bestrahlungen). Eine weitere Indikation zur Implantation einer Kardiokapsel ist bei schrittmacherabhängigen Patienten mit Infektionen der Schrittmachertasche oder Perforationen des Schrittmachers durch die Haut gegeben.

Im Gegensatz zu anderen Schrittmachereingriffen ist nach der Implantation eines MICRA™ eine vorübergehende Schonung der Schulterpartie nicht erforderlich. Daher profitieren vor allem auch alte Patienten, die besonders häufig nur einen VVI-

Schrittmacher benötigen und auf die Verwendung von Gehhilfen angewiesen sind.

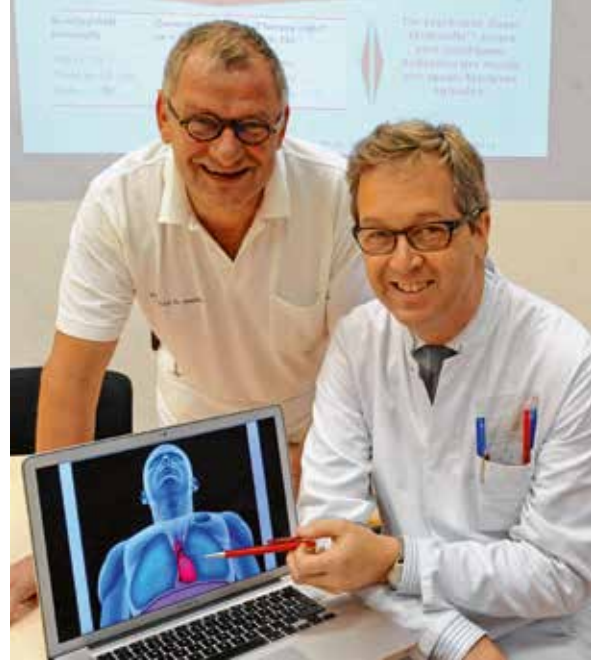
Die Lebensdauer des MICRA™ hängt im Wesentlichen von der individuellen Stimulationsreizschwelle ab und davon, wie häufig eine Stimulation benötigt wird. Sie schwankt daher zwischen 9 und 15 Jahren und liegt im Mittel bei 12,1 Jahren. Bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen erhält der Arzt auf der Basis aller bisherigen Stimulationseignisse stets auch eine aktualisierte Abschätzung der verbleibenden Batterielaufzeit.

Bei nachlassender Batteriekapazität bestehen zwei Optionen. Anders als bei den bekannten Systemen kann der MICRA™ komplett ausgeschaltet und damit im Herzen belassen werden. Bei herkömmlichen Systemen führt die permanente und nicht zu unterdrückende Stimulation zum Ende der Laufzeit unter Umständen zu erheblichen Problemen, so dass sie auf jeden Fall entfernt werden müssen.

Für die Möglichkeit, auch eine Kardiokapsel nach vielen Jahren wieder zu entfernen, gibt es bislang noch wenige Erkenntnisse. Erste (auch eigene) Erfahrungen zeigen, dass die Entfernung im ersten Jahr nach der Implantation mit Kathetersystemen über einen erneuten Zugang in der Leiste unkompliziert gelingen kann. Maßgebliches Kriterium für den Erfolg einer Exaktion ist das Einwachsen der Kardiokapsel im Herzen und die Umhüllung mit Narbengewebe. Liegt die Kapsel vor allem in der Nähe der Spitze der rechten Herzkammer permanent der Herzwand an, verhindern derartige Verwachsungen eine Entfernung mit einem Kathetersystem. Dagegen kommt es bei Fixierungen in höheren Abschnitten der Herzscheidewand durch den Blutstrom dazu, dass narbige Einscheidungen der Kapsel eher ausbleiben und eine Katheterextraktion möglich ist.

Zusammenfassung und Ausblick

Bislang wurden weltweit mehr als 2800 MICRA™ (in Deutschland >260) implantiert. Die Möglichkeit, Herzschrittmacher direkt im Herzen zu verankern und ohne zusätzliche Elektroden oder Taschen für das Aggregat auszukommen, stellt den Beginn einer neuen Ära dar. Die Ergebnisse der ersten weltweiten Studie mit insgesamt 720 eingeschlossenen Patienten wurden im Mai 2016 auf dem Kongress der Heart Rhythm Society (HRS) vorgestellt.



PD Dr. med. Hansky und Prof. Dr. med. Stellbrink

Informationen

■ **PD Dr. med. Bert Hansky**
Klinikum Bielefeld gem. GmbH
Klinik für Kardiologie und interne-
tische Intensivmedizin
Prof. Dr. med. Christoph Stellbrink
Teutoburger Str. 50
33604 Bielefeld

■ **Chest Pain Unit (Brustschmerz-
zentrum, 24 h am Tag)**
Tel.: 05 21. 5 81 - 34 44
(für Patienten)
Tel.: 05 21. 5 81 - 22 26 (für Ärzte)
Herzkatheter-Anmeldung
(7.45 bis 16.00 Uhr)
Tel.: 05 21. 5 81 - 34 33
Anmeldung zur Schrittmacher/ ICD/
CRT-Implantation bzw. Anmeldung
zur EPU/ Ablation
Tel.: 05 21. 5 81 - 34 33



© CeramTec GmbH

Bei der Keramik/Keramik-Gleitpaarung, wobei Gelenkkugel und Pfanneneinsatz aus Keramik bestehen, ist die Abriebrate und somit das Risiko der frühzeitigen Implantatlockerung von allen Materialpaarungen am geringsten. Untersuchungen zufolge liegt der Abrieb jährlich unter 0,005 mm. Er ist damit bis zu 100 Mal geringer als bei der Metall/Polyethylen-Gleitpaarung. Labortests mit Hüftsimitatoren zeigen sogar Abriebwerte, die unter 0,001 mm pro Jahr liegen. Dies entspricht einer Abrieb-rate, die etwa 200 Mal kleiner ist als die von Metall/Polyethylen. Die gewählte Größe der Keramikgelenkkugel hat dabei keinerlei Einfluss auf das Abriebverhalten.

Unverträglichkeiten gegen künstliche Gelenke – eine Übersicht

Der Verschleiß von Gelenken (Arthrose) ist ein mit zunehmendem Alter immer wahrscheinlicher auftretendes Problem. In fortgeschrittenen Stadien bleibt häufig nur noch der operative Ersatz der Gelenke durch sogenannte Endoprothesen. Die Zahl der Implantationen dieser Kunstgelenke hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen, sodass aktuell jährlich ca. 400 000 Gelenke allein in Deutschland eingesetzt (implantiert) werden – vornehmlich Hüft- und Kniegelenke. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist eine weitere Zunahme der Endoprothesen-Implantationen auch in den kommenden Jahren zu erwarten. Bei gleichzeitig im Durchschnitt immer jüngeren Patienten bei der Erstimplantation, ist auch eine entsprechende Zunahme sogenannter Implantat-assoziiierter Probleme – im weiteren Sinne: „Unverträglichkeiten“ – zu erwarten. Diese Implantatunverträglichkeiten haben sehr unterschiedliche Ursachen und Auswirkungen.

1. Implantat-bedingte Unverträglichkeiten

Die gelenkersetzenden Endoprothesen bestehen in der Regel aus mehreren Komponenten, die synthetisch hergestellt werden. Im Hinblick auf die Materialauswahl in der Herstellung dieser künstlichen Gelenke eignen sich vor allem bestimmte metallische Werkstoffe und deren Legierungen (Titan, Kobalt, Chrom, Nickel, u.a.) sowie verschiedene Varianten von Polyethylen (PE) und Keramiken. Für die im Gelenk gegeneinander gleitenden Komponenten („Gleitpartner“) werden verschiedene Kombinationen dieser Werkstoffe gewählt, die hinsichtlich ihrer Reibungseigenschaften (Tribologie) und ihres Verschleißes in der Vergangenheit genauestens untersucht wurden. Da jedes Kunstgelenk nichts anderes als ein mechanisches Verschleißteil ist, ist eine Ablösung kleinster Teilchen (Partikel) dieser Materialien durch Reibung unvermeidbar. An metallischen Komponenten kann es zusätzlich durch Korrosion zu einer Freisetzung von Metallionen kommen. In der Regel sind die Mengen freigesetzter Abriebpartikel und Metallionen gering und als unkritisch zu sehen. In speziellen Fällen kann es jedoch zu Situationen kommen, in denen ein vermehrter Abrieb vor allem des PE zur sogenannten „Partikelerkrankung“ führen bzw. große Mengen an Metallionen Vergiftungen (Intoxikationen) auslösen können.

Durch die wesentlich größere Steifigkeit der metallischen Implantate im Vergleich zu dem sie tragenden Knochen kommt es zu einem weiteren Pro-

blem. Der Knochen braucht laut Wolff physiologische Reize (Stress), um nicht abgebaut zu werden. Schirmt das steife Implantat Teile des Knochens durch unphysiologische Krafteinleitung vor diesem Stress ab („stress shielding“), verringert sich die Knochendichte und es kann zu Implantatlockerung, Knochenbrüchen und anderen Problemen kommen.

Tribologie von Gleitpartnern – Probleme durch Abrieb

Tribologisch bedingte Probleme sind vielfältig und oft abhängig von den Materialien der verwendeten Gleitpartner der Kunstgelenke. Wesentliche Gleitpaarungen in der am häufigsten durchgeführten Hüftendoprothetik sind (jeweils Kopf/Pfanne) Metall/PE und Keramik/PE als hart/weich-Paarung bzw. Keramik/Keramik als hart/hart-Paarung. Metall/Metall-Gleitpartner werden aufgrund wiederholter Probleme mit vermehrter Ionen-Freisetzung kaum mehr verwendet. Paarungen mit PE verursachen die höchsten Raten an Folgeeingriffen (Revisionen). Dabei verursachen Metall/PE-Kombinationen den größten messbaren Verschleiß, weshalb Metallköpfe allgemein immer seltener eingesetzt werden. Mit 28 % ist der Hauptgrund für materialbedingte Revisionen von Hüftendoprothesen die Lockerung des Implantats durch Abriebpartikel. Keramik/Keramik-Paarungen weisen auch nach 14 Jahren Revisionsraten auf einem sehr niedrigen Niveau auf.

Die Bildung von Abriebpartikeln ist neben der Materialwahl ebenso abhängig von der Größe – also der Oberfläche – des verwendeten Kopfes. Je

größer der Kopf, desto größer der Abrieb (wobei dies bei modernen Keramik/Keramik-Paarungen weniger relevant zu sein scheint). Jedoch sollte nicht der Umkehrschluss gezogen werden, dass deshalb möglichst kleine Köpfe verwendet werden sollten. Denn kleine Köpfe bergen ein erhöhtes Risiko von Ausrenkungen (Luxationen), haben eine erhöhte Bruchgefahr und sind biomechanisch von Nachteil. Deshalb muss ein guter Kompromiss gefunden werden – meist werden Hüftköpfe mit Durchmessern von 32 mm oder 36 mm verwendet.

