

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

1. Ausgabe 2019
3,50 Euro



Sepsis

Lebensbedrohliche Infektion



■ Atopische Erkrankungen

| Asthma
| Molekulare Allergiediagnostik



■ Depressionen

| Medikamentöse Behandlungsansätze
| Tiefe Hirnstimulation



■ Therapieoption Immunglobuline

| Entzündliche Polyneuropathien
| Immundefekte

- 3 ■ **Das Schilddrüsenkarzinom – eine gut behandelbare Erkrankung**
PD Dr. med. Joachim Feldkamp
- 6 ■ **Molekulare Allergie-diagnostik**
Prof. Dr. med. Joachim Saloga
- 9 ■ **Asthma – eine chronische Atemwegs-Erkrankung**
Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch
PD Dr. med. Stephanie Korn
- 12 ■ **Morbus Fabry – eine nicht so seltene „seltene Erkrankung“?**
Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Dr. rer. nat. Stina Schiller
- 15 ■ **Entzündliche Polyneuropathie und Diabetes mellitus: Eine diagnostische Herausforderung**
Dr. med. Elke Frombach
Prof. Dr. med. Min-Suk Yoon
- 18 ■ **Angeborene und erworbene Immundefekte**
Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen
Dr. med. Kirsten Wittke
Dr. med. Leif Hanitsch
- 21 ■ **Kunstlinsen-Implantate in der Augenheilkunde**
Prof. Dr. med. G. U. Auffarth
- 24 ■ **Das Hamburger Modell**
PD Dr. med. Markus J. Barten
PD Dr. med. Meike Rybczynski
- 27 ■ **Interventionelle Onkologie Elektrochemotherapie**
PD Dr. med. Attila Kovács
- 30 ■ **Burnout – ein Energiemangel durch mitochondriale Funktionseinschränkungen**
Dr. med. Dirk Wiechert
- 33 ■ **Diagnostik und Therapie depressiver Störungen**
Prof. Dr. med. M. Schmauß
- 36 ■ **Die medizinische Anwendung von Cannabis**
Prof. Dr. med. Michael Kretzschmar
- 39 ■ **Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung der Depression**
Prof. Dr. med. Volker A. Coenen
Prof. Dr. med. Thomas E. Schläpfer
- 42 ■ **Sepsis und septischer Schock**
Prof. Dr. med. Markus A. Weigand
Dr. med. Marc Altvater
- 45 ■ **Benigne Prostatahyperplasie**
Prof. Dr. med. Karl-Dietrich Sievert
Dr. med. Alfons Gunnemann



Liebe Leser,

jährlich versterben in Deutschland rund 70.000 Menschen an einer diagnostizierten Sepsis (umgangssprachlich Blutvergiftung). Somit stellt diese lebensbedrohliche Erkrankung die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar. Die Sepsis ist eine schwere Komplikation von Infektionserkrankungen; der septische Schock ist in diesem Zusammenhang als die schwerste Komplikation zu bewerten. Leider ist zu konstatieren, dass eine Sepsis oftmals weder erkannt noch adäquat behandelt wird.

Mikroorganismen wie Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten verursachen zuerst eine lokale und in der Regel noch gut behandelbare Infektion wie z. B. eine Blasen- oder Lungenentzündung. Jede scheinbar noch so harmlose Infektion kann in einer Sepsis enden. Ist das Immunsystem geschwächt und/oder wird nicht rechtzeitig medikamentös therapiert, gelangen die pathogenen Keime in den Blutkreislauf und breiten sich über Lymphe und Blut ungehindert im gesamten System aus. Der Organismus reagiert mit einer komplexen, schwerwiegenden systemischen Entzündungskaskade.

Diesen häufig bakteriellen Infektionen muss umgehend mit einer gezielten Antibiose und einer intensiv-medizinischen Behandlung begegnet werden. Es besteht die Gefahr, dass die systemische Infektion in einen sogenannten „septischen Schock“ übergeht, der bei Multiorganversagen akute Lebensgefahr für den betroffenen Patienten bedeutet. Irrtümlicherweise werden viele infektiöse Erkrankungen nicht mit einer mikrobiellen Ursache assoziiert – Aufklärung ist dringend erforderlich. Dieses haben sich die Deutsche Sepsis-Gesellschaft und die Deutsche Sepsis Stiftung zur präferierten Aufgabe gemacht.

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

Herausgeber
Verlag für Public Relations und Printmedien
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung
Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit
Dr. med. M. Altvater, Prof. Dr. med. G. U. Auffarth
PD Dr. med. M. J. Barten, Prof. Dr. med. V. A. Coenen
PD Dr. med. J. Feldkamp, Dr. med. E. Frombach
Dr. med. A. Gunnemann, Dr. med. L. Hanitsch
PD Dr. med. S. Korn, PD Dr. med. A. Kovács
Prof. Dr. med. M. Kretzschmar,
Prof. Dr. med. M. Lommatzsch, PD Dr. med. M. Rybczynski
Prof. Dr. med. J. Saloga, Prof. Dr. med. C. Scheibenbogen
Dr. rer. nat. St. Schiller, Prof. Dr. med. Th. Schläpfer
Prof. Dr. med. M. Schmauß, Prof. Dr. med. K.-D. Sievert
Prof. Dr. med. M. A. Weigand, Dr. med. D. Wiechert
Dr. med. K. Wittke, Prof. Dr. med. M.-S. Yoon

Layout
Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn
Elke Brosch, Michael Meermeyer | prepress
forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion | Bildbearbeitung
Elke Brosch, Michael Meermeyer

Webdesign
Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster | Internet Service
Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

Bezug | Verteilung
Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,
christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild
Universitätsklinikum Heidelberg

Copyright
Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf.
Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art
sind – auch lediglich auszugsweise – nur mit
Genehmigung 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
Bildmaterial wird keine Haftung übernommen.



Das Schilddrüsenkarzinom – eine gut behandelbare Erkrankung



Schilddrüsenkarzinome zählen zu den eher seltenen Krebsarten. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Die Prognose für Schilddrüsenkarzinome ist allgemein gut. Die Überlebensrate beim häufigsten Schilddrüsenkarzinom, dem papillären Karzinom, liegt nach 10 Jahren bei über 90%. Erreicht wird das durch eine etablierte Behandlungsstrategie: Chirurgie und anschließende Radiojodtherapie.

Bei Therapieversagen kommen heute Tyrosinkinase-Inhibitoren als medikamentöse Therapieform zum Einsatz. Tyrosinkinase-Inhibitoren sind Wirk- bzw. Hemmstoffe, die verschiedene Enzyme aus der Gruppe der Tyrosinkinasen blockieren. Diese können den Krankheitsfortschritt aufhalten.

Das Schilddrüsenkarzinom gehört zu den selteneren Krebserkrankungen. Im Jahre 2016 erhielten in Deutschland ca. 6600 Patienten die Diagnose „Schilddrüsenkrebs“. Im Vergleich dazu wurde Brustkrebs bei Frauen in etwa 70.000 Fällen diagnostiziert. Allerdings ist in den letzten Jahren die Neuerkrankungsrate in fast allen Industriestaaten deutlich gestiegen. Die überwiegende Anzahl der neu diagnostizierten Tumore waren papilläre Schilddrüsenkarzinome. Bei genauer Betrachtung betrifft dies sogar die Unterform der papillären Mikrokarzinome, die weniger als 1 cm maximalen Durchmesser aufweisen. Der Grund für die häufigere Diagnose des papillären Mikrokarzinoms dürfte die zunehmende Verbreitung von Ultraschalluntersuchungen sein. In Ländern mit einer hohen Dichte an Ultraschallgeräten –bezogen auf die Bevölkerungszahl– wurden mehr Schilddrüsenkarzinome diagnostiziert, als statistisch zu erwarten gewesen wäre. Besonders deutlich wird das am Beispiel Südkorea. In diesem Land wurde ein generelles Screening der Bevölkerung auf Schilddrüsenknoten per Ultraschall eingeführt. Die durch diese allgemeine Screening-Maßnahme ermittelte Rate an Krebserkrankungen war so hoch, dass der Schilddrüsenkrebs an die erste Stelle aller Krebsarten in Südkorea anstieg. Die identifizierten Patienten wurden überwiegend operiert. Als unerwünschte Nebenwirkungen der Operation erlitten tausende Südkoreaner eine Lähmung eines Stimmbandes (Rekurrensparese) oder eine nicht beabsichtigte Schädigung der Nebenschilddrüsen.

Die Nebenschilddrüse produziert das sogenannte Parathormon, das im menschlichen Körper den Kalzium- und Phosphathaushalt reguliert. Das Hormon senkt die Menge an Phosphat und erhöht die Menge an Kalzium im Blut und hat somit eine wichtige Funktion.

Folglich musste bei diesen Patienten nicht nur das Schilddrüsenhormon ersetzt werden, sondern die Betroffenen mussten zusätzlich Calcium- und Vitamin D-Präparate einnehmen, um die eingeschränkte oder aufgehobene Funktion der Nebenschilddrüsen zu ersetzen.

Die Rate an Todesfällen an Schilddrüsenkrebs änderte sich durch das Screening nicht. Da dies als klares Zeichen einer Überdiagnostik verstanden wurde, ist das Screening-Programm auf Schilddrüsenkrebs in Südkorea wieder beendet worden, mit der Folge einer wieder erheblich reduzierten Operationsrate.

Andere Länder mit sehr guten diagnostischen Möglichkeiten beobachteten ebenfalls eine deutliche Diskrepanz zwischen der Rate an beobachteten Schilddrüsenkarzinomen und der Rate der statistisch erwarteten Schilddrüsenkarzinomen. Dazu zählen Länder wie Italien und Frankreich. In Ländern mit geringen diagnostischen Möglichkeiten liegen die Zahlen der tatsächlich diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome deutlich näher bei der Zahl der statistisch erwarteten Karzinome. Als Beispiel kann hier England dienen. In England wird der Ultraschall an der Schilddrüse extrem selten durchgeführt. Woher resultiert jedoch die Diskrepanz



PD Dr. med.
Joachim Feldkamp



zwischen hoher Zahl diagnostizierter Karzinome und gleichbleibender Sterberate an dieser Erkrankung? Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass viele (aber nicht alle) papillären Mikrokarzinome einen sehr gutartigen Verlauf haben. In Autopsie-Studien zeigte sich, dass je nach Land in 10-30% aller Menschen papilläre Mikrokarzinome gefunden werden, ohne dass die Betroffenen im Laufe ihres Lebens erkranken. Durch die Diagnostik werden diese papillären Mikrokarzinome entdeckt und operiert und erklären damit den Anstieg der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms besonders in der westlichen Welt. In den letzten Jahrzehnten ist außerdem eine Verschiebung von den eher aggressiven follikulären Karzinomen zu den gutartigen papillären Karzinomen zu beobachten. Hierzu hat sicherlich die verbesserte Jodversorgung maßgeblich beigetragen, die zur besseren Differenzierung von Tumorzellen geführt haben dürfte.

Einteilung der Schilddrüsenkarzinome

Papilläre Karzinome

Heute machen die papillären Karzinome 80 – 90% aller Schilddrüsenkarzinome aus. Die papillären Karzinome metastasieren im fortgeschrittenen Stadium besonders in die regionären Lymphknotenstationen im Halsbereich und in die Lunge. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom kann in jedem Lebensalter auftreten und auch Kinder betreffen. Risiken für Schilddrüsenkarzinome im Allgemeinen aber auch beim papillären Karzinom sind Vorbestrahlungen im Halsbereich sowie eine Verwandtschaft mit mehreren Personen, die an Schilddrüsenkrebs leiden. Radioaktivität aus der Umwelt (z. B. Tschernobyl-Katastrophe) spielt in Deutschland keine Rolle. In den betroffenen Ländern (z. B. Ukraine) zeigte sich über einen gewissen Zeitraum nach dem Atomunfall jedoch eine erhöhte Rate an Schilddrüsenkrebs – insbesondere bei Kindern.

Follikuläres Karzinom

Das follikuläre Karzinom betrifft vor allem ältere Menschen und weist bei der Diagnose meist einen größeren Durchmesser als die papillären Karzinome auf. Das follikuläre Karzinom metastasiert überwiegend über die Blutbahn. Eine Metastasierung in das Skelettsystem ist dabei nicht selten. Die Prognose für das follikuläre Karzinom ist etwas schlechter als für das papilläre Karzinom, verglichen mit anderen Krebsarten jedoch ebenfalls sehr gut.

Medulläres Karzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom macht einen Anteil von nur etwa 5% der neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome in Deutschland aus. Dieses Karzinom geht nicht von den differenzierten Schilddrüsenzellen aus, die für die Schilddrüsenhormonproduktion verantwortlich sind, sondern von den parafollikulären C-Zellen. Diese produzieren Calcitonin. Calcitonin ist der einzige Tumormarker der Schilddrüse, der ab bestimmten Grenzwerten sehr zuverlässig das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms anzeigt. Ob ein generelles Calcitonin-Screening sinnvoll ist, ist immer noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Unzweifelhaft sollte aber

eine Calcitonin-Bestimmung vor jeder geplanten Schilddrüsenoperation durchgeführt werden, da die Operationsstrategie beim hochgradigen Verdacht auf Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms sich deutlich von einer Schilddrüsenoperation bei gutartigen Knoten unterscheidet. Bei typischen Ultraschallkriterien für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom sollte ebenfalls eine Calcitonin-Bestimmung erfolgen. Solche typischen Ultraschallkriterien sind das Vorhandensein von Mikrokalk, Echoarmut und unscharfer Begrenzung des Knotens. Dazu muss bei Calcitonin-Werten über 500 pg/ml bereits von einem metastasierten Befund (meist sind Lymphknoten betroffen) ausgegangen werden. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kann in etwa 25% der Fälle auch im Rahmen einer vererbten Tumorerkrankung vorkommen, die mehrere Hormondrüsen betrifft. Die sogenannte „multiple endokrine Neoplasie Typ 2“ kann neben dem Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bei einem Teil der Patienten zu einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen (primärer Hyperparathyreoidismus) und zu Phäochromozytomen führen. Phäochromozytome sind Tumore der Nebennieren, die zu einer Überproduktion von Stresshormonen führen können. Wurde bei einem Menschen ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entdeckt, sollte eine Untersuchung der Gene auf eine eventuelle Vererbbarkeit durchgeführt werden. Die Nachsorge muss dann an den Befund angepasst werden – Verwandte sollten vorbeugend untersucht werden.

Anaplastisches Karzinom

Eine sehr seltene Unterform des Schilddrüsenkarzinoms ist das anaplastische Schilddrüsenkarzinom. Es betrifft ganz überwiegend alte und sehr alte Menschen und wird nur in Ausnahmefällen bei jungen Menschen gefunden. Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist ein sehr schnell wachsender Tumor mit einer ausgesprochen schlechten Prognose. Die mittlere Überlebensdauer bei Diagnose dieses Tumors ist mit etwa 6- 9 Monaten angegeben. Neuere Therapiemöglichkeiten wie die Tyrosinkinase-Inhibitoren könnten an der schlechten Prognose allerdings etwas ändern. Hier gibt es erste günstige Studienergebnisse. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms liegt in der Regel bereits ein nicht mehr operationsfähiger Lokalbefund vor. Meist sind bereits auch Fernmetastasen nachweisbar. Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom besteht aus entdifferenzierten Schilddrüsenzellen, die auf keine Radiojodtherapie mehr ansprechen.

Therapie der Schilddrüsenkarzinome

Operation

Primäres Therapieziel ist die Tumorfreiheit und eine möglichst gute Langzeitprognose. Es erfolgt zunächst die stadiengerechte operative Sanierung. Bei einem papillären solitären Mikrokarzinom reicht eine Hemithyreoidektomie (halbseitige Entfernung des betroffenen Schilddrüsenlappens) aus. Bei allen anderen Formen ist die vollständige Schilddrüsenentfernung (Thyreoidektomie) die Therapie der Wahl. Je nach Tumorart und -ausdehnung wird diese ergänzt durch eine Entfernung der zentral im Halsbereich gelegenen bzw. der an der Seite gelegenen Lymphknotenstation. Bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (papilläre und follikuläre Karzinome) schließt sich an die Operation eine Radiojodtherapie an.

Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie hat den Zweck minimal verbliebene mikroskopische Schilddrüsenreste, die der Operateur mit bloßem Auge nicht sehen kann, zu beseitigen. Gleichzeitig können auch nicht entdeckte Lymphknoten oder Fernmetastasen behandelt werden, sofern sie nicht eine gewisse Größe überschreiten. Ziel ist eine möglichst hohe Aufnahme des radioaktiven Jods in die verbliebenen Schilddrüsen- und