Ein Verschleiß von Keramik/Keramik-Paarungen mit partiell abgeriebenen Zonen der Gleitflächen („stripe wear“) ist selten. Die entstehende Oberflächenaufrauung kann zu quietschenden / knarrenden Geräuschen („squeaking“) führen, die auf ein Problem des Implantats hindeuten und im schlimmsten Fall Vorzeichen eines drohenden Keramikbruchs sind. Prädisponierend sind hier oft eine zu steile Pfannenpositionierung und / oder eine zu starke Vorwärtsdrehung der Pfanne, die entsprechend unbedingt vermieden werden sollte. Im Falle eines Keramik-Bruchs entstehen zum Teil mikroskopisch kleine Fragmente, die bei einer Wechsel-Operation in ihrer Gesamtheit kaum mehr zu entfernen sind und anschließend wie „Sand im Getriebe“ die Reibung im Gelenk deutlich erhöhen. Diese Teilchen verbieten entsprechend den weiteren Einsatz von Metall- und weitestgehend auch von PE-Komponenten, die sich aufgrund der im Vergleich zur Keramik geringeren Härte stark abnutzen würden, sodass Intoxikationen mit Metallionen drohen. Die Verwendung einer Keramik/Keramik-Paarung ist dann die Methode der Wahl.

Metallische Korrosion – Probleme durch Abrieb und Ionenfreisetzung

Ausnahmslos alle metallischen Implantatwerkstoffe verdanken ihre Biokompatibilität und chemische Beständigkeit einer sogenannten Passivschicht. Diese Schicht entsteht an der Implantatoberfläche durch Kontakt mit Sauerstoff (Oxidation) und verhindert eine weitere chemische Reaktion unter den im menschlichen Körper vorherrschenden Bedingungen. Die Oberfläche muss erst chemisch oder mechanisch beschädigt werden, um eine Ionenfreisetzung zu ermöglichen.

Eine derartige Schichtzerstörung kann chemisch (Kontakt- oder Spaltkorrosion) und / oder mechanisch, durch Abrieb an der Grenze des Implantats zum Knochen oder durch Relativbewegungen kombinierter Module, erfolgen. Eine Kontaktkorrosion kann durch ungeeignete Paarung von Metall-Komponenten (Schaft/Kopf) entstehen, welche ein galvanisches Element bilden und die Freisetzung großer Mengen von Ionen bewirken. Die Kombination aus mechanischem Abrieb der Passivschicht und dem gleichzeitigen korrosiven Angriff auf den dann elektrochemisch aktiven Grundwerkstoff wird als „Fretting“ bezeichnet.

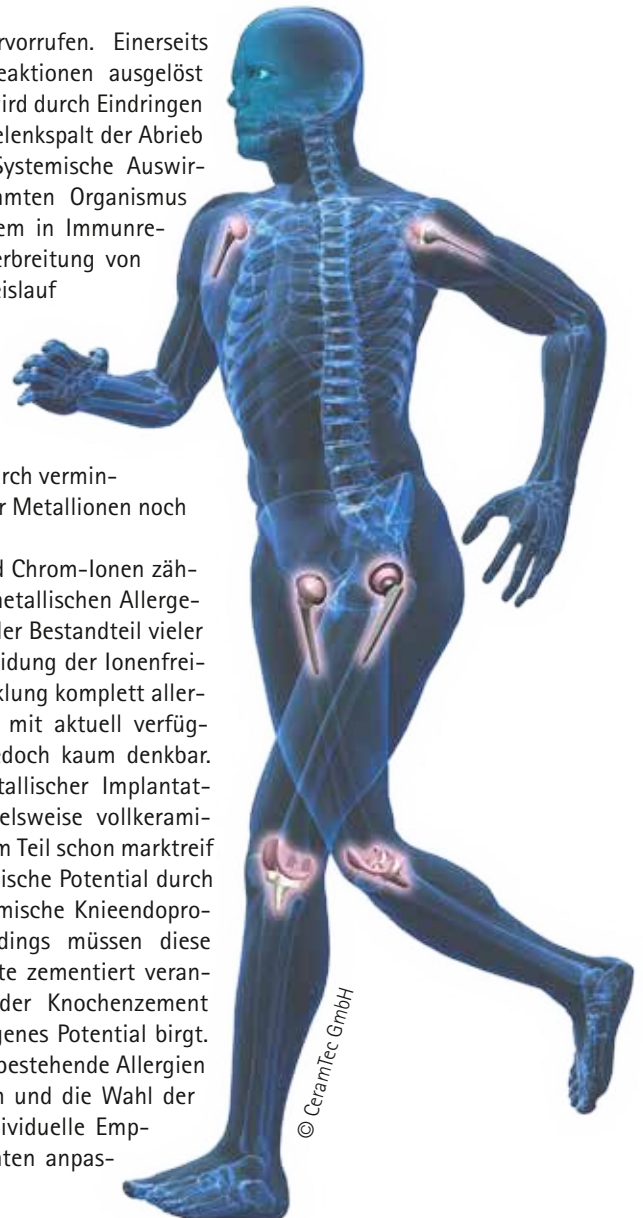
Lokal können metallische Abriebpartikel und Ionen an der Stelle der Freisetzung auf vielfältige



© CeramTec GmbH

Weise Störungen hervorrufen. Einerseits können allergische Reaktionen ausgelöst werden, andererseits wird durch Eindringen von Partikeln in den Gelenkspalt der Abrieb zusätzlich verstärkt. Systemische Auswirkungen auf den gesamten Organismus bestehen unter anderem in Immunreaktionen und einer Verbreitung von Ionen über den Blutkreislauf mit Intoxikation des Nervensystems und anderer Organe. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird dieses Problem durch verminderte Ausscheidung der Metallionen noch zusätzlich verschärft.

Nickel-, Kobalt- und Chrom-Ionen zählen zu den stärksten metallischen Allergenen und sind essentieller Bestandteil vieler Implantate. Zur Vermeidung der Ionenfreisetzung ist die Entwicklung komplett allergenfreier Legierungen mit aktuell verfügbaren Technologien jedoch kaum denkbar. Eine Substitution metallischer Implantatwerkstoffe mit beispielsweise vollkeramischen Varianten ist zum Teil schon marktreif und umgeht das allergische Potential durch Metalle (Bsp. vollkeramische Knieendoprothesensysteme). Allerdings müssen diese Reinkeramik-Implantate zementiert verankert werden, wobei der Knochenzement selbst wiederum allergenes Potential birgt. Im Zweifel sollte man bestehende Allergien immer berücksichtigen und die Wahl der Implantate an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten anpassen.



© CeramTec GmbH

Informationen

■ Dr. med. Stefan M. Sesselmann, MHBA

Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie

Leiter Forschungslabor Orthopädie für Radiostereanalyse und Medizintechnik (FORM)

Am FORM wird Qualitätssicherung von Implantaten durch die sogenannte Radiostereanalyse (RSA) – einer speziellen Röntgenmethode – durchgeführt. Mit dieser Methode können drohende Lockerungen von Implantaten sehr früh prognostiziert und somit mangelnde Implantat-Designs identifiziert, aber auch andere Ursachen für Lockerungen diagnostiziert werden.

■ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. med. Peter Thomas

Frauenlobstr. 9-11

80337 München

www.klinikum.uni-muenchen.de

Implantatallergie.Derma@med.uni-muenchen.de

■ Arbeitsgruppe AllergoMat

(Leitung Prof. Dr. med. P. Thomas)

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Implantaten (speziell Metallimplantaten) wie Knie-/Hüft-TEP, Osteosynthesematerialien, Stents/Schrittmachern und auch Zahnimplantaten. Herr Prof. Dr. Peter Thomas wurde im Herbst 2013 zum Referenzallergologen der AG11 der Fachgesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) gewählt, sowie für die deutsche Zahnimplantologie-Gesellschaft (DGI)

■ MEDICAL VALLEY EMN E.V.

Henkestraße 91

91052 Erlangen

Tel. +49 9131-91617-0 | Fax +49

9131 91617-18

team@medical-valley-emn.de

www.medical-valley-emn.de

■ CeramTec GmbH

Medical Products Division

CeramTec-Platz 1-9

73207 Plochingen

Telefon: +49 7153 611- 0

www.ceramtec.de Broschüre

2. Operativ-chirurgisch bedingte Probleme

Eine weitere Ursache für Implantat-assoziierte Probleme kann die Fehlpositionierung von Implantat-Komponenten während der Operation sein. Solche Fehlstellungen können sich einerseits direkt in Beschwerden des Patienten äußern, andererseits aber auch wiederum Ursache für vermehrten Materialverschleiß und die damit verbundenen Probleme sein.

Um Probleme durch eine nicht optimale Implantat-Position zu minimieren ist eine umfangreiche präoperative Planung zwingend nötig, wobei eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchungen erste wichtige Informationen liefern. Essentieller Baustein der präoperativen Planung ist das Röntgenbild. Mit dessen Hilfe können die Implantatgröße und -position vorbestimmt, die Wiederherstellung von Achsen und Geometrien berücksichtigt und drohende Probleme aufgrund krankhafter knöcherner Veränderungen vorausschauend assoziiert werden. In speziellen Fällen wird ggf. eine zusätzliche Magnet-Resonanz- oder Computer-Tomographie nötig.

Aber auch mit der besten präoperativen Planung kann es während einer Operation zu nicht vorhersehbaren Problemen kommen. Regelmäßige radiologische Positionskontrollen sind deswegen während des gesamten Eingriffs unumgänglich. Auch eine intraoperative Navigation kann helfen Fehler zu vermeiden, darf den Operateur jedoch nicht in falscher Sicherheit wiegen und deswegen auf Kontrollen verzichten lassen.

Durch den operativen Schnitt wird zwangsläufig auch immer eine potentielle Eintrittspforte für Keime mit direktem Zugang zum Implantat geschaffen. Eine Implantat-assoziierte Infektion stellt immer eine schwerwiegende Komplikation mit oft langer Genesungsdauer dar. Da vorbestehende Infekte ein Risiko für Implantat-Infektionen sind, sollten diese präoperativ ausgeschlossen bzw. wenn vorhanden austherapiert werden. Ein steriles Vorgehen während der Operation und auch bei den anschließenden Verbandswechseln ist penibel einzuhalten. Doch lässt sich auch so nicht jede Infektion verhindern. Manche Implantat-Infektionen können auch noch nach Jahren durch Verschleppung der Keime über die Blutbahn durch den Patienten selbst entstehen. Eine genaue Beschreibung der Diagnostik und Therapie von Implantat-assoziierten Infektionen würde den Rahmen dieses Artikels sprengen.

3. Patientenbedingte Implantat-unverträglichkeiten

Neben vorbestehenden Infektionen spielen auch andere vorbestehende Erkrankungen der Patienten eine tragende Rolle. Fehlfunktionen verschiedenster innerer Organe wirken sich oft direkt oder indirekt auf den Knochenstoffwechsel aus. Geschwächter Knochen stellt ein schlechtes Implantatlager

dar, was zu frühzeitigen Implantat-Lockerungen und Knochenbrüchen (periprotetische Frakturen) führen kann.

Unverträglichkeit aufgrund allergischer Reaktionen

Das Auftreten Implantat-assoziiierter Allergien hängt stark von der bereits oben erwähnten Freisetzung kleinster Partikel und Ionen aus den Implantat-Materialien durch Abrieb oder Korrosion ab. In der Bevölkerung besteht eine mehr oder weniger ausgeprägte Sensibilisierung gegenüber implantierten Werkstoffen, wie Nickel (ca. 13 % der Bevölkerung), Kobalt (ca. 3 %) und Chrom (ca. 1 %). Der für die Verankerung von zementierten Prothesen verwendete Knochenzement (Polymethylmethacrylat = PMMA) ist in der Regel nach dem Aushärten ohne wesentliche klinische Allergie-relevanz. Allerdings können die zugesetzten Substanzen (z.B. Benzoylperoxid, Röntgenkontrastmittel, Gentamicin, Erdnussöl, etc.) systemische Unverträglichkeiten hervorrufen.