Tumorzellen, die eine Schilddrüsendifferenzierung aufweisen. Für die Behandlung ist eine ausreichende Höhe von Thyreoida-stimulierenden Hormon (TSH) notwendig. TSH ist ein Hormon der Hirnanhangsdrüse, welches die Schilddrüsenzellen stimuliert. Dadurch wird die Aufnahme des radioaktiven Jods gesteigert. Es wird ein hoher TSH-Wert angestrebt. Dies kann erreicht werden, wenn der Patient nach Entfernung der Schilddrüse 3-4 Wochen keine Schilddrüsenhormone einnimmt. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass der Patient zumindest in der letzten Zeit vor der Radiojodtherapie deutliche Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion spüren kann. Hierzu zählen Wassereinlagerungen, Müdigkeit, Neigung zum Frieren, langsamer Puls, Verstopfung, Einschränkung des Reaktionsvermögens und depressive Verstimmungen. Eine Alternative zur körpereigenen Unterfunktion ist die Gabe des rekombinant hergestellten Hormons „TSH“. Dazu ist eine an zwei Tagen erfolgende intramuskuläre Injektion dieses Medikamentes notwendig. Damit werden ausreichend hohe TSH-Werte bei euthyreoter Stoffwechsellaage erreicht, so dass eine Radiojodtherapie möglich wird. Hierbei wird eine Kapsel mit radioaktivem Jod verabreicht. Die Substanz wird über die Magenschleimhaut aufgenommen und gelangt so in die Blutbahn. Schilddrüsenzellen sind neben Speicheldrüsenzellen die einzigen Zellen im menschlichen Organismus, die aktiv Jod aufnehmen können. Es gelangt so eine bedeutsame Menge von Jod in die verbliebenen Schilddrüsenrestzellen oder in eventuell vorhandene Metastasen. Das überschüssige Jod wird über den Urin bzw. über den Darm ausgeschieden. Die schädliche Reichweite von radioaktivem Jod beträgt lediglich etwa 0,5 mm. Dies hat zur Folge, dass nahezu ausschließlich die Schilddrüsenzellen, die das radioaktive Jod aufnehmen, geschädigt werden und absterben. Damit ist die Radiojodtherapie eine sehr zielgerichtete Behandlung, die auf sehr schonende Weise sogar Metastasen eliminieren kann. In Deutschland wird die Radiojodtherapie unter stationären Bedingungen durchgeführt, da der anfallende Urin und die Darmausscheidungen in den Krankenhäusern in Abklingbecken aufgefangen werden und erst bei einem Unterschreiten eines gesetzlichen Grenzwertes in die öffentliche Kanalisation geleitet werden dürfen. Im Idealfall ist es durch die Radiojodtherapie zu einer vollständigen Elimination von verbliebenen Schilddrüsenzellen oder Metastasen gekommen, so dass der Patient tumorfrei ist. Dies wird nach drei Monaten durch eine Ganzkörperzintigraphie kontrolliert, bei der eine minimale Spürdosis von radioaktivem Jod gegeben wird, um eventuell verbliebene Schilddrüsenrestzellen oder Metastasen zu identifizieren. Gegebenenfalls können sich dann weitere Radiojodtherapien anschließen.

Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist eine Radiojodtherapie nicht möglich, da die Zielzellen der Schilddrüse kein Radiojod aufnehmen können. Entscheidend ist bei dieser Tumorart also die gute operative Therapie. Wie bei allen bösartigen Schilddrüsentumoren ist es sinnvoll, dass Patienten mit Verdacht auf eine solche Erkrankung in einem spezialisierten Zentrum operiert werden, um eine möglichst optimale Heilung zu erreichen.

Es gelingt bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom je nach Tumorstadium nicht immer eine vollständige Heilung zu erzielen. Die Prognose für die Patienten bleibt aber, auch bei noch nachweisbaren Calcitoninwerten als Hinweis auf noch vorhandenes Tumorgewebe, gut. Sollte das Tumorleiden jedoch Symptome hervorrufen, so stehen heute zwei Medikamente zur Therapie zur Verfügung. Diese in Tablettenform erhältlichen Wirkstoffe gehören zur Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren. Tyrosinkinaseinhibitoren sind in der Lage bestimmte Signalprozesse an Tumorzellen zu unterbrechen und so das Wachstum zu stoppen. Beide erhältlichen Substanzen Vandetanib und Cabozantinib haben gezeigt, dass sie in der Lage sind, den Krankheitsprozess positiv zu beeinflussen.

Entdifferenzierte Schilddrüsenkarzinome

Leider kommt es auch bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (papilläre und follikuläre Karzinome) sehr selten zu der Situation, dass sich die Tumorzellen entdifferenzieren. Sie verlieren also ihre Eigenschaft, Jod aufzunehmen. Dadurch besteht auch nicht mehr die Möglichkeit einer Radiojodtherapie, um Metastasen zu behandeln. Aber auch in dieser Situation stehen heute Tyrosinkinaseinhibitoren (Lenvatinib u. Sorafenib) als Tablette zur täglichen Einnahme bei symptomatischen Patienten zur Verfügung. In der Regel stellt sich dabei der Therapieerfolg relativ schnell ein und es kann in einigen Fällen sogar zur vollständigen Metastasen-Rückbildung kommen. Diese neuen oralen Therapieformen sind vielversprechend und möglicherweise werden weitere Substanzen in der Zukunft zur Verfügung stehen.

Sollten alle dieser beschriebenen Therapieformen versagen, so bleibt als letzte Möglichkeit eine Chemotherapie, die allerdings bei Schilddrüsenkarzinomen meist nicht gut anschlägt. Erfreulicherweise tritt diese Situation nur extrem selten auf.

Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

Da das entdifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinom meist in sehr fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird und die Patienten oft sehr alt sind, ist es in der Regel sinnvoll, sich auf eine symptomatische Behandlung zu beschränken. Eine Bestrahlung der Halsregion kann zu einer Einschränkung des Tumorwachstums führen und die Lebensqualität der Patienten verbessern. Eine Heilung gelingt hierdurch allerdings in der Regel nicht. Neue Studienergebnisse mit Tyrosinkinaseinhibitoren (Lenvatinib) sind auch in diesem Zusammenhang sehr vielversprechend.

Fazit

Zusammenfassend ist das Schilddrüsenkarzinom ein seltener Tumor, der sehr gut behandelt werden kann. Die Prognose für Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen ist in der Regel sehr viel besser als bei Patienten mit anderen Krebserkrankungen.

Fotos (2): Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Informationen

■ **Privatdozent Dr. med. Joachim Feldkamp**
Chefarzt Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Endokrinologie, Diabetologie,
Infektiologie
1. Vorsitzender im Beirat
„Forum Schilddrüse e.V.“
Klinikum Bielefeld Mitte
Teutoburger Straße 50
D-33604 Bielefeld
www.klinikumbielefeld.de



■ **Forum Schilddrüse e.V.**
Potsdamer Straße 8
D-10785 Berlin
Telefon: (069) 63 80 37 27
www.forum-schilddruese.de

■ **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Medizinischer Infoservice „Rare Diseases/Endocrinology“
Siemensstr. 5 b
63263 Neu-Isenburg
T: +49 (0)6102 3674-0 Zentrale
www.sanofi.de



Allergologie

Molekulare Allergie-diagnostik

„Eine Allergie ist eine überschießende Reaktion des Immunsystems gegenüber bestimmten körperfremden Substanzen aus der Umwelt. „Überschießend“ heißt die Reaktion, weil das körpereigene Immunsystem auf Fremdstoffe (z. B. Pollen) überreagiert, die anders als Krankheitskeime eigentlich

keine Gefahr für die Gesundheit darstellen. (...) Allergische Reaktionen sind in ihrer Ausprägung und Intensität sehr unterschiedlich. Die Beschwerden reichen von laufender oder verstopfter Nase, entzündeten Schleim- und Bindehäuten, tränenden Augen über Juckreiz, Hautausschlag, Ekzemen bis hin zu Magen-Darm- sowie Atembeschwerden. Die Extrem-Variante ist der Allergische Schock (Anaphylaxie), bei dem es bis zum Kreislaufzusammenbruch und Herzstillstand kommen kann.“ (Quelle www.DAAB.de)

Klassisches Stufenschema der Allergiediagnostik

Zur Ermittlung auf welche Allergene (allergieauslösende Stoffe) ein Patient mit Anaphylaxie (z. B. Kreislaufkollaps auf Insektenstiche oder Medikamente), Nahrungsmittelallergie, allergischem Asthma bronchiale (anfallsweiser Atemnot) oder allergischer Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen) und auch Neurodermitis und Nesselsucht oder Angioödem (starke Schwellungen, bevorzugt im Gesicht) allergisch reagiert, ist eine exakte Erhebung der Krankengeschichte (Anamnese) notwendig – mit Erfassung möglicher Auslöser von Symptomen – gefolgt von gezielter, aber auch ausreichend umfassender Allergietestung an Haut und/oder im Blut.

Zum Beweis der tatsächlichen klinischen Relevanz können gegebenenfalls zusätzlich Karenz- und Provokationstests nötig sein, wenn die Korrelation von Anamnese und Testergebnissen nicht eindeutig ist.

Bei den oben genannten allergischen Erkrankungen liegen allergische Reaktionen vom Soforttyp zugrunde, die durch IgE-Antikörper (Immunglobulin E) gegen die jeweiligen Allergene vermittelt werden. Diese Antikörper befinden sich auf speziellen Rezeptoren der Mastzellen, die bei Kreuzvernetzung die Freisetzung von Entzündungsbotenstoffen wie Histamin aus diesen Zellen initiieren, die die allergischen Symptome (wie Kreislaufschock, Atemnot) durch Verengung der Bronchien und Schleimbildung, Nasenlaufen und/oder Anschwellen der Nase, Quaddeln und Schwellungen sowie Hautrötung und Juckreiz vermitteln. Zur Diagnostik wird die Auslösung einer Quaddel mit umgebender Rötung als Anzeichen einer positiven Reaktion auch beim Hauttest in Form des Prick- oder Intrakutantests genutzt, wobei kleinste Allergenmengen in die Haut eingebracht werden.

Zusätzlich oder anstelle des Hauttests ist oftmals ein Bluttest erforderlich, insbesondere wenn die zu testende Person sich nicht ausreichend kooperativ zeigt (kleine Kinder, Personen mit mangelnder Einsicht in den Ablauf der Testung oder Unfähigkeit still zu halten), die Haut in den geeigneten Testarealen nicht erscheinungsfrei ist oder Krankheitserreger aufweist, die Hautreaktivität nicht normal ist (z. B. bei Einnahme hautreaktionsunterdrückender Medikamente wie

Antihistaminika oder bei Urticaria factitia mit Quaddelbildungen auf mechanische Reize). Zur Erkennung der normalen Hautreaktionsfähigkeit sind daher bei den Hauttests immer eine Positiv- und eine Negativkontrolle angezeigt. Bei hochgradig sensibilisierten Patienten kann selbst die Exposition gegenüber geringen Allergenmengen wie beim Hauttest zu allergischen Reaktionen führen, so dass der Bluttest die sicherste Form der Allergiediagnostik darstellt.

Allergietests im Blut – IgE-Diagnostik, Allergennomenklatur

Zur Diagnostik allergischer Krankheiten vom Soforttyp werden im Blut in erster Linie allergenspezifische IgE-Antikörper bestimmt. Dafür stehen diverse Testsysteme unterschiedlicher Qualität zur Verfügung.

Technisch wird die spezifische IgE-Bestimmung meistens so durchgeführt, dass Allergenmischungen oder Einzelkomponenten an eine feste Phase gebunden sind und mit dem Patientenserum überschichtet werden, so dass die spezifischen Antikörper aus dem Serum binden können. Unspezifische Antikörper werden durch einen Waschvorgang entfernt. Die gebundenen IgE-Antikörper werden dann durch markierte Anti-IgE-Sekundärantikörper erkannt. Früher waren diese Sekundärantikörper radioaktiv markiert, weshalb der Test RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) hieß – ein Ausdruck der manchmal noch verwendet wird, auch wenn die Sekundärantikörper heute meistens enzymgekoppelt sind und durch Zugabe eines Enzymsubstrats Fluoreszenzaktivität entsteht, die gemessen wird (FEIA, Fluorescence-Enzyme-Immuno-Assay).

Typischerweise wird auch das Gesamt-IgE bestimmt, um die Mengen an nachweisbarem spezifischem IgE besser einschätzen zu können und um zu erkennen, dass bei sehr niedrigem Gesamt-IgE auch niedrige spezifische IgE-Werte eine klinische Relevanz haben können und bei sehr hohem Gesamt-IgE die niedrigen spezifischen IgE-Werte im Hinblick auf ihre Aussagekraft zurückhaltender zu interpretieren sind.

Weiterhin werden zum Screening oft Mischungen von Allergenen (z. B. Mischung häufiger Nahrungsmittelallergene, Mischung häufiger

Aeroallergene) verwendet, was weniger aussagekräftig sein kann. Aber auch bei der Bestimmung von spezifischem IgE gegen eine einzige Allergenquelle (wie z. B. Birke), handelt es sich bei den verwendeten Allergenpräparationen, an die die IgE-Antikörper binden, um Mischungen von allen Molekülen der jeweiligen Quelle, von denen mehrere bedeutsame Allergene sein können. Solche Allergenextrakte werden in der Regel aus den natürlichen Quellen (z. B. Birkenpollen) hergestellt. Weiterhin kann auch noch spezifisches IgE gegen Einzelallergene aus solchen Quellen (bei Birke z. B. das Hauptallergen Bet v 1) bestimmt werden, was als Komponentendiagnostik (component-resolved diagnostic) oder molekulare Allergiediagnostik bezeichnet wird. Diese Einzelkomponenten können entweder aus den natürlichen Quellen aufgereinigt werden (nBet v 1) oder rekombinant aus der klonierten DNA (rBet v 1) der jeweiligen Allergene hergestellt werden. Bei der Bezeichnung der Einzelallergene kann deshalb ein n für natürlich oder ein r für rekombinant vorangestellt werden. Der eigentliche Allergenname verwendet dann den meistens auf drei Buchstaben abgekürzten wissenschaftlichen lateinischen Gattungsnamen der jeweiligen Pflanze oder Tierart (bei Birke „Betula“), gefolgt von dem abgekürzten Spezies-Namen (bei der Warzenbirke „verrucosa“). Die einzelnen Allergene, die von der jeweiligen Allergenquelle identifiziert wurden, werden dann durchnummeriert, häufig in der Reihenfolge ihrer Entdeckung, nicht hinweisend auf ihre Bedeutung als Hauptallergen und leider auch nicht passend zu ähnlichen Allergenen in anderen Quellen. Bei rekombinanten Allergenen wird häufig nicht nur eine Ziffer verwendet, sondern hinter dem Punkt folgen weitere Zahlen, da mehrere, geringfügig unterschiedliche Allergene bekannt sind, sogenannte Isoallergene.

Vor- und Nachteile von Einzelallergenen

Unterrepräsentation nicht wasserlöslicher Allergene in Extrakten

Die Verwendung von Einzelallergenen ermöglicht eine präzisere Diagnostik mit verbesserter Aussagekraft, wie weiter unten ausgeführt. Allerdings werden bei der ausschließlichen Verwendung von Einzelallergenen Sensibilisierungen gegen nicht getestete Komponenten im Gesamtextrakt nicht erkannt. Deshalb sollten Allergenkomponenten idealerweise zusätzlich zu den Gesamtextrakten getestet werden. Aber auch die sogenannten Gesamtextrakte enthalten nicht unbedingt alle relevanten Allergene. Es können insbesondere schlecht wasserlösliche Allergene fehlen, da die Extraktion aus den natürlichen Quellen meistens in wässriger Lösung erfolgt.

Beispiele für die Verbesserung der Allergiediagnostik durch Einzelallergene

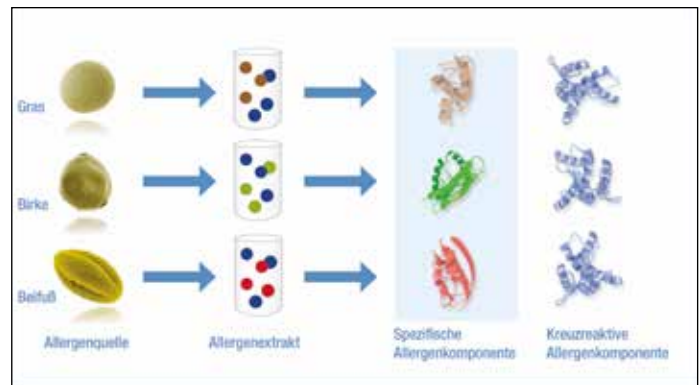
Hühnerei

Eine Sensibilisierung gegen Gal d 1 (Ovomucoid) weist auf eine schwerere Eiallergie hin – mit Reaktionen auch auf durchgehitze Eier/Eiergerichte sowie vor allem bei hohen Werten auf eine bestehende Eiallergie auch über das Kleinkindalter hinaus. Eine Sensibilisierung nur gegen Gal d 2, dem hitzelablen Hauptallergen des Eis, erlaubt eher den Verzehr gut durchgehitze Eiprodukte.

Tri a 19 (ω 5-Gliadin aus dem Weizen) und Gly m 4 (PR-10 Protein aus Soja)

Bei der sogenannten anstrengungsinduzierten Anaphylaxie kommt es nur in Verbindung mit körperlicher Anstrengung oder anderen Begleitfaktoren zum anaphylaktischen Schock oder zu allergischen

Gesamtallergenextrakt versus Einzelkomponenten



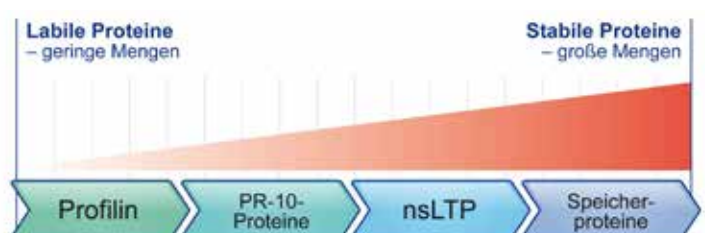
Reaktionen wie Nesselausschlag. Die häufigste Form dieser Erkrankung ist an den vorausgehenden Verzehr von Weizenprodukten gekoppelt (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis). Früher konnte die Diagnose oft nicht gestellt werden, da die reguläre Allergiediagnostik oft negativ verlief, auch wenn Weizen getestet wurde. Denn im normalen, wässrigen Weizenextrakt sind die für dieses Krankheitsbild relevanten Allergene, meistens Weizengliadine, speziell ω 5-Gliadin, nicht ausreichend vorhanden. Erst die IgE-Bestimmung gegen Tri a 19 ermöglicht eine zuverlässige Diagnostik und damit Beratung der Patienten, die dann in der Lage sind, drohende gefährliche Anaphylaxien zu vermeiden.