Symptom einer durch die Endoprothese verursachten allergischen Reaktion kann eine Hautreaktion mit Rötung (Ekzembildung) im Bereich der Prothese sein, welche jedoch von einem infektiösen, bakteriellen Geschehen durch eine Blutwertkontrolle oder einen sog. Lymphozytentransformationstest abgegrenzt werden muss. Aufgrund von Weichteilreaktionen bei Allergien kann es zu Lockerungen des Implantats oder sterilen Entzündungen und Fistelbildungen kommen.

Bei bekannten Kontaktallergien gegen Nickel, Chrom oder Kobalt sollte auf die jeweiligen Implantat-Werkstoffe verzichtet und wenn möglich auf alternative keramische, beschichtete oder metallische Implantate ohne bekanntes Risiko für den jeweiligen Patienten zurückgegriffen werden. Weniger allergene metallische Implantate bestehen beispielsweise aus Titan- oder Zirkonium-Niob-Legierungen.

Fazit

Die Implantation einer Endoprothese erfordert eine exakte Planung und es müssen zahlreiche Vorkehrungen getroffen werden, um das Risiko für die Patienten zu minimieren. Trotz aller Vorkehrungen sind Implantat-assoziierte Probleme nie zu 100 % zu vermeiden. Im Falle einer notwendigen Revision muss der Arzt immer die Ursache des Prothesenversagens aufdecken, bevor das weitere therapeutische Vorgehen geplant werden kann. Andernfalls besteht die Gefahr eines erneut auftretenden Versagens aus gleicher Ursache. Über die Fachgrenzen hinweg muss aufgrund der in vielen Fachdisziplinen ständig steigenden Menge und Vielfalt an eingesetzten Metallimplantaten auch vermehrt mit Implantatunverträglichkeiten gerechnet werden.

Multiple Sklerose – Diagnose, Therapie und Adhärenz

Klinische Manifestation

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (des Gehirns und Rückenmarks) im jungen Erwachsenenalter.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass in Deutschland ca. 200.000 Patienten an MS leiden und damit die Inzidenz mit 3,5-5/100.000/Jahr höher liegt als bislang angenommen (Petersen et al. 2014). Frauen sind mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Die Diagnose wird bei den meisten Patienten im jungen Erwachsenenalter gestellt, es können jedoch auch Kinder und ältere Menschen erkranken.

Bei ca. 80-85 % Patienten besteht zu Beginn der Erkrankung ein schubförmiger Erkrankungsverlauf. Da die Erkrankung das gesamte zentrale Nervensystem betrifft, sind eine Vielzahl neurologischer Symptome möglich, dazu gehören Sensibilitätsstörungen, Lähmungen, Koordinationsstörungen, Sehstörungen, Störung der Blasen- und Darmfunktion als auch insbesondere im Verlauf eine erhöhte Erschöpfbarkeit (Fatigue) und Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Als Erstsymptome treten besonders häufig eine Entzündung des Sehnervs und Sensibilitätsstörungen auf (Tabelle 1). Die Patienten erleben die Sehnerventzündung als Schleiersehen oder Verlust an Sehschärfe, teilweise treten Schmerzen des Augapfels auf, für die der Augenarzt keine Ursache finden kann. Die Symptome können sich spontan oder unter Therapie zurückbilden, bei manchen Patienten ist die Rückbildung unvollständig.

Neben den schubförmigen Verläufen gibt es bei ca. 10-15% der Patienten einen primär chronischen progredienten Verlauf, bei dem von Beginn an eine langsam schleichende Verschlechterung auftritt. Häufig sind diese Patienten älter als die mit einem schubförmigen Verlauf, das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen und motorische Symptome überwiegen.

Verlauf der Erkrankung

MS ist eine chronische Erkrankung, die medikamentös beeinflusst, aber nicht geheilt werden kann. Wie auch die Symptome von Patient zu Patient unterschiedlich sein können, so ist auch der

klinische Verlauf sehr variabel. Während manche Patienten nur selten Schübe haben und sich von diesen komplett erholen, haben andere Patienten mehrere Schübe pro Jahr und erholen sich nicht vollständig von ihren Beschwerden.

Nach 15-20 Jahren lässt bei manchen Patienten die Schubhäufigkeit nach, und es tritt eine schleichende Verschlechterung der Symptome ein (sekundär chronisch progredienter Verlauf).

Die Prognose ist für den individuellen Patienten nur schwer vorherzusehen. In einer neu veröffentlichten Studie hatten nach 16 Jahren jedoch nur 11% der Patienten eine relevante Einschränkung der Gehfähigkeit erlitten (Cree et al. 2016).

Ursache der Erkrankung

Multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zu entzündlichen Veränderungen, Schädigung der Hüllscheiden der Nerven (Demyelinisierung), sowie zur Schädigung der Nervenfortsätze (Axone) und der Nervenzellen kommt. Es besteht eine genetische Veranlagung, an MS zu erkranken. Dennoch haben die meisten Patienten keine Verwandten mit MS, und Blutsverwandte von MS-Kranken haben nur ein leicht erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Zusätzlich scheinen Umweltfaktoren notwendig zu sein, damit die Erkrankung tatsächlich ausbricht.

	Motorische Symptome	Sensible Symptome	Kleinhirnsymptome, Hirnstammsymptome	Sehstörung
RRMS	13%	45%	15%	20%
PPMS	45%	15%	25%	5%

Tabelle 1: Häufigkeit von Erstsymptomen bei schubförmigen Verlauf (RRMS) und beim primär progredienten Verlauf (PPMS), nach Tremlett et al. 2005



Dr. med. Catharina
Korsukewitz /
Prof. Dr. med.
Heinz Wiendl /rechts

Patientenbetreuungsprogramm stärkt der Therapieadhärenz

Dass die Nichtadhärenz bei der MS tatsächlich ein Problem darstellt, legte in München Professor Dr. Tjalf Ziemssen aus Dresden dar. Seinen Ausführungen zufolge gibt es Befunde, wonach nur rund vier Prozent der behandelten MS-Patienten mehr als 85 Prozent der verordneten Dosierung der Medikation einnehmen. „Dabei wurde gezeigt, dass mit sinkender Therapieadhärenz das relative Schubrisiko zunimmt“, erklärte der Mediziner. Längere Therapiepausen erhöhten seinen Worten zufolge außerdem das Risiko für schwere Schübe bei der Multiplen Sklerose.

Es muss laut Ziemssen deshalb alles daran gesetzt werden, die Adhärenz der Patienten zu fördern. Neben Erleichterungen beim Therapiemanagement, wie sie nunmehr durch den BETA-CONNECT™, und ab Herbst auch die dazugehörige myBETAapp® und das Dashboard realisiert werden können, sind auch Patientenbetreuungsprogramme wie das Programm BETAPLUS® hilfreich. Es beinhaltet eine kompetente Betreuung durch eine BETAPLUS®-Schwester sowie eine schriftliche Langzeitbetreuung, die telefonische Betreuung durch das BETAPLUS®-Betreuungsteam mit einem persönlichen Ansprechpartner und darüber hinaus individuelle Serviceangebote.

Quelle:
www.archiv.medizin-aspekte.de
Ausgabe August 2016

In der Diskussion sind dabei sowohl Viren wie z.B. der Epstein-Barr-Virus, Vitamin D Mangel als auch Lebensstilfaktoren (Ernährung, Zigarettenkonsum) (Ascherio et al. 2012).

Ein einzelner entscheidender Faktor konnte bislang jedoch nicht identifiziert werden.

Diagnose

Die Diagnose einer MS wird nach den sogenannten McDonald-Kriterien gestellt. Hauptkriterium ist der Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Streuung (Dissemination) von Entzündungsherden (s. auch Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). Dabei wird neben den klinischen Symptomen die Magnetresonanztomographie (MRT) als bildgebendes Verfahren hinzugezogen. Die räumliche Dissemination meint dabei den Nachweis, dass an mehreren Stellen des zentralen Nervensystems Entzündungsherde vorliegen. Die zeitliche Dissemination bedeutet, dass im Verlauf der Erkrankung neue Entzündungsherde entstehen. Im Frühstadium der Erkrankung ist oft das Kriterium der zeitlichen Dissemination noch nicht erfüllt, dann spricht man von einem klinisch isolierten Syndrom.

Neben der klinischen Untersuchung und der MRT sind laborchemische Untersuchungen im Blut und in der Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) relevant. Dieses dient zum einen dem Ausschluss anderer Ursachen wie chronischer Infektionen (z.B. von Neuro-Lues, Borreliose), Kollagenosen, Vaskulitiden und Leukodystrophien sowie anderer entzündlicher-demyelinisierender Erkrankungen (z.B. der Neuromyelitis optica). Zum anderen sind bei den meisten MS-Patienten im Liquor sogenannte Oligoklonale Banden als Hinweis auf eine chronische Entzündung im Nervensystem nachweisbar.

Zur Evaluation der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt werden häufig evozierte Potentiale durchgeführt. Diese dienen dazu eine Leitungsverzögerung von Reizen (visueller, sensibler oder motorischer Art) im zentralen Nervensystem zu objektivieren und damit einen Ausgangswert für den Verlauf zu haben.

Bei den Patienten mit einer chronisch progredienten Verlaufsform werden zur Diagnosestellung ein Fortschreiten der Erkrankung über mindestens 12 Monate, typische Veränderungen in der MRT des Kopfes und/oder des Rückenmarks und/oder ein typischer Liquorbefund verlangt.

Therapie

In den letzten Jahren haben die therapeutischen Möglichkeiten zugenommen und ein früher Beginn der Therapie wird empfohlen, um Langzeitschäden zu verhindern. Eine gute Kenntnis der Medikamente ist wichtig, um den Patienten individuell zu beraten und eine gemeinsame Behandlungsstrategie zu entwickeln. Therapieziel ist die Freiheit von klinischer und MR-tomographischer Krankheitsaktivität (NEDA= no evidence of disease activity) bei

möglichst hoher Lebensqualität und möglichst geringen Nebenwirkungen.

Therapie der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose

Zur Therapie des akuten Schubes werden Glukokortikoide möglichst zeitnah nach Beginn der Symptome gegeben. Sowohl die Dauer der Gabe, die Höhe der notwendigen Dosis und als auch die Frage nach der Notwendigkeit des Ausschleichens der Dosis sind nicht abschließend geklärt. Belegt ist, dass es durch die Cortisontherapie zu einer beschleunigten Rückbildung der Symptome kommt, die Langzeitwirkung ist jedoch nicht belegt. Bei fehlendem Ansprechen kann eine ultrahochdosierte Therapie (z.B. 2000 mg Methylprednisolon/Tag) oder ein Austausch des Blutplasmas (Plasmapherese) erwogen werden.

Verlaufsmodulierende Therapien

Für die schubförmige Multiple Sklerose stehen Medikamente für eine milde/moderate Krankheitsaktivität und Medikamente für einen hochaktiven Verlauf zur Verfügung. Dabei kann eine Reduktion der Schubraten um bis zu 70% und teilweise sogar eine Verbesserung der bestehenden Beschwerden erreicht werden. Das Nebenwirkungsspektrum ist je nach Medikament unterschiedlich.

Milde bis moderate Krankheitsaktivität

Seit über 20 Jahren werden verschiedene Interferone-beta eingesetzt. Sie müssen unter die Haut oder in den Muskel appliziert werden. Am häufigsten werden grippeartige Nebenwirkungen berichtet. Ein Vorteil der Interferone ist die langjährige Erfahrung im Umgang mit den Präparaten, sowie das Fehlen von relevanten Langzeitnebenwirkungen. Glatirameracetat wird ebenfalls subkutan appliziert. An häufigen Nebenwirkungen sind vor allem das Auftreten eines Flushs (Hitzegefühl, Erröten, Erweiterung der Blutgefäße) als auch lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle bekannt. Sowohl die Interferone als Glatirameracetat sind auch zur Behandlung des klinisch isolierten Syndroms zugelassen.

Teriflunomid wird als Tablette einmal täglich eingenommen und ist seit 2013 zugelassen. Es hemmt die rasche Zellteilung von Immunzellen. Als wichtigste Nebenwirkungen sind vor allem eine Leberwerterhöhung, eine Haarausdünnung und sowie ein Blutdruckanstieg erwähnenswert. Es ist bei Schwangerschaft streng kontraindiziert. Aufgrund einer langen Halbwertszeit muss es im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft oder bei Nebenwirkungen ausgewaschen werden.

Dimethylfumarat ist zur oralen Therapie der MS seit 2014 zugelassen. Hauptnebenwirkungen sind gastrointestinale Nebenwirkungen, Flushsymptomatik und Leberwerterhöhungen. Es kann zu einem Abfall der Leukozyten oder Lymphozyten kommen. Da es unter dem Präparat zu mehreren Fällen einer

schweren durch den JC-Virus verursachten Gehirnentzündung (Progressive multifokalen Leukencephalopathie, PML) gekommen ist und ein erhöhtes Risiko durch eine Lymphopenie vermutet wird, sind regelmäßige Blutbildkontrollen und eine Kontrolle bzw. ein Absetzen der Medikation bei relevanter Lymphopenie/Leukopenie notwendig.

Therapien für (hoch)aktive Verlaufsformen

Fingolimod ist seit 2011 als Medikament für die (hoch)aktive Verlaufsform als orale Therapie zugelassen. An wichtigen Nebenwirkungen sind Herpesinfektionen, kardiale Reizleitungsstörungen, sowie selten Basalzellkarzinome und Maculaödeme bekannt. Laborchemisch können Leberwerterhöhungen und relevante Lymphopenien auftreten, die zum Pausieren oder einem Absetzen führen können. Unter dem Medikament sind ebenfalls PML-Fälle aufgetreten, ebenso wie sehr selten ein Hämophagozytisches Syndrom.

Daclizumab ist ein in diesem Jahr zugelassenes Medikament, das einmal im Monat subkutan appliziert wird. Hauptnebenwirkungen des Medikaments sind Leberwerterhöhungen, sowie Hautveränderungen. Regelmäßige Laborkontrollen und ggf. ein Pausieren oder Absetzen der Medikation sind vorgeschrieben.

Natalizumab ist ein 2006 zugelassenes Medikament, das einmal im Monat intravenös gegeben wird. Als wichtigste Nebenwirkung ist eine Progressive Multifokale Leukencephalopathie (PML) bekannt. Das Risiko, an der durch den JC-Virus ausgelösten Gehirnentzündung zu erkranken, steigt mit der Anwendungsdauer an. Laborchemische Untersuchungen helfen, das individuelle Risiko einzuschätzen.

Alemtizumab ist ein 2013 zugelassenes Medikament, das im ersten Jahr an 5 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös gegeben, im zweiten Jahr an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Als Nebenwirkungen sind Infusionsnebenwirkungen sowie Autoimmunerkrankungen bekannt. Wegen der Autoimmunerkrankungen ist eine monatliche Laborkontrolle des Blutbildes, des Urins und der Nierenwerte sowie eine vierteljährliche Kontrolle der Schilddrüsenwerte bis zu 4 Jahre nach der letzten Gabe vorgeschrieben.

Therapie der chronisch progredienten Verlaufsform

Für die Therapie der sekundär chronisch progredienten Verlaufsformen steht Mitoxantron zur Verfügung. Als Hauptnebenwirkungen sind bei dem Medikament eine Hemmung der Blutbildung im Knochenmark, eine Infektionsneigung als auch insbesondere in höheren Dosierungen eine Herzschildigung bekannt. Das Medikament wird intravenös im Abstand von drei Monaten verabreicht und ist in der Maximaldosis aufgrund der Nebenwirkungen limitiert.

Neben der Therapie mit Mitoxantron werden rekurrende intravenöse Cortisonpulse als auch in-



trathekale (in das Rückenmarkswasser) Gaben von Cortison durchgeführt.

Therapieadhärenz

Wie bei vielen chronischen Erkrankungen spielt auch bei der Multiplen Sklerose die Therapieadhärenz, das heißt die Fortführung der Therapie, eine wichtige Rolle. Eine in Deutschland durchgeführte retrospektive Studie über die Jahre 2001–2009 zeigte, dass die Therapieadhärenz, d.h. die Fortführung der Therapie, nach 2 Jahren bei den Patienten nur bei 30–40% lag. Wichtig für die Therapieadhärenz sind niedrig-schwellige Angebote zur Kontaktaufnahme, patientenbegleitende Maßnahmen, Informationsportale und ein offener Umgang mit Nebenwirkungen. Dabei sollten individuell auf Risikoprofile, Krankheitsaktivität und Lebensplanung (Kinderwunsch, Auslandsaufenthalte, berufliche Aspekte) eingegangen werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer symptomatischen Therapie, um bereits bestehende Symptome zu lindern.

Fazit

Multiple Sklerose ist eine häufige Erkrankung des jungen Erwachsenenalters, die zu einer Vielzahl neurologischer Symptome führen kann. Die Diagnose umfasst neben der Anamnese und der klinischen Untersuchungen laborchemische Untersuchungen im Blut und Liquor, sowie eine Bildgebung mittels MRT.

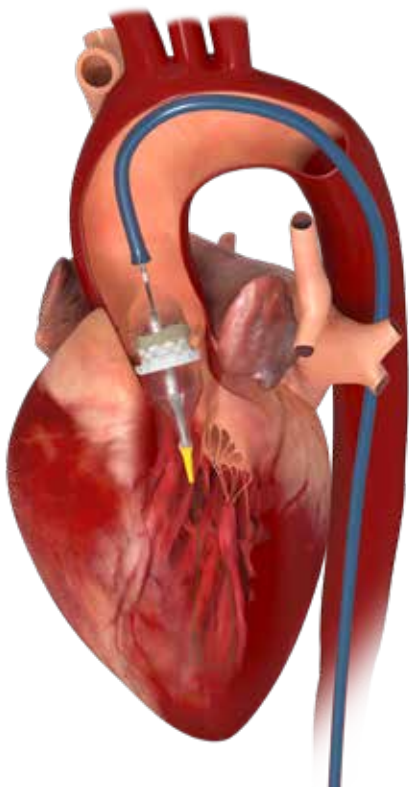
Als Ursache ist eine ererbte Veranlagung vorhanden, zu der jedoch Umweltfaktoren hinzukommen müssen, die noch weiter erforscht werden.

Inzwischen stehen insbesondere für die schubförmige MS eine Vielzahl an Medikamenten zur Verfügung. Eine individuelle Auswahl der für den Patienten, den Krankheitsverlauf und der individuellen Lebensplanung passenden Therapie ist wichtig, um die Krankheit langfristig gut zu kontrollieren und eine hohe Therapieadhärenz zu erreichen.

Informationen

■ **Universitätsklinikum Münster**
Klinik für Allgemeine Neurologie
Dr. med. Catharina Korsukewitz
Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl
Direktor der Klinik
Albert-Schweitzer-Campus 1,
Gebäude A1
(ehem. Albert-Schweitzer-Str. 33)
Westturm, Ebene 05
48149 Münster
Durchwahl: +49 251 / 83-46811
Fax.: +49 251 / 83-48199
Sekretariat.Neurologie(at)
ukmuenster(dot)de
neurologie.ukmuenster.de

■ **www.ms-gateway.de**
Diagnose, Therapie und Leben mit
MS – Informationen für Betroffene
und Angehörige



Transkatheter-Aortenklappen-implantation (TAVI) bei älteren Patienten mit symptomatischer Aortenstenose und mittlerem operativem Risiko

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation) hat die Behandlung von Patienten mit symptomatischer Aortenstenose drastisch verändert. Während vor 10 bis 15 Jahren noch ca. die Hälfte aller Patienten mit einer solchen Erkrankung konservativ behandelt wurde, was mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit verbunden war, hat sich dies durch die Einführung des modernen TAVI Systems positiv verändert. Einer großen Operation am offenen Brustkorb kann mit TAVI minimal-invasiv begegnet werden.

Randomisierte Studien konnten eine Überlegenheit der TAVI bei inoperablen Patienten mit symptomatischer Aortenstenose im Vergleich zu einer konservativen Therapie zeigen und eine Gleichwertigkeit der TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz (SAVR) bei Hoch-Risikopatienten. Diese Ergebnisse waren auch im 5-Jahres-Verlauf noch nachweisbar. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse deutet sogar eine Überlegenheit der TAVI an.

Die Therapieeinführung von TAVI hat zu einer Verdopplung der Aortenklappenersatztherapien in Deutschland geführt, wobei mittlerweile mehr als die Hälfte der Prozeduren TAVIs sind.

Die europäischen Leitlinien zur Aortenklappenstenose empfehlen die TAVI zur Therapie bei inoperablen Patienten und als Alternative zur chirurgischen Therapie bei Hoch-Risikopatienten. Die Entscheidung bezüglich einer Art der Therapie für einen Patienten sollte individuell, jedoch immer interdisziplinär im sogenannten „Herzteam“, bestehend zumindest aus einem interventionellen Kardiologen und einem Herzchirurgen, getroffen werden.

Wegen der bisherigen guten Studienergebnisse stellt sich die Frage, ob TAVI nicht auch bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko eingesetzt werden könnte.

Risikobeurteilung

Die Risikobeurteilung und damit auch die Einteilung der Patienten in Risikogruppen (hohes, mittleres, niedriges Risiko) erfolgt mithilfe von Risiko-Scores, wie dem logistischen EuroScore oder dem STS-Score (Society of Thoracic Surgeons). Diese Scores haben jedoch mehrere Einschränkungen:

- Einige Scores wurden ursprünglich nur bei Patienten vor einer Bypass-Operation evaluiert, sind

also nicht unbedingt für Herzklappenpatienten geeignet.

- Die Evaluationsphase liegt zum Teil schon viele Jahre zurück, so dass das aktuelle Risiko evtl. nicht mehr korrekt wiedergegeben wird.
- Sie beziehen sich nur auf die hospitalen bzw. 30-Tages-Ereignisse, was zur Risikoeinschätzung und der Gesamtbeurteilung von älteren Patienten evtl. unzureichend ist.

Vom Deutschen Aortenklappenregister (GARY) wurde deshalb ein eigener Risiko-Score, der AKE-Score, entwickelt, der vielen der oben genannten Probleme Rechnung trägt, aber noch nicht allgemein anerkannt bzw. eingesetzt wird.

Das Deutsche Aortenklappenregister ist ein international einzigartiges Projekt zur Verbesserung der Patientensicherheit.

Das Register liegt in der gemeinsamen Verantwortung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK).

Für Eingriffe, bei denen erkrankte Aortenklappen ersetzt werden müssen, werden mit Einwilligung



Prof. Dr. med. Ralf Zahn



der Patienten standardisiert Daten zum Behandlungsverlauf von den Krankenhäusern erhoben und an die Registerstelle übermittelt. Weiterhin erfolgt eine Befragung der Patienten zum Behandlungsergebnis zu bestimmten Zeitpunkten nach der Operation.

Die Einführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation eröffnet neue Behandlungsoptionen. (<https://www.aortenklappenregister.de>)

Für den klinischen Alltag sind die älteren Risiko-Scores aber dennoch brauchbar. Allgemein gilt für den logistischen EuroScore folgende Einteilung, die sich auch in den Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaft niederschlägt: Hoch-Risiko = > 20 %, mittleres Risiko: 10-20 %, niedriges Risiko: < 10 %.