Auch Gly m 4 ist im regulären, wasserlöslichen Sojaextrakt nicht ausreichend repräsentiert, ist aber ein wichtiges Allergen, vor allem für Birkenpollenallergiker wegen seiner Kreuzreaktivität zum Hauptallergen der Birke, Bet v 1. Erst die Verwendung von Gly m 4 ermöglicht eine zielführende Diagnostik, so dass die entsprechenden Allergiker Soja in nativer Form wie in Sojadrinks meiden können und damit nicht mehr ihren teilweise erheblichen allergischen Reaktionen ausgesetzt sind.

Bet v 1-homologe Allergene (PR-10 Proteine) versus Lipidtransferproteine (LTP)

Birkenpollenallergiker weisen auf etliche rohe Kern- und Steinobstsorten und Nüsse Juckreiz und Schwellungsreaktionen im Mundraum auf. Dies wird als Orales Allergie-Syndrom bezeichnet, das manchmal auch schwerwiegender ausfallen kann wie insbesondere für Gly m 4 beschrieben. Dies beruht auf der Kreuzreaktivität des Hauptallergens der Birke, Bet v 1, mit homologen PR-10 Proteinen (pathogen-resistance-Proteinen, die für Abwehrreaktionen der jeweiligen Pflanze wichtig sind): im Pfirsich Pru p 1, in der Haselnuss Cor a 1. Sensibilisierungen gegen Lipidtransferproteine hingegen können auch zu systemischen allergischen Reaktionen führen: im Pfirsich Pru p 3, in der Haselnuss Cor a 8. PR-10 Proteine werden durch Erhitzen zerstört, LTP hingegen sind hitzestabiler. Deshalb erlauben Sensibilisierungen gegen LTP auch nach Erhitzen nicht den Verzehr der entsprechenden

Risikoprofil verschiedener Allergenfamilien





Prof. Dr. med. Joachim Saloga

Nahrungsmittel. Die Differenzierung einer PR-10-abhängigen versus einer LTP-abhängigen Sensibilisierung kann daher für die Beratung des Patienten wertvoll sein. Eine Diagnostik mit dem Gesamtextrakt auf das jeweilige Nahrungsmittel erlaubt diese Differenzierung nicht.

Die Erdnusskomponenten als Beispiel für die verbesserte Einschätzung der Gefährlichkeit der Allergene: von Profilin über PR-10 und LTP hin zu Speicherproteinen

In der Regel weisen Profiline, eine weitere Allergenfamilie, eine sehr starke Kreuzreaktivität auf, bedingen aber selten ausgeprägtere allergische Reaktionen. PR-10 Proteine sind hitzelabil und verursachen hauptsächlich Reaktionen im Mundraum, da sie im sauren Magenmilieu bereits stark degradiert werden. LTP sind hitzestabil und führen typischerweise zu systemischen Reaktionen, Speicherproteine ebenso, mit Neigung noch schwerere Reaktionen hervorzurufen. Daher sieht das Risikoprofil für schwere allergische Reaktionen bei Sensibilisierung gegen Erdnusskomponenten folgendermaßen aus: Ara h 5 Profilin – gering, Ara h 8 PR-10 Protein – mäßig, Ara h 9 LTP – hoch, Ara h 1, 2, 3 und 6 Speicherproteine – besonders hoch. Im Einzelfall können jedoch auch geringer risikobehaftete Komponenten schwere Reaktionen auslösen. Aus der Erdnuss wurden inzwischen mehr als 15 verschiedene Einzelallergene identifiziert und vor allem die nicht wasserlöslichen Allergene sind noch immer unzureichend erforscht.

Alpha-Gal (Galactose-alpha-1,3-Galactose)

IgE-Antikörper gegen Zuckerseitenketten von Proteinen spielen häufig keine relevante Rolle bei der Vermittlung allergischer Reaktionen, sondern können eher die Labordiagnostik stören (siehe unten). Antikörper gegen Alpha-Gal sind jedoch hinweisend auf eine oft verzögert auftretende allergische Reaktion auf „rotes“ Fleisch und Innereien von Rind, Schwein, Lamm, aber nicht Geflügel oder Fisch; bei diesen beiden Nahrungsmitteln kommt die Zuckerseitenkette nicht vor. Die entsprechenden Fleischextrakte sind dabei oft nur schwach positiv oder sogar negativ, so dass erst durch die Alpha-Gal-Diagnostik die Diagnose dieser speziellen Allergie gegen „rotes“ Fleisch und Innereien der genannten Tierarten gestellt werden kann und somit der Patient entsprechend beraten werden kann. Durch die verzögerte Reaktion und Mitauslösung durch Begleitfaktoren war es bisher schwierig, die Allergie zu erkennen.

Verbesserung der Differenzierung von Sensibilisierungen gegen Bienen- versus Wespengift

Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen nach Bienen- oder Wespengift weisen häufiger IgE ge-

gen beide Gesamtextrakte auf, so dass eine Differenzierung, welches Insekt die Allergie auslöst, schwierig ist. Eine Hyposensibilisierung ist bei Insektengift-Allergie sinnvoll. Die Verwendung von Giftkomponenten zur Diagnostik, die zwischen beiden Insektenarten nicht kreuzreaktiv sind, ist dabei hilfreich zur Auswahl des richtigen Gifts für die Therapie. Weiterhin beruht der IgE-Antikörpernachweis gegen beide Giftarten nicht selten auf Antikörpern gegen Kohlenhydratseitenketten, die beiden Giften gemeinsam, aber für die Auslösung von allergischen Reaktionen nicht von Bedeutung sind. Rekombinant hergestellte Allergenkomponenten aus dem Insektengift, die keine oder veränderte Zuckerseitenketten aufweisen, ermöglichen damit eine klarere Feststellung der Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift. So kann der richtige Therapieextrakt für die Hyposensibilisierung ausgewählt werden.

Verbesserung der Indikationsstellung für die Hyposensibilisierung gegen Pollen

Auch bei der Entscheidung ob eine Hyposensibilisierung gegen Pollen durchgeführt wird, kann die Komponentendiagnostik sehr hilfreich sein. So gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Patienten, die gegen die Hauptallergene aus den jeweiligen Pollen allergisch sind, besser auf diese Therapieform ansprechen, da diese Allergene auch in den Allergenextrakten enthalten sind, die für die Hyposensibilisierung verwendet werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Komponentendiagnostik inzwischen ein in vielen Bereichen der Allergologie unverzichtbarer Teil der Allergiediagnostik geworden ist, ohne die Diagnosen verpasst, Beratungen schlechter durchgeführt und Therapien weniger gezielt angeboten werden können. Noch kann die Komponentendiagnostik die Diagnostik mit Gesamtextrakten nicht vollständig ersetzen, sondern sollte zusätzlich durchgeführt werden. In Zukunft könnten immer umfassendere Komponententests das Allergenspektrum abdecken, eventuell die konventionelle Diagnostik ersetzen und auch das bisher übliche stufenweise diagnostische Vorgehen verändern, z. B. durch den Einsatz von umfangreichen Fixkombinationen von Allergenkomponenten, die nur wenig Untersuchungsmaterial erfordern (Multiplextests).

Informationen

■ **Universitätsmedizin Mainz**
Hautklinik und Poliklinik
Allergieambulanz
Leitung Prof. Dr. med. Joachim Saloga
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
Tel.: 0613117-2928
www.hautklinik-mainz.de

■ **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie**
(DGAKI) e. V.
Geschäftsstelle
Robert-Koch-Platz 7
10115 Berlin-Mitte
Telefon: 030-28047100
www.dgaki.de

■ **Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.**
An der Eickesmühle 15-19
41238 Mönchengladbach
Fon 02166-6478820
www.daab.de

■ **Thermo Fisher Scientific**
Thermo Fisher Diagnostics GmbH
Phadia GmbH
Munzinger Straße 7 | 79111 Freiburg
Telefon +49 761 47805-0
www.thermoscientific.com/phadia/de
www.allergyinsider.com

Asthma – eine chronische Atemwegs-Erkrankung



Asthma ist die häufigste chronische Atemwegs-Erkrankung weltweit. In Deutschland leiden 5–10% der Gesamtbevölkerung an dieser Erkrankung.

Im Wesentlichen lassen sich 3 Asthma-Formen unterscheiden: Manche Kinder entwickeln ein Asthma oder asthma-ähnliche Beschwerden in der Kindheit; in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter verschwinden diese Beschwerden jedoch wieder dauerhaft.

Andere Kinder oder Jugendliche entwickeln ein Asthma, welches dann bis in das Erwachsenenalter (oft bis ins hohe Alter) andauert („Early-onset Asthma“). Dieses Asthma ist sehr oft mit Allergien assoziiert und mit anderen typischen Erkrankungen des „atopischen Formenkreises“, wie einer allergischen Rhinitis oder einer Neurodermitis.

Manche Menschen bekommen ein Asthma jedoch erst im Erwachsenenalter, oft weit nach dem 18. Lebensjahr („Late-onset asthma“). Dieses Asthma ist häufig nicht mit Allergien vergesellschaftet, dafür kommt es jedoch oft begleitend zu Beschwerden im Bereich der oberen Atemwege (chronische Rhinosinusitis, Nasenpolypen).

Bezüglich der Symptomatik ist Asthma sehr vielfältig. Zum einen ist das Spektrum der Beschwerden weit: Es kann zu Husten, Luftnot oder Brustenge-Gefühlen in den unterschiedlichsten Ausprägungen oder Kombinationen kommen. Zum anderen können die Beschwerden oft sehr wechselnd sein: Beschwerdefreie Phasen können sich (z. B. im Rahmen von Allergen-Expositionen, Stress, körper-

lichen Belastungen, Wetterumschwüngen) mit beschwerdereichen Phasen abwechseln.

Der jeweilige Schweregrad von Asthma wird anhand des Therapie-Ansprechens definiert und kann daher folglich nicht bei Erstdiagnose festgestellt werden. Patienten, welche unter Therapiestufe 1 oder 2 gut kontrolliert werden können, werden als leichtgradig eingestuft, Patienten, welche unter Therapiestufe 3 oder 4 gut kontrolliert werden können, werden als mittelgradig, und Patienten, welche nur unter Therapiestufe 5 gut kontrolliert werden können oder trotz dieser Therapiestufe nicht gut kontrolliert werden können, als schwergradig bezeichnet. Bei einigen Patienten kommt es trotz maximaler inhalativer Therapie zu dauerhaften und schweren Symptomen, die den Alltag sehr einschränken. Diese Patienten leiden an einem schweren Asthma und sollten idealerweise im deutschen Register „Schweres Asthma“ (German Asthma Net e.V., www.german-asthma-net.de) erfasst werden, damit das Wissen und die Behandlungsmöglichkeiten verbessert werden können.

Therapieoptionen

National und international beschäftigen sich verschiedene Organisationen mit Asthma und veröffentlichen regelmäßig Leitlinien zur Diagnostik und



Prof. Dr. med.
Marek Lommatzsch



Priv.-Doz. Dr. med.
Stephanie Korn

In den letzten 4 Wochen:

- | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Asthma-Symptome mehr als zweimal pro Woche tagsüber? | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma? | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Nutzung des Notfalldosieraerosols mehr als zweimal pro Woche? | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Irgendeine Aktivitätseinschränkung durch das Asthma? | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |

Gut kontrolliert	Teils kontrolliert	Unkontrolliert
4x Nein	1–2x Ja	3–4x Ja

Messung der Asthma-Kontrolle gemäß GINA:
www.gin-asthma.com

Medikamentöses Stufenschema NVL-Asthma- Erwachsene

Abb. 1:

ICS: Inhalatives Kortikosteroid

LTRA: Leukotrienantagonist
(Montelukast)

LAMA: Langwirksames
Anticholinergikum; bis dato ist nur
Tiotropium via Respimat zugelassen

LABA: Inhalatives, lang wirksames
Beta-2-Sympathomimetikum

OCS: Orales Kortikosteroid

SABA: Inhalatives, rasch wirkendes
Beta-2-Sympathomimetikum

Medikamentöses Stufenschema NVL-Asthma- Erwachsene					
Langzeittherapie					Stufe 5
				Stufe 4	- ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA
			Stufe 3	- ICS mittel- bis hochdosierte + LABA (bevorzugt) oder - ICS mittel- bis hochdosierte + LABA + LAMA	- Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und - Anti-IgE- oder Anti-IL-5(-R)-Antikörper
		Stufe 2	- ICS niedrigdosierte + LABA (bevorzugt) oder - ICS mitteldosierte		
	Stufe 1	- ICS niedrigdosierte			
Alternativen in begründeten Fällen:					
	- ICS niedrigdosierte	- LTRA	- ICS niedrigdosierte + LAMA oder - ICS niedrigdosierte + LTRA	- ICS mittel- bis hochdosierte + LABA + LTRA oder - ICS mittel- bis hochdosierte + LAMA	- OCS (zusätzlich oder alternativ)
Bedarfstherapie	- SABA		- SABA oder - Fixkombination von ICS und Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten					
Allergenimmuntherapie (bei gegebener Indikation)					

Therapie. Die internationalen Leitlinien zum Asthma werden von der Global Initiative for Asthma (GINA) aktualisiert (www.ginasthma.com). Die deutsche Asthma-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) wurde 2017 neu aufgelegt. Im September 2018 wurde die neue deutsche Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) veröffentlicht, welche sich im Wesentlichen an der neuen deutschen Asthma-Leitlinie orientiert. Diese Neuauflagen der Leitlinien waren dringend notwendig, da sich in den letzten Jahren insbesondere bei der Asthma-Therapie viele Neuerungen ergeben haben.

Die Asthma-Therapie besteht zum einen aus der medikamentösen Behandlung, die insbesondere die chronische Entzündung und die Verengung der Atemwege beheben soll, zum anderen aus unterstützenden, nicht-medikamentösen Maßnahmen wie z.B. Asthma-Schulungen, körperlichem Training, Tabakentwöhnung, Gewichtsreduktion und Atemtherapie. Ziel der Behandlung ist eine gute Asthma-Kontrolle; diese wird typischerweise anhand von vier Punkten erfragt (Beschwerden tagsüber, Beschwerden nachts, Gebrauch des Notfallsprays, Ausmaß der Alltagseinschränkung), kann aber auch z.B. mit dem sogenannten Asthma Control Test (ACT) erfasst werden. Ziel der Therapie ist nicht nur die Maximierung der Asthma-Kontrolle, sondern auch eine Minimierung von Therapie-Nebenwirkungen und eine Verhinderung von Exazerbationen.

Inhalative Therapie

In der aktuellen Versorgungsleitlinie Asthma wird ein Therapie-Schema in 5 Stufen für Erwachsene empfohlen (Abb. 1). Für Kinder und Jugendliche wird ein 6-Stufenschema vorgeschlagen. Basis der Asthma-Dauertherapie sind inhalative Glukokortikosteroide (ICS), welche ab Stufe 2 zum Einsatz kommen, wenn eine reine Bedarfstherapie mit

kurzwirksamen Bronchodilatoren (Stufe 1) nicht ausreicht (z.B. wenn mehr als zweimal pro Woche Beschwerden auftreten und das Bedarfspray eingesetzt werden muss). Falls diese Therapie nicht genug Wirkung zeigt, wird ab Stufe 3 eine Fix-Kombinationstherapie aus einem ICS und einem langwirksamen Betamimetikum (LABA) empfohlen. Eine Monotherapie mit einer LABA kann zu einer Zunahme der Überempfindlichkeit der Atemwege bei Asthma führen, daher darf eine Monotherapie nicht durchgeführt werden. Eine Fix-Kombinationstherapie aus einem ICS und einem LABA ist hingegen sicher und effektiv und wird daher ab Stufe 3 empfohlen. Bei ICS/LABA-Kombinationen mit Formoterol als LABA kann diese Therapie auch als zusätzliche Bedarfstherapie eingesetzt werden (so genanntes SMART-Konzept: Single inhaler Maintenance And Reliever Therapy). Der alleinige bedarfsweise Einsatz von ICS/Formoterol-Fixkombinationen bei Patienten mit leichten Asthma ist zwar einer ICS-Dauertherapie leicht unterlegen, kann aber bei Patienten, die eine ICS-Dauertherapie nicht vertragen oder ablehnen, in Einzelfällen erwogen werden. In Stufe 4 wird die Steigerung der ICS/LABA-Therapie auf eine Hochdosis, spätestens in Stufe 5 auf eine Höchstdosis empfohlen.

Eine inhalative Behandlung mit Anticholinergika (LAMA) ist ein logisches Therapie-Prinzip bei Asthma, da der Atemweg des Menschen primär durch den Parasympathikus verengt wird. Im Gegensatz zur COPD ist bislang nur ein langwirksames Anticholinergikum für Asthma zugelassen (und dies nur über den Inhalator Respimat): Tiotropium. Bislang war Tiotropium nur für Erwachsene mit Asthma zugelassen; seit 2018 auch für Kinder ab dem 6. Lebensjahr. Eine Tiotropium-Therapie wird ab Stufe 4 empfohlen, falls es unter einer ICS/LABA-Fixkombinationstherapie zu keiner ausreichenden Asthma-Kontrolle bzw. zu einer Exazerbation kommt. In Einzelfällen kann Tiotropium auch in Stufe 3 eingesetzt werden – als Kombinationspartner zum ICS, falls eine LABA-Therapie nicht vertragen wird. In

den Leitlinien wird klar benannt, dass vor einer zusätzlichen Therapie z. B. mit Biologika oder Prednisolon in Stufe 5 eine inhalative Dreifach-Therapie (ICS in Höchstdosis plus LABA plus Tiotropium) zum Erreichen einer guten Asthma-Kontrolle zumindest versuchsweise zum Einsatz kommen sollte.