Verschiedene Gruppen von Patienten mit mittlerem Risiko

Auf Grund der oben genannten Problematik der Risiko-Scores lassen sich innerhalb der Mittel-Risikogruppe mit einem logistischen Euro-Score von 10-20 % 3 Sub-Gruppen bilden:

- Inoperable Patienten, bei denen ein oder mehrere Risikofaktoren eine Operation nicht erlauben. Klassisches Beispiel ist das Vorliegen einer Porzellanaorta oder eine so schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, dass eine Operation nicht in Betracht kommt.
- Patienten, bei denen aufgrund des klinischen Zustandes eine Operation möglich aber in der Regel nicht empfohlen wird. Hier ist das klassische Beispiel eine ausgeprägte Gebrechlichkeit der meist betagten älteren Patienten, die eine klassische Operation nicht sinnvoll erscheinen lässt.
- Die eigentlichen Mittel-Risikopatienten, bei denen sowohl eine klassische Klappenoperation, als auch eine TAVI in Betracht kommt. Bei diesen Patienten stellt sich zunehmend die Frage nach der Methode der Wahl für einen Aortenklappenersatz.

Datenlage zur TAVI bei Patienten mit mittlerem Risiko

a) Registerdaten

Es gibt eine ganze Reihe von Analysen aus Registerdaten, mit deren Hilfe versucht wurde das Behandlungsergebnis von Patienten mit mittlerem Risiko beim chirurgischen Klappenersatz mit dem von der TAVI zu vergleichen.

Eine Vergleichsanalyse aus drei Herzzentren stellte im Jahr 2013 Dr. Piazza bei 255 Patienten mit mittlerem Risiko (STS-Score 3-8 %, mittlerer log. EuroSCORE 17,6 %) vor, es wurden TAVI mit dem chirurgischen Klappenersatz verglichen. Nach 30 Tagen (TAVI: 7,8 %, SAVR: 7,1 %) und einem Jahr (TAVI: 16,5 %, SAVR: 16,9 %) fanden sich keine Unterschiede in der Mortalität.

Eine andere propensity-score-matched case control Studie wurde von Latib et al. durchgeführt. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in

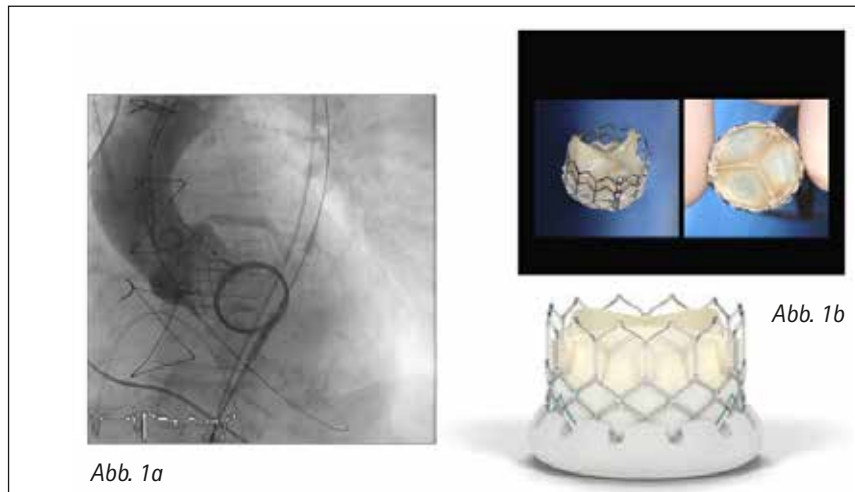


Abb. 1a

Abb. 1b

Abb. 1a
Implantationsbild

Abb. 1b
Entwicklung der
Edwards Prothese:
oben SAPIEN XT-Klappe,
unten SAPIEN 3-Klappe

der Mortalität nach 30 Tagen und einem Jahr zwischen den 111 verglichenen Mittel-Risikopatienten (mittlerer STS-Score = 4,6 %), die entweder mit TAVI (1,8 % und 6,4 %) oder mit einem chirurgischen Klappenersatz (1,8 % und 8,1 %) behandelt wurden. Vaskuläre Komplikationen waren häufiger in der TAVI Gruppe, während eine Verschlechterung der Nierenfunktion häufiger in der chirurgischen Gruppe auftrat. Bezüglich der neurologischen Komplikationen fand sich kein Unterschied.

In der von Dr. Thourani auf dem ACC 2016 präsentierten „propensity score“-Analyse wurden TAVI-Daten aus der SAPIEN 3 Beobachtungsstudie mit den chirurgischen Daten aus der PARTNER II-Studie verglichen. Hier zeigte sich, dass die TAVI nicht nur nicht unterlegen, sondern sogar dem chirurgischen Klappenersatz bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Mortalität, Schlaganfall und moderat bis schwerer Aorteninsuffizienz während eines 1-Jahresverlaufs sogar überlegen war.

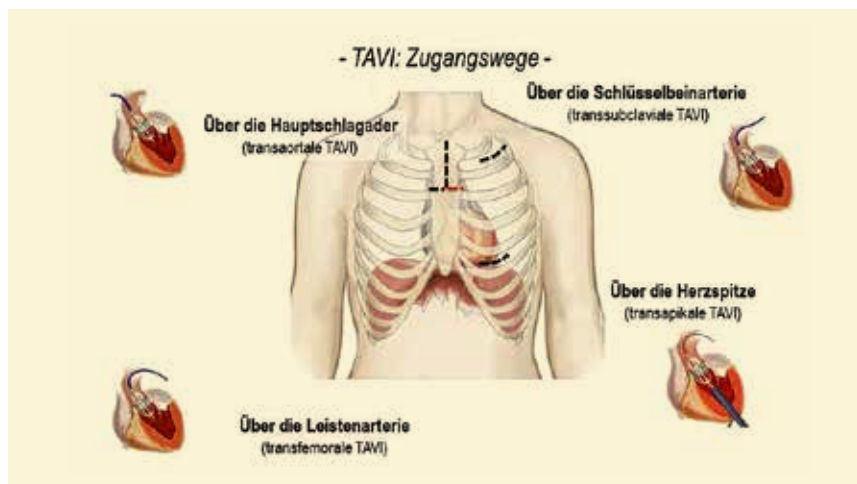
PRESSEMITTEILUNG

„Die Verengung der Aortenklappe (Aortenstenose) ist der häufigste Herzklappenfehler im hohen Lebensalter. Typische Symptome sind Atemnot und Anfälle von Bewusstlosigkeit („Synkopen“). Durch die Belastung wird der Herzmuskel zudem chronisch geschädigt. Der operative Ersatz der Aortenklappe ist für viele Menschen die einzige mögliche Therapie.

Der Eingriff an der Aortenklappe erfolgt nach wie vor bei den meisten Patienten in einer offenen Operation. Dabei wird der Brustkorb eröffnet und die Kreislaufversorgung über längere Zeit mit der Herz-Lungen-Maschine aufrechterhalten. Die Operation hat bei jüngeren, sonst Gesunden ein geringes Risiko, ist allerdings belastend und bedeutet für sehr alte oder kranke Menschen ein hohes Risiko.

(...) Eine Alternative: Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI). Dabei wird die Ersatzklappe in zusammengefaltetem Zustand mittels Herzkatheter an ihren Einsatzort gebracht und dort entfaltet. Es stehen zwei Zugänge zur Auswahl: die Klappe kann über die großen Blutgefäße (transvaskulär) oder über die Herzspitze (transapikal) in die linke Herzkammer eingebracht werden. Das alles geschieht bei schlagendem Herzen, die Herz-Lungen-Maschine wird nicht benötigt.“

Quelle: <https://dggk.org/pressemitteilungen>



Die kürzlich veröffentlichte PARTNER II-Studie war die erste explizit mit betagten Mittel-Risikopatienten durchgeführte randomisierte Studie zum Vergleich von TAVI mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz. Es war auch die erste randomisierte Studie, bei der eine gleichzeitige Koronarintervention, entweder als Bypass-Operation oder PCI erlaubt war. 2032 Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose und einem STS Score von $\leq 8\%$ und $\geq 4\%$ wurden randomisiert. 1011 wurden mittels TAVI und 1021 mittels chirurgischem Aortenklappenersatz behandelt. Der primäre Endpunkt war Tod jedweder Ursache oder behindernder Schlaganfall. Das mittlere Patientenalter betrug 81,5 Jahre. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 2 wiedergegeben. Insgesamt war die Ereignisrate nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen. In der Subgruppe der transfemorale TAVIs ergab sich sogar ein Vorteil für die TAVI.

Das Problem dieser Registerdaten ist jedoch, dass trotz subtiler statistischer Verfahren, wie der Propensity-Score-Analyse, nicht wirklich eine Gleichheit der Populationen gewährleistet werden kann. Deshalb sind Daten aus randomisierten Studien zur Beurteilung von Therapieeffekten unbedingt notwendig.

Praktisches Vorgehen

Die aktuellen Leitlinien zur Therapie von Aortenklappenstenosen empfehlen zurzeit noch eine TAVI bei inoperablen Patienten und als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz bei Hochrisikopatienten. Die oben genannte aktuelle Datenlage legt aber zumindest eine Gleichwertigkeit beider Verfahren (TAVI und SAVR) auch bei älteren Patienten mit mittlerem operativem Risiko nahe. Über eine gemeinsame Entscheidungsfindung im „Herzteam“ ist auch im klinischen Alltag eine Möglichkeit gegeben, den aktuellen Studien Rechnung zu tragen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Herzzentrum Ludwigshafen**
Professor Dr. med. Ralf Zahn
 Chefarzt der Med. Klinik B
Dr. med. Nicolas Werner
 Kardiologie / Pneumologie / Angiologie / Internistische Intensivmedizin
 Bremserstraße 79
 D - 67063 Ludwigshafen
 Tel.: +49-621-503 - 0 Zentrale
 medb@klilu.de

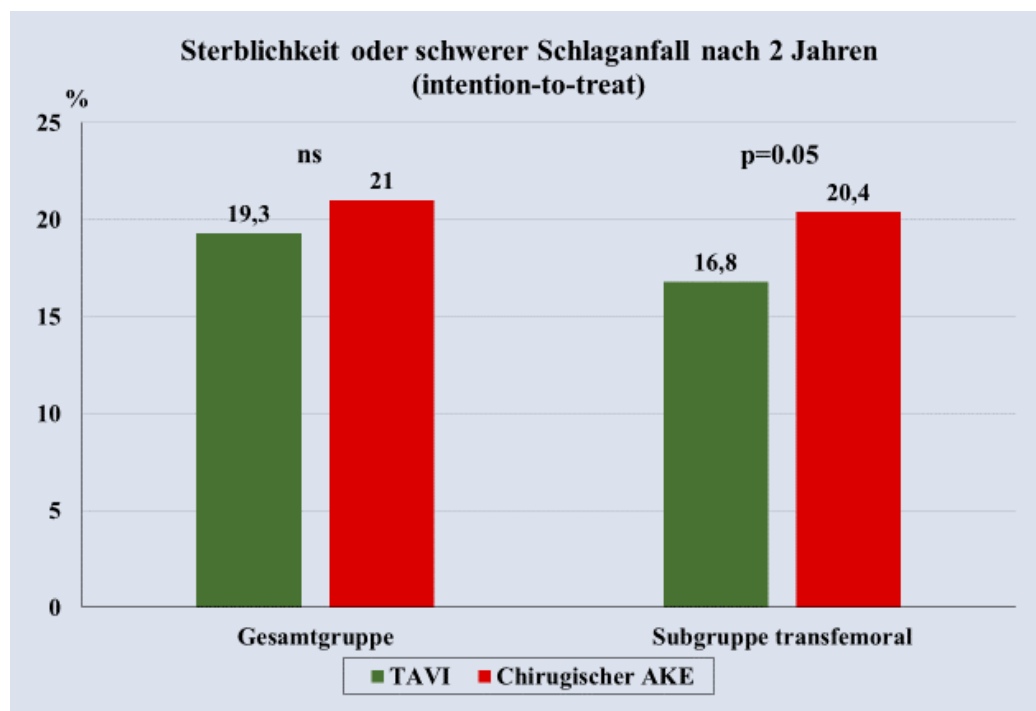
■ **Edwards Lifesciences Services GmbH**
 Edisonstrasse 6 |
 85716 Unterschleißheim | Germany
 Tel.: +49 89 9547- 0 Zentrale
 www.edwards.com