Bei der inhalativen Therapie ist immer zu beachten, dass nicht nur das geeignete Medikament, sondern auch die korrekte Inhalationstechnik für den Therapie-Erfolg entscheidend ist. Patienten müssen daher unabdingbar in der korrekten Nutzung der Inhalatoren unterwiesen werden. Die Deutsche Atemwegsliga hat daher auf ihrer Internetseite (www.atemwegsliga.de) für jeden Inhalator einen kostenlosen Erklärungsfilm hinterlegt, der sowohl Ärzten als auch Patienten jederzeit die Möglichkeit gibt, sich über die genaue Funktionsweise der Inhalatoren zu informieren.

Allergen-Immuntherapie (AIT)

Die Allergen-Immuntherapie (AIT, auch Hyposensibilisierung genannt), entweder als subkutane (SCIT) oder sublinguale Immuntherapie (SLIT) verabreicht, führt zu einer veränderten Immunantwort auf Allergene und in dessen Folge zur nachhaltigen Reduktion allergischer Reaktionen. Bezüglich Asthma ist die AIT sowohl für die Prävention (Vermeidung einer Asthma-Entstehung bei Patienten mit allergischer Rhinitis) als auch für die Therapie (Verminderung von Asthma-Symptomen und Verhinderung von Exazerbationen) von großer Bedeutung. Zwei pädiatrische Studien (PAT-Studie und GAP-Studie) haben Hinweise auf eine Prävention einer Asthma-Entstehung durch eine AIT bei Kindern mit allergischer Rhinitis erbracht. Daher sollte bei Vorliegen einer allergischen Rhinitis immer an eine AIT zur Vermeidung einer späteren Asthma-Entstehung gedacht werden. Die MITRA-Studie zeigte erstmals eine Reduktion von Asthma-Exazerbationen durch eine AIT bei Patienten mit bereits bestehendem Asthma und Hausstaubmilbenallergie. Die AIT wird entsprechend deutscher Leitlinien zur Therapie von Patienten mit allergischem Asthma und klarem Bezug zwischen Allergenexposition und Asthma-Symptomen empfohlen, sofern die FEV1 > 70% vom Soll beträgt, und kein unkontrolliertes Asthma vorliegt.

Biologika

Bei Patienten, bei denen unter einer maximalen inhalativen Therapie keine ausreichende Asthma-Kontrolle erreicht werden kann, spielt oft eine schwer kontrollierbare Entzündung in den Atemwegen eine Rolle. Diese kann sowohl mit Kortison-Präparaten (wie Prednisolon) als auch mit spezifischen Antikörpern, die gezielt in den Entzündungsprozess eingreifen (sogenannten Biologika) behandelt werden. Da eine Prednisolon-Dauertherapie aber im Gegensatz zu den Biologika mit schweren Nebenwirkungen verbunden ist, wird in den aktuellen Leitlinien eine klare Therapie-Präferenz in Stufe

5 ausgesprochen: Biologika sind Mittel der 1. Wahl, wohingegen der Einsatz einer Prednisolon-Dauertherapie (welche bis vor Kurzen noch als hinnehmbar galt) nicht nur als Mittel der 2. Wahl beschrieben wird, sondern die Behandlung auch begründet werden muss. Prednisolon darf daher nicht mehr als Dauertherapie bei Asthma bedenkenlos eingesetzt werden. Aktuell sind in Deutschland 4 Biologika für die Therapie des schweren Asthmas bei Erwachsenen zugelassen: Der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab für Patienten mit schwerem, allergischem Asthma und die Anti-Interleukin-5-(Rezeptor)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab für Patienten mit schwerem, eosinophilem Asthma. Für Kinder ab 6 Jahren war bislang nur Omalizumab zugelassen, seit September 2018 ist nun auch Mepolizumab für Kinder ab 6 Jahren zugelassen. Im Jahr 2019 wird die Zulassung des Anti-IL-4/13-Antikörpers Dupilumab für schweres Asthma erwartet, welcher bereits seit 2017 für die Behandlung der Neurodermitis zugelassen ist. Biologika sind nicht nur deutlich nebenwirkungsärmer als Prednisolon, sondern häufig bei schwerem Asthma auch deutlich wirksamer. Patienten, die potentielle Kandidaten für eine Biologika-Therapie sind (z. B. weil es unter der inhalativen Therapie wiederholt zu Exazerbationen und Prednisolonstößen gekommen ist), sollten in einem in der Biologika-Therapie erfahrenen Zentrum vorgestellt werden, da die genaue Auswahl des richtigen Biologikums einer besonderen Erfahrung bedarf. Darüber hinaus sind die Biologika sehr teuer, so dass ein Einsatz dieser Medikamente gut begründet werden muss.

Fazit

Asthma stellt als häufigste chronische Erkrankung der Atemwege eine große gesellschaftliche Herausforderung dar. Es kann sowohl im Kindes- und Jugendalter, als auch im Erwachsenen-Alter erstmals auftreten und ist oft mit Allergien vergesellschaftet, tritt aber auch häufig ohne nachweisbare Allergien auf. Die Fülle an wirksamen Therapie-Optionen, welche wir aktuell für Asthma haben, hat es in der Geschichte der Menschheit noch nie gegeben. Basis der Asthma-Therapie ist eine Dauertherapie mit inhalativen Steroiden (unterschiedlicher Dosierung), welche um eine Therapie mit Bronchodilatoren erweitert werden kann. Unabdingbar bei der inhalativen Therapie ist eine korrekte Inhalationstechnik. Bei allergischem Asthma sollte immer auch an die Möglichkeit einer AIT (Hyposensibilisierung) gedacht werden. Falls eine inhalative Therapie nicht ausreicht, sollten zusätzliche Therapie-Optionen, insbesondere eine Therapie mit Biologika, in einem erfahrenen Zentrum geprüft und vor Initiierung einer systemischen Steroid-Dauertherapie eingesetzt werden. Neben der medikamentösen Therapie sind unterstützende, nicht medikamentöse Maßnahmen wie Asthma-Schulungen und Rehabilitationsmaßnahmen von zentraler Bedeutung.

Informationen

■ **Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz K.d.ö.R.**
Priv.-Doz. Dr. med. Stephanie Korn
Leitung Klinische Forschung
Pneumologie
III. Medizinische Klinik
Langenbeckstrasse 1, D - 55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 17-0 Zentrale
www.unimedizin-mainz.de

■ **Universitätsmedizin Rostock**
Innere Medizin und Pneumologie
Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch
Schillingallee 35
18057 Rostock
Tel.: 0049 (0)381 494-0 Zentrale
www.pneumologie.med.uni-rostock.de

■ **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**
Atemwegserkrankungen
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tel.: 0049(0)6132 77 0
www.lust-auf-lunge.de
www.boehringer-ingelheim.de

■ **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.**
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin
Tel.: +49 30 29 36 27 01
www.pneumologie.de
E-Mail: info@pneumologie.de

■ **Deutsche Lungenstiftung e.V.**
Reuterdamm 77
30853 Langenhagen
Tel.: 0049(0)511 / 21 55 110
www.lungenstiftung.de
Email: deutsche.lungenstiftung@t-online.de

■ **Deutsche Atemwegsliga e.V.**
Geschäftsstelle
Raiffeisenstr. 38
33175 Bad Lippspringe
Tel.: 0049(0)52 52 - 9 33 615
E-Mail: kontakt@atemwegsliga.de
www.atemwegsliga.de

■ **German Asthma Net e.V.**
c/o Klinische Forschung Pneumologie
III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität K.d.ö.R.
Gebäude 406, II. OG
Langenbeckstr. 1 -D- 55131 Mainz
info@german-asthma-net.de
www.german-asthma-net.de



Morbus Fabry – eine nicht so seltene „seltene Erkrankung“?

umg/mehle

Morbus Fabry ist eine genetisch bedingte Stoffwechselkrankheit, die zu den seltenen Erkrankungen gezählt wird. Das Symptomenspektrum kann unter anderem starke Schmerzen, Schlaganfälle, Herzbeschwerden und Nierenfunktionsstörungen umfassen.



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Morbus Fabry: **Einer seltenen Erkrankung auf der Spur**

Die sechzigjährige Patientin litt bereits seit fast zwei Jahrzehnten an einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome – unter anderem an Schmerzen und Missempfindungen in Händen und Füßen. Mittlerweile war sie im Alltag stark eingeschränkt und in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Trotz zahlreicher Arztbesuche und einer intensiven Diagnostik fand niemand den Grund ihrer Beschwerden.

Es wurde vermutet, dass sie an einer seltenen Erkrankung leiden könnte. Als selten wird eine Krankheit definiert, wenn an ihr weniger als fünf von 10.000 Menschen erkranken. Da jedoch tausende Erkrankungen als selten angesehen werden, gibt es in der Summe betrachtet sehr viele Betroffene – allein in Deutschland müssen etwa vier Millionen Menschen mit einer solchen Krankheit leben. Die Seltenheit einer einzelnen Erkrankung birgt vielfältige Probleme in sich. Geringe Fallzahlen erschweren die Forschung an neuartigen Diagnoseverfahren und Therapien und machen eine Erkrankung wirtschaftlich eher uninteressant. Darüber hinaus kann niemand sämtliche, oftmals komplexe Krankheitsbilder im Detail überblicken. Dies erschwert eine eindeutige Diagnosestellung und verzögert damit den Beginn einer zielgerichteten

Therapie – sofern überhaupt wirksame Behandlungsoptionen vorhanden sind.