■ **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.**
 German Cardiac Society
 Pressestelle
 Grafenberger Allee 100
 40237 Düsseldorf
 Tel.: + 49 211 600692-0
 Fax: + 49 211 600692-10
 info@dgk.org
 https://dgk.org

■ **Deutsches Aortenklappenregister gGmbH**
 Langenbeck-Virchow-Haus
 Luisenstraße 58/59
 D-10117 Berlin
 Telefon: +49 30 28004-370
 Telefax: +49 30 28004-379

b) Daten aus randomisierten Studien

In der US-amerikanischen CoreValve-„High-Risk“ – Zulassungsstudie betrug der mittlere logistische EuroScore 18%. Das heißt, dass bereits in dieser Studie mehr als 50% der Patienten eigentlich Mittel-Risikopatienten waren. In der Intention-to-treat Analyse der Gesamtgruppe war die Gesamtsterblichkeit nach einem Jahr 13,9% in der TAVI Gruppe im Vergleich zu 18,7% in der chirurgischen Gruppe ($p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit und $p = 0,04$ für Überlegenheit).



Zurück in den Alltag –

Minipumpe hilft bei schwerer Herzinsuffizienz



Es ging alles sehr schnell, so richtig erinnern kann sich der 63-jährige Rolf R. nicht mehr. Die beklemmenden Brustschmerzen, die Übelkeit. Ein Herzinfarkt führte zum Kreislaufzusammenbruch (kardiogener Schock). Medikamente zur Kreislaufunterstützung halfen nicht mehr, daher wurde er notfallmäßig an eine mechanische Kreislaufunterstützung angeschlossen.

Ein Beispiel dafür, wie bei akuter Herzinsuffizienz im Notfall oft nur der Einsatz eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems (z.B. eine extrakorporale Membranoxigenierung / ECMO) hilft. Dabei handelt es sich um Systeme, die über große Gefäßzugänge in der Leiste die komplette Herz- und Lungenfunktion übernehmen können. Über eine Zentrifugalpumpe kann dabei ein Herzzeitvolumen erzielt werden, das dem des menschlichen Kreislaufs entspricht. So kann ein dauerhafter Schaden der Organe vor allem der Niere und der Leber verhindert werden. Das Konzept dieser Therapie besteht vor allem darin, den schweren Krankheitsverlauf zu überbrücken, bis sich entweder die Herzfunktion wieder erholt hat, ein permanentes ventrikuläres Herzunterstützungssystem implantiert werden muss oder nach entsprechender Leistung ein Spenderherz verfügbar ist.

Gerade bei unklarem neurologischen Zustand bei reanimierten Patienten bietet die ECMO-Therapie Zeit, für eine weiterführende Therapieentscheidung und die wichtige Beurteilung der Bewusstseinslage und der kognitiven Fähigkeiten des Patienten.

Befinden sich Patienten mit Kreislaufversagen wegen einer akuten Herzinsuffizienz in Krankenhäusern in Hamburg oder Umgebung, wie im Fall von Rolf R., bietet das Universitäre Herzzentrum Hamburg an, diese Patienten vor Ort mit einer mobilen, kleinen ECMO, einem sog. extracorporeal life support (ECLS) – System, zu stabilisieren und zur weiteren Therapie mitzunehmen. Dazu wurde im Universitären Herzzentrum Hamburg eigens eine Rufbereitschaft eingerichtet, um diese Leistung rund um die Uhr anbieten zu können. Die weitere Therapieentscheidung erfolgt in enger Absprache mit den zuweisenden Krankenhäusern.

Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

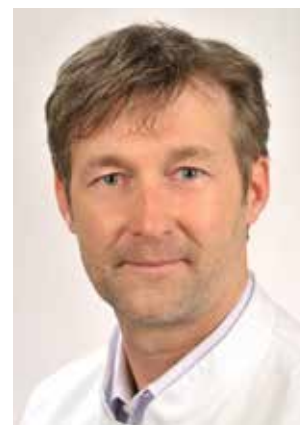
Anders ist der Fall des 59-jährigen Heinz K, der Jahre nach einer Herzmuskelentzündung (Myokarditis) eine dilatative Kardiomyopathie, eine Herz-

muskelkrankheit mit deutlicher Überdehnung und Schwächung des Herzens, entwickelte. Neben bakteriellen oder viralen Entzündungen, können auch äußere Einflüsse (Alkohol, Medikamente) oder genetische Faktoren die auslösende Ursache für eine dilatative Kardiomyopathie sein.

Zur Behandlung der chronischen fortgeschrittenen Herzinsuffizienz erfolgt im Universitären Herzzentrum Hamburg eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Abteilungen für Kardiologie, Rhythmologie und Herzchirurgie. Zudem besteht eine enge Kooperation mit den betreuenden niedergelassenen Ärzten. Damit ist eine wichtige Voraussetzung geschaffen, um eine leitliniengerechte und individuelle Therapie für jeden Patienten zu ermöglichen.

Am Anfang der Behandlung einer Herzinsuffizienz werden evidenzbasierte Medikamente kombiniert, die aufgrund ihres Wirkungsmechanismus unterschiedlich das Herz stärken, um den Umbauprozess („Remodeling“) am Herzen aufzuhalten und für eine effiziente Herzfunktion zu sorgen. Die Medikamente gehören hauptsächlich zu der Substanzklasse der ACE-Hemmer (AT1-Rezeptor Blocker), Betablocker und neuerdings bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz auch das Präparat ARNI, eine Kombination aus AT1-Rezeptor- und Nephylisin-Blocker. Dabei ist es das Ziel, die maximal tolerable Dosis für jeden Patienten zu finden. Zudem bekommen die Patienten entwässernde Medikamente (Diuretika), um den durch das Herzversagen möglichen Rückstau des Blutes in die Lunge und Wasseransammlungen in Bauch und Beinen zu verhindern oder rückgängig zu machen.

Im weiteren Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz entwickelten sich oft Herzrhythmusstörungen, die mit einer Inzidenz von 85% aus den Hauptkammern (ventrikuläre Arrhythmien) zu den häufigsten Phänomenen der Herzinsuffizienz gehören. Implantierbare Defibrillatoren (ICD) werden nach entsprechender Risikostratifizierung als primäre oder sekundäre Prävention implantiert und



PD Dr. med. Markus J. Barten



Minipumpe HVAD®

führen zu einer dramatischen Verringerung des durch Rhythmusstörungen ausgelösten plötzlichen Herztodes („sudden cardiac death“). So bekam auch Patient Heinz K. zwei Jahre nach der Diagnose Herzinsuffizienz bei wiederholten ventrikulären Tachykardien (VT) einen ICD.

Die modernen ICD sind dabei multifunktionell und können durch entsprechende Sonden im rechten Vorhof und Ventrikel verschiedene Funktionen übernehmen: (1) Detektion von Tachyarrhythmien und deren antitachykardes Pacing, (2) im Ventrikel Kardioversion oder Defibrillation bei VT oder ventrikulärer Fibrillationen (VF), (3) Sensing und Pacing („back-up pacing“) von Bradykardien im Atrium und Ventrikel.

Das Erkennen und diagnostische Erfassen asynchroner Kontraktionen der beiden Ventrikel bzw. zwischen Vorhof und Ventrikel, aber auch innerhalb des linken Ventrikels, wurde zur Basis der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) mit Implantation einer links-ventrikulären Sonde über den Sinus coronarius. Ein CRT wurde bei Linksschenkelblock auch bei Patient Heinz K. notwendig. Durch CRT kontrahieren Septum und die laterale Wand des linken Ventrikels wieder gegeneinander, das Ventrikel-Cavum wird verkleinert, wodurch das Schlagvolumen steigt („Reverse-Remodeling“) – und sich die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz deutlich verbessert.

Trotz all dieser Maßnahmen war aber der Zustand von Heinz K. fünfzehn Jahre nach der Erstdiagnose soweit fortgeschritten, dass die Belastbarkeit im Alltag stark eingeschränkt war. Treppensteigen zur Wohnung in der 1. Etage war nur mühsam mit Hilfe möglich. In diesem Stadium der terminalen Herzinsuffizienz wäre aufgrund des Alters von Heinz K. die Herztransplantation (HTx) der Goldstandard in der Therapie.

In Deutschland (Mitgliedsland im Verbund von Eurotransplant) werden lebensrettende Organe derzeit fast ausschließlich an Patienten vermittelt, die im hochdringlichen Status im Transplantationszentrum so lange warten müssen, bis ein neues Herz zur Verfügung steht. Aber

auch die Wartezeit in diesem hochdringlichen Status – abhängig u.a. von der Blutgruppe, Größe und Gewicht des Patienten – kann trotzdem mehrere Monate betragen, was für hochgradig gefährdete Patienten oft viel zu lange ist, da es durch die permanente Minderdurchblutung zu schweren Schäden anderer Organe (z.B. Niere und Leber) kommen kann. Daher entschloss sich Heinz K. für den Einsatz eines dauerhaften mechanischen ventrikulären Herzunterstützungssystems (ventricular assist device, VAD) zur Lebensrettung und Überbrückung der Wartezeit auf die HTx.

Permanente Herzunterstützungssysteme

Die ersten Herzunterstützungssysteme waren Geräte, die eine außerhalb des Körpers liegende Kammer besaßen, die einen pulsartigen Fluss erzeugten. Diese Geräte haben einen Vorteil gegenüber der rein medikamentösen Therapie gezeigt. Allerdings war die Rate an Nebenwirkungen vergleichsweise hoch. Dies besserte sich mit der Einführung von intrakorporal gelegenen Herzunterstützungssystemen, die einen kontinuierlichen Fluss über einen axialen Antrieb erzeugen. Das bedeutet deutlich gebesserte Überlebensraten bei Patienten zur Überbrückung und bei Patienten mit Kontraindikationen zur HTx.

Zur neuesten dritten Generation der Herzunterstützungssysteme gehört das in Deutschland am häufigsten eingesetzte HVAD®, eine Minipumpe mit Zentrifugalkraft, die einen kontinuierlichen Blutfluss erzeugt. Die Einflusskanüle liegt in der Spitze des linken Ventrikels und die Pumpe im Herzbeutel (Perikard). Mit einer fixierten Umdrehung von 1800 – 4000 U/min können bis zu 10 Liter Blut pro Minute gepumpt werden. Im Inneren des Gehäuses sind „schwebende“ Antriebe in einem magnetischen Feld reibungsfrei gelagert, so dass sich die Haltbarkeit des Systems verlängert und sich die Zerstörung der Blutbestandteile (z.B. Blutplättchen) verringert. Ein außerhalb des Körpers befindlicher Controller ist mit einem dünnen, flexiblen Antriebskabel (Driveline), das durch den Bauchraum nach außen geleitet wird, mit der Pumpe verbunden. Der Controller dient nicht nur als



Pumpenantrieb, sondern auch als Monitor, der Datenspeicherung und zur diagnostischen Information. Durch die Verwendung von zwei Lithium-Batterien mit einer Haltbarkeit von je sechs bis acht Stunden als Antrieb für den Controller kann der Patient sich frei bewegen.

Aufgrund der geringen Größe ist das HVAD auch für die Implantation bei Kindern geeignet. Im Universitären Herzzentrum Hamburg bevorzugen wir bei nicht am Herzen voroperierten Patienten einen minimalinvasiven Zugang ohne Eröffnung des Brustbeins für ein LVAD.

In einer retrospektiven Analyse eines von HVAD-Anwendern in Herzzentren in Europa und Australien geführten Registers (Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System, ReVOLVE / zur Erfassung klinischer Daten nach der Markteinführung) war bei 254 Patienten die Überlebensrate nach Implantation 87% nach 6 Monaten, 85% nach 1 Jahr, 79% und 73% nach 2 bzw. 3 Jahren. Die durchschnittliche HVAD Unterstützung lag bei 299 Tagen; die Inzidenz von Komplikationen war insgesamt sehr niedrig. Die Schlaganfallrate liegt mittlerweile bei 8% pro Patientenjahr und die Rate an Drivelineinfektionen bei 7%. Zudem nahm die Gehstrecke teilweise bis zu über 300m unter HVAD-Therapie im 6-Minuten-Gehtest signifikant nach 6 Monaten im Vergleich zum Zeitpunkt vor der HVAD Implantation zu.

Die Lebensqualität gemessen mit einem standardisierten Fragebogen (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) verbesserte sich schon ab dem ersten Monat nach HVAD Therapie signifikant. Zudem kommt es schon innerhalb des ersten Monats nach HVAD Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Gedächtnisfunktion.

Im Allgemeinen ist für das Langzeitüberleben bei VAD-Therapie das postoperative Management von großer Bedeutung, um das potentielle Risiko einer Infektion der VAD Driveline-Austrittsstelle und Komplikationen der notwendigen Antikoagulation mit Cumarinen (z. B. Marcumar, Falithrom, Warfarin etc.) wie Blutungen oder Blutgerinnsel zu verhindern. Im Mittelpunkt der Betreuung der VAD-Patienten steht am Universitären Herzzentrum Hamburg der VAD-Koordinator, ein Beruf, der von einer

hochqualifizierten Pflegekraft ausgeübt wird. Neben der Vermittlung von medizinischem Wissen über das VAD, sind das Wundmanagement, die Einstellung der Antikoagulation und die Schulung über das VAD wichtige Tätigkeiten des VAD-Koordinators.

Kommt ein Patient für eine Herztransplantation nicht in Frage, dann kann der Patient auch dauerhaft mit einem VAD unterstützt werden. So ein Beispiel ist der heutige 75-jährige Reiner C., der sich nach 40 Jahren Berufsleben noch viel mit seiner Frau vorgenommen hatte, aber durch die zunehmende Herzschwäche kaum noch aus dem Haus gehen konnte. Heute ist Reiner C. dem Ärzteteam dankbar, dass ihm zur Versorgung mit einer Minipumpe geraten hatte. Ein nahezu uneingeschränktes Leben ist nun wieder möglich.

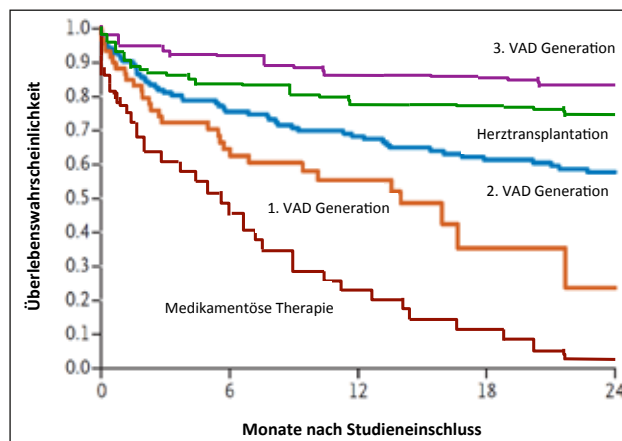
Dieses Beispiel wird kein Einzelfall bleiben, denn die Zahl der herzinsuffizienten Patienten wird in den nächsten Jahren dramatisch zunehmen. In der Altersgruppe zwischen 65 und 74 Jahren sind 6,8% der Männer und 6,6% der Frauen herzinsuffizient, bei einem Alter über 75 Jahre liegen die Zahlen nahe 10% (9,8% bei Männern und 9,7% bei Frauen).

Fazit

Für Patienten mit Kreislaufversagen bei akuter Herzinsuffizienz außerhalb eines Spezialzentrums ermöglicht das mobile ECLS-System den flexiblen Einsatz und damit die Möglichkeit der Lebensrettung und anschließender Weiterversorgung in einem Spezialzentrum.

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine zunehmende Erkrankung aufgrund des stetigen Älterwerdens der Bevölkerung. Im Mittelpunkt der Behandlung der Herzinsuffizienz steht dabei immer der „mündige“ Patient. Dieser sollte vom Arzt über seine Erkrankung und die entsprechenden Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden und die Therapieentscheidung begleiten. Allgemein ist wichtig, die Herzinsuffizienz frühzeitig zu erkennen und eine individuelle Therapie während aller Stadien der Erkrankung zu gewährleisten. Bei stark eingeschränkter Belastbarkeit sollte der Patient frühzeitig an die interdisziplinäre Versorgung eines Krankenhauses angebunden werden, das durch die Zusammenarbeit von Kardiologie, Rhythmologie und Herzchirurgie eine optimale Therapie gewährleisten kann.

Die zurzeit verfügbaren VAD-Minipumpen und eine intensive Betreuung, ermöglichen es den Patienten mehrere zusätzliche Jahre ein nahezu normales Leben bis zur HTx oder bis in das hohe Alter zu führen.



Überleben nach zwei Jahren bei terminaler Herzinsuffizienz im Vergleich zwischen einer medikamentösen Therapie, den drei VAD-Generationen und einer Herztransplantation.



„Praktischer Begleiter“ im Alltag, HVAD® Controller mit den beiden Akkumulatoren.

Literatur beim Verfasser

Informationen

Privatdozent

Dr. med. Markus J. Barten
Universitäres Herzzentrum
Hamburg
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Martinistrasse 52
20246 Hamburg
Kontakt: Tel.: (040) 7410- 0 Zentrale;
Fax:(040) 7410- 54931
www.uke.de

HeartWare

GmbH Deutschland
Grovestraße 16
30853 Hannover | Germany
www.heartware.com

Patientenbroschüre



Die Immunthrombozytopenie bei Kindern und Jugendlichen



Verlauf der Erkrankung bei Kindern

„Innerhalb weniger Tage war unser Kind mit blauen Flecken und punktförmigen Blutungen übersät, bei der Blutbildkontrolle waren kaum noch Thrombozyten nachweisbar, ansonsten war unser Kind fit“. Das ist die typische Anamnese der Immunthrombozytopenie (ITP) im Kindesalter. Dahinter steht eine erworbene Autoimmunerkrankung, die zu einer isolierten Thrombozytopenie führt. Anders als bei Erwachsenen verläuft die ITP im Kindesalter in den meisten Fällen akut; die Thrombozytenwerte normalisieren sich meist innerhalb der nächsten 12 Monate nach Erstdiagnose; schwerwiegende Blutungskomplikationen sind selten.

Nur bei ca. 10-20 % der betroffenen Patienten verläuft die ITP chronisch. Es können weitere Autoimmunphänomene hinzukommen, die Lebensqualität kann durch Blutungen oder die Sorge vor schwerwiegenden Blutungskomplikationen und damit einhergehender Einschränkungen vermindert sein. Die ITP kann im Zusammenhang einer Vielzahl infektiologischer Erkrankungen oder von Immundefekten auftreten – man spricht dann in Abgrenzung zu der Primären ITP (es wird keine Ursache gefunden) von einer sekundären ITP. Aktuell erfolgen sowohl Diagnostik und Therapie bei Kindern mit ITP wenig standardisiert und basieren auf den persönlichen Präferenzen und Erfahrungen der behandelnden Ärzte. Die Therapieoptionen haben sich in den vergangenen

Jahren erweitert. Seit Anfang des Jahres ist nun ein Thrombopoetinrezeptoragonist auch für Kinder zugelassen. Richtlinien, wer behandelt werden sollte und welches Therapieregime optimal für das jeweilige Kind ist, fehlen derzeit noch.

Wie das Verständnis um die Pathomechanismen der ITP geholfen hat, Therapiestrategien zu entwickeln

Lange stand bei der Behandlung der ITP die Vorstellung im Vordergrund, dass ein verstärkter Abbau der Thrombozyten in der Milz die Thrombozytopenie der ITP hinreichend erklärt. Dementsprechend standen immunsupprimierende und Phagozytosehemmende Therapieansätze bis vor wenigen Jahren im Vordergrund. Ausschlaggebend hierfür waren die Untersuchungen der Hämatologen William Harrington und James W. Hollingsworth im Jahre 1950. Nachdem Harrington bei einem Säugling, dessen Mutter an einer ITP erkrankt war, nach Geburt eine transiente Thrombozytopenie beobachtet



hatte, war er überzeugt davon, dass ein humoraler „Antithrombozytenfaktor“ für die Zerstörung der Thrombozyten und damit für die Thrombozytopenie verantwortlich war. Diese Hypothese überprüfte Harrington in einem spektakulären Selbstversuch: Er ließ sich Blut einer Frau mit ITP transfundieren. Wie von Harrington vorhergesagt, sanken daraufhin die Thrombozyten in seinem Blut innerhalb von 3 Stunden auf gefährlich niedrige Werte, um dann in den kommenden Wochen wieder auf Normwerte anzusteigen. Harrington zeigt mit dem Experiment, dass ein Plasmfaktor die Thrombozyten bei Patienten mit ITP zerstörte. Später, in den 1980er-Jahren, wurde der Plasmfaktor als Immunglobulin, ein Antikörper, der gegen Oberflächenstrukturen auf Thrombozyten gerichtet ist, identifiziert. Therapieansätze, die verhindern, dass Antikörper beladene Thrombozyten durch Makrophagen der Milz zerstört werden, wie die Splenektomie, wurden erfolgreich etabliert und gelten noch heute als Standardbehandlung der chronischen ITP im Erwachsenenalter.

Aufgrund der im Kindesalter häufig beobachteten spontanen Heilungen ohne jede Therapie, wird die Splenektomie nur selten und dann meist als „ultima ratio“, zum Beispiel bei schwerwiegenden Blutungskomplikationen bei therapieresistenter Thrombozytopenie durchgeführt. Alternative Ansätze, den Abbau der antikörperbeladenen Thrombozyten zu verhindern, zum Beispiel durch intravenöse Immunglobuline oder auch Glukokortikoide sind im Kindesalter als „first line“ Therapeutika fest etabliert. Ziel hierbei ist, die Zeit bis zur Spontanheilung zur überbrücken.

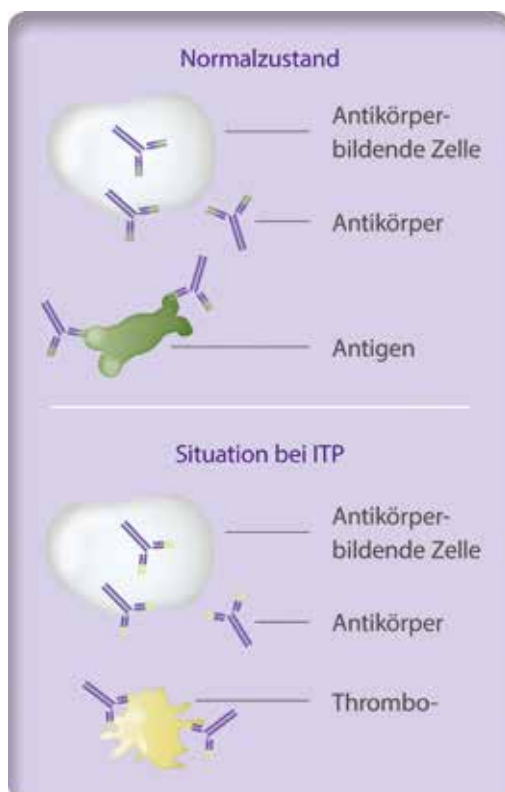
Warum führen diese Therapieansätze nur bei ca. 60 % der Patienten zu einem Anstieg der Thrombozytenwerte?

Wir wissen heute, dass die Pathogenese der ITP weitaus komplexer ist, als aufgrund der Versuchsergebnisse von Harrington angenommen. Infektionen oder Imbalancen des Immunsystems können zur Proliferation autoreaktiver T und B Zellen führen, die Thrombozyten dann auf verschiedenen Wegen zerstören. Immunmodulatorische Therapien, z.B. mit Rituximab, einem gegen CD 20 gerichteten B- Zellantikörper, werden als second line Therapien eingesetzt und führen bei Kindern mit ITP zumindest zu einem transienten Anstieg der Thrombozyten. Aber auch hier zeigen ca. ein Drittel der Kinder kein Ansprechen auf die Behandlung.

Bei vielen ITP Patienten ist nicht nur der Abbau der Thrombozyten gesteigert, sondern auch die Thrombozytenbildung deutlich gestört. Anders, als aufgrund des Thrombozytenverbrauchs zu erwarten, ist im Knochenmark von erwachsenen und pädiatrischen Patienten häufig die Megakaryopoese nicht gesteigert, die Thrombopoetinspiegel sind in der Regel niedrig bis normal. Das ist völlig anders bei Patienten mit hyporegeneratorischen Thrombozytopenien, bei denen Thrombopoetin deutlich erhöht ist. Der Nachweis eines relativen Thrombopoetinmangels bei Patienten mit ITP hat initial überrascht und im Weiteren zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung der ITP geführt.

Welche Rolle spielt Thrombopoetin bei der ITP

Thrombopoetin ist der „Key Player“ der Thrombozytenbildung. Thrombopoetin ist ein Hormon, das konstitutiv in der Leber produziert wird und wesentlich für die Regulation der Megakaryopoese ist. Thrombopoetin bindet hierzu an den Thrombopoetinrezeptor auf der Oberfläche von Megakaryozyten. Ein intrazellulärer Signalweg wird aktiviert, der zu einer gesteigerten Bildung von Thrombozyten führt. Thrombopoetin bindet darüber hinaus an zirkulierenden Thrombozyten und wird dadurch wieder aus dem Blutkreislauf entfernt. Damit wird die Thrombopoese bei hohen Thrombozytenzahlen oder einer verstärkten Thrombozytenbildung gebremst. Die Beobachtung, dass ein hoher Thrombozytenumsatz, wie er typisch bei der ITP ist, Thrombopoetinspiegel senkt und die Bildung von Thrombozyten bremst, führte zur Entwicklung von Thrombopoetinrezeptoragonisten. Erste Versuche mit rekombinantem Thrombopoetin führten in vie-



len Fällen zur Bildung von kreuzreaktiven Antikörpern gegen rekombinantes und körpereigenes Thrombopoetin. Anhaltende Thrombozytopenien waren die Folge; die Therapie war langfristig nicht erfolgreich. Erst mit der Entwicklung von Thrombopoetinagonisten der 2. Generation, Molekülen, die die Funktion von Thrombopoetin übernehmen, aber strukturell anders als Thrombopoetin aufgebaut sind, konnten die Probleme der Antikörperbildung überwunden werden.

Mit TPO Agonisten steht behandelnden Ärzten jetzt ein völlig anderer Therapieansatz zur Verfügung, der bei Patienten mit bislang therapierefraktärer ITP oder intensivem Therapiebedarf an immun-suppressiver Therapie eine Alternative oder, wie häufig in unserem Zentrum eingesetzt, eine Kombinationstherapie mit der Möglichkeit der Reduktion der immunsuppressiven Therapie ermöglicht.

Die Frage nach der richtigen Therapie bleibt!

Die Wahl der geeigneten Therapie bleibt bei zunehmender Kenntnis der Komplexität der Pathogenese und verschiedener Therapiemöglichkeiten für Kinder mit akut verlaufender oder chronischer ITP eine Herausforderung.

Es herrscht weiterhin Uneinigkeit, welche Kinder behandelt werden sollten. Schwere Blutungskomplikationen sind bei Kindern mit ITP selten, bei den meisten Fällen normalisieren sich die Thrombozytenzahlen in kurzer Zeit ohne größere Blutungsereignisse. In einem prospektiven Register von 505 Kindern mit neu diagnostizierter ITP, Thrombozytenwerten $< 20/\text{nl}$ und keinen oder milden Blutungszeichen entwickelten nur 3, damit 0,6 % der Kinder, innerhalb der folgenden 28 Tage schwerwiegende oder lebensbedrohliche Blutungen. Es entwickelte sich in den vergangenen Jahren Einigkeit darüber, dass nicht alle Kinder mit niedrigen Thrombozyten behandelt werden müssen. In unserem Zentrum erfolgt die Entscheidung zur Therapie individuell: Neben den Blutungszeichen werden das Alter der Kinder, die körperliche Aktivität und das Risiko für Verletzungen genauso berücksichtigt wie die Zuverlässigkeit der Eltern oder die Nähe zu einer Klinik. In den meisten Fällen entscheiden wir uns, wie auch in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen, bei dem ausschließlichen Vorliegen von Hautblutungen primär für eine „Watch and Wait“ Strategie. Bei Hinzukommen von Schleimhautblutungen, Verletzungen oder fieberhaften Infektionen empfehlen wir bei niedrigen Thrombozytenwerten $< 10/\text{nl}$ eine therapeutische Intervention.

Besonders anspruchsvoll sind Therapieentscheidungen bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer ITP. Wir gehen davon aus, dass bei der im Kindesalter ungewöhnlichen Verlaufsform häufig eine sekundäre ITP vorliegt. Eine sorgfältige Abklärung ist für eine rationale Therapie entscheidend. Kinder und Jugendliche mit anhaltend niedrigen



Thrombozyten fühlen sich häufig in Ihrer Lebensqualität eingeschränkt und leiden unter Hämatomen oder chronischen Schleimhautblutungen. Die Nebenwirkungen langfristiger Glukokortikoidtherapie u.a. mit Adipositas und Wachstumsstörungen, sind gut bekannt; langfristige Therapien sollten, wenn möglich vermieden werden. Zu Wirksamkeit und Sicherheit einer länger dauernden Therapie mit TPO-Agonisten liegen für Kinder und Jugendliche keine ausreichenden Daten vor. Deshalb sollten gemäß der Zulassung derzeit nur Patienten behandelt werden, die auf etablierte Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen oder die aufgrund des Nebenwirkungsprofils von einer kombinierten Therapie profitieren können.

Fazit für die Praxis

Die ITP ist der gemeinsame Phänotyp einer Vielzahl zu Grunde liegender Erkrankungen. Der klinische Verlauf ist bei der Mehrheit der Kinder unproblematisch, eine Übertherapie sollte vermieden werden. Für Kinder und Jugendliche mit chronischer ITP und langfristiger Einschränkung der Lebensqualität oder vergleichsweise hohem Blutungsrisiko fehlen derzeit eindeutige Therapieempfehlungen. Die Indikation zur Therapie sollte aber weiterhin streng gestellt werden. Aufgrund der fehlenden Daten zu den Risiken einer Langzeittherapie mit TPO Agonisten empfehlen wir unbedingt ein regelmäßiges Monitoring möglicher Knochenmarkveränderungen. Die Auswahl sollte unbedingt eine mögliche Grunderkrankung berücksichtigen.

Ausblick: Studie zur Diagnostik und Therapie für Kinder und Jugendliche

Um Wirksamkeit und Nebenwirkungen der verschiedenen Behandlungsstrategien systematisch zu untersuchen, ist derzeit eine Beobachtungsstudie zu Diagnostik und Therapie der chronischen ITP für Kinder zwischen 1-18 Jahre in Planung. Die Studie erfolgt im Auftrag der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung. An erster Stelle planen wir die sorgfältige und systematische Diagnostik bei Kindern mit chronischer ITP, um mögliche zu Grunde liegende Erkrankungen nicht zu übersehen und den Therapieerfolg für Patientengruppen spezifisch untersuchen zu können. Wir stehen für klinische Fragen an der Kinderklinik der Charité, Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, gerne zur Verfügung.

Informationen

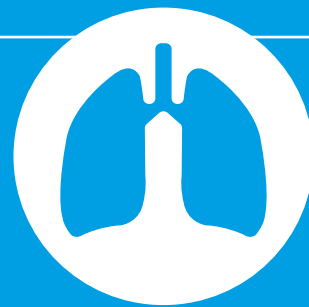
■ Dr. med. Susanne Holzhauer
Fachärztin für Kinderheilkunde,
Anerkennung für den Schwerpunkt
Hämostasiologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
CVK Campus Virchow-Klinikum
Charité Centrum Frauen-, Kinder- &
Jugendmedizin mit Perinatalzentrum
& Humangenetik CC 17
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Onkologie und Hämatologie
Gerinnungszentrum
Campus interne Geländeadresse:
Mittelallee 6A

<https://paedonko.charite.de/patienten>
<http://www.kinderblutkrankheiten.de>

Experteninterview und Vortrag Frau
Dr. med. Susanne Holzhauer unter:
<https://www.onkologie-kongresswissen.de>

■ Novartis Pharma GmbH
Roonstr. 25
D-90429 Nürnberg
www.novartis.de
www.leben-mit-ITP.de





UNERHÖRT!

1-2 JAHRE VERGEHEN IM SCHNITT BIS ZUR DIAGNOSE EINER IPF. SCHADE, DENN DIE PROGNOSE DIESER CHRONISCH PROGREDIENTEN LUNGEN-ERKRANKUNG IST IN DER REGEL UMSO BESSER, JE FRÜHER EINE ZIELGERICHTETE THERAPIE BEGONNEN WIRD.¹ UND ALS FRÜHES DIAGNOSTISCHES MERKMAL ZUR DIAGNOSESTELLUNG IST DAS INSPIRATORISCHE KNISTERRASSELN BEI DER AUSKULTATION ...

UN ÜBER HÖR BAR!

HÖREN SIE DOCH MAL REIN:

www.sounds-of-ipf.de



Ein Service von



**Boehringer
Ingelheim**

**MS
MIT**

BETAPLUS®



Gut betreut

von den BETAPLUS®-Schwestern
und dem Serviceteam

Langjährige Erfahrung

bei der Betreuung von
Betaferon®-Patienten

Therapieunterstützung

mit Infomaterialien und
Injektionshilfen



BETAPLUS®-Serviceteam

Tel.: 0800-2 38 23 37 (gebührenfrei)

E-Mail: serviceteam@betaplus.net

Internet: www.ms-gateway.de