Wird eine seltene Erkrankung vermutet, können die Zentren für seltene Erkrankungen Hilfe bringen. Diese wurden mittlerweile deutschlandweit an Universitätskliniken konstituiert und unterstützen Patienten und behandelnde Ärzte bei der Suche nach einer eindeutigen Diagnose oder speziellen Therapieangeboten. Dies geschieht auch im „Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen“ (ZSEG), an das sich unsere Patientin wandte. Im ZSEG begann die medizinische Detektivarbeit: Ihre bisherige Krankengeschichte wurde gesichtet, die Hauptsymptome zusammengestellt und alle Befunde erneut beurteilt. Weitere Gespräche mit der Patientin, ergänzt durch ausführliche Recherchen der Fachliteratur und Vorstellung des Falls in einer interdisziplinären Fallbesprechung, gaben wichtige Hinweise: Die Verdachtsdiagnose lautete schließlich Morbus Fabry.

Morbus Fabry – ein Enzymdefekt mit schwerwiegenden Folgen

Morbus Fabry ist eine Stoffwechselerkrankung, die zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gezählt wird – doch was bedeutet das? Im menschlichen Stoffwechsel laufen sämtliche Umwandlungsprozesse als vielstufige chemische Reaktionen ab. Jede



Dr. rer. nat. Stina Schiller

einzelne Reaktion wird dabei von hochspezialisierten, körpereigenen Werkzeugen gesteuert, die als Enzyme bezeichnet werden. Der Bauplan eines jeden Enzyms ist in seinem zugehörigen Gen gespeichert. Liegt in einem Gen eine Veränderung (Mutation) vor, kann die Funktionsfähigkeit des Enzyms eingeschränkt oder komplett unterbunden sein, so dass der Körper wichtige Stoffe nicht mehr herstellen oder abbauen kann.

Lysosomen sind Strukturen innerhalb der Körperzellen, die dem Abbau körperfremder und körpereigener Stoffe dienen – sie stellen also eine Art körpereigene Müllbeseitigung dar. Bei Morbus Fabry kommt es zu Mutationen in einem Gen, das den Bauplan des lysosomalen Enzyms α -Galaktosidase A trägt. Dieses ist für den Abbau eines Zellbestandteils verantwortlich, der fortlaufend erneuert werden muss. Reichert sich dieser Stoff aufgrund des Enzymdefekts in den Lysosomen der Zellen an, stört dies die Zellfunktionen und führt, zusammen mit weiteren zusätzlich ablaufenden Prozessen, zu Schäden an verschiedenen Organen und Organsystemen. Da sich Lysosomen in nahezu allen Körperzellen finden, kann sich der Morbus Fabry unter Beteiligung verschiedener Organe äußern.

Die genetischen Besonderheiten des Morbus Fabry

Das Gen der α -Galaktosidase A liegt auf dem X-Chromosom, einem der menschlichen Geschlechtschromosomen. Männer und Frauen unterscheiden sich in Bezug auf ihre Geschlechtschromosomen. Männer besitzen jeweils ein X- und ein Y-Chromosom, Frauen dagegen zwei X-Chromosomen. Ein erkrankter Mann gibt das Chromosom mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% an alle seine Töchter weiter, nicht jedoch an seine Söhne. Eine erkrankte Frau vererbt es mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% sowohl an ihre Töchter als auch an ihre Söhne (siehe Abbildung 1).

Mittlerweile ist für Morbus Fabry eine große Anzahl von krankheitsverursachenden Mutationen bekannt. Im Allgemeinen findet sich in betroffenen Familien eine bestimmte dieser Mutationen („private Mutation“). In einem Teil der Fälle kann es aber vorkommen, dass keine weiteren Familienmitglieder betroffen sind. Hier sind meist de-novo-Mutationen, also spontan neu entstandene Mutationen in der mütterlichen oder väterlichen Keimzelle, die Ursache.

Bei Frauen wird in jeder Körperzelle jeweils eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert, das zweite bleibt aktiv. In einem Teil der Körperzellen einer betroffenen Frau kann deshalb über die fehlerfreie Kopie des Gens funktionsfähiges Enzym gebildet werden. Der Körper verfügt somit über eine, wenn auch im Vergleich zum Gesunden geringere Menge, funktionsfähiges Enzym. Frauen erkranken deshalb meist erst im Erwachsenenalter und die Erkrankung verläuft bei ihnen oft leichter als bei Männern. Auch variieren bei Frauen meist sowohl Ausprä-

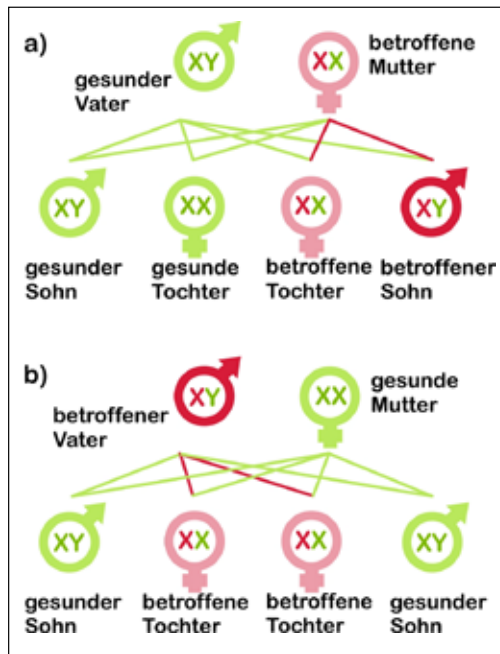


Abbildung 1: Morbus Fabry wird über einen X-chromosomalen Erbgang an die nachfolgende Generation weitergegeben. Eine betroffene Frau vererbt das Chromosom mit dem mutierten Gen (rotes X) mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Töchter und Söhne. Ein betroffener Mann vererbt es mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% an alle seine Töchter, aber nicht an seine Söhne. Da Frauen eine weitere Kopie des Chromosoms mit einem funktionsfähigen Gen besitzen (grünes X), erkranken sie meist weniger schwer.

gung als auch Verlauf der Erkrankung selbst innerhalb einer betroffenen Familie stark, da sich das Verteilungsmuster aktiver und inaktiver X-Chromosomen zwischen einzelnen Individuen unterscheidet.

Das Symptomspektrum des Morbus Fabry

Da Lysosomen in nahezu allen Körperzellen zu finden sind, können Ablagerungen in zahlreichen Geweben und Organen Beschwerden verursachen. Darüber hinaus verändern sich die Symptome oftmals im Laufe des Lebens, wobei die Anzahl der betroffenen Organe und die Beeinträchtigungen mit dem Alter zunehmen. Unbehandelt kann die Erkrankung die Lebenserwartung stark verkürzen.

Zu den ersten Symptomen gehören häufig brennende Schmerzen und Missempfindungen (Kribbeln, Taubheit) in Händen und Füßen. Die Schmerzen können aber auch andere Körperregionen (z. B. als Kopfschmerzen) betreffen. Möglich sind anfallsartige Schmerzkrisen, die beispielsweise durch Stress, Infektionen oder starke körperliche Aktivität ausgelöst werden. Zu den weiteren Symptomen können gastrointestinale Beschwerden wie Bauchkrämpfe, Übelkeit und Durchfall gehören. Auch kann es zu einer Anhidrose oder Hypohidrose (fehlende bzw. verringerte Fähigkeit zur Schweißbildung) kommen, die zu einer Wärmeintoleranz führen. Im Erwachsenenalter mehren sich Schäden an den inneren Organen wie beispielsweise Erkrankungen des Herzens mit Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen oder Herzinfarkten. Es können aber auch Blutgefäße im Gehirn geschädigt werden, was zu kurzzeitigen Durchblutungsstörungen mit neurologischen Ausfällen (transitorische ischämische Attacke) oder Schlaganfällen führt. Insbesondere bei jungen Patienten (18–55 Jahre) sollte deshalb bei einem Schlaganfall an Morbus Fabry gedacht werden. Als weitere Symptome können Nephropa-

Da Morbus Fabry bislang nicht heilbar ist, besteht das Ziel der Behandlung darin, individuelle Symptome zu kontrollieren und gleichzeitig schwerwiegendere, langfristige Komplikationen wie Schädigungen des Herzens, Nierenversagen und Schlaganfälle zu verhindern. Um die Symptome erfolgreich zu behandeln, ist eine lebenslange Therapie erforderlich. Eine Therapieoption ist ein Wirkstoff zur oralen Einnahme für Morbus Fabry-Patienten, die älter als 16 Jahre sind und eine ansprechende Mutation haben. Morbus Fabry kann von einer Reihe verschiedener Genmutationen ausgelöst werden. 30 % bis 50% der bekannten Mutationen kommen für eine solche Therapie in Betracht. Außerdem stehen noch zwei verschiedene Enzymersatztherapien zur Verfügung.

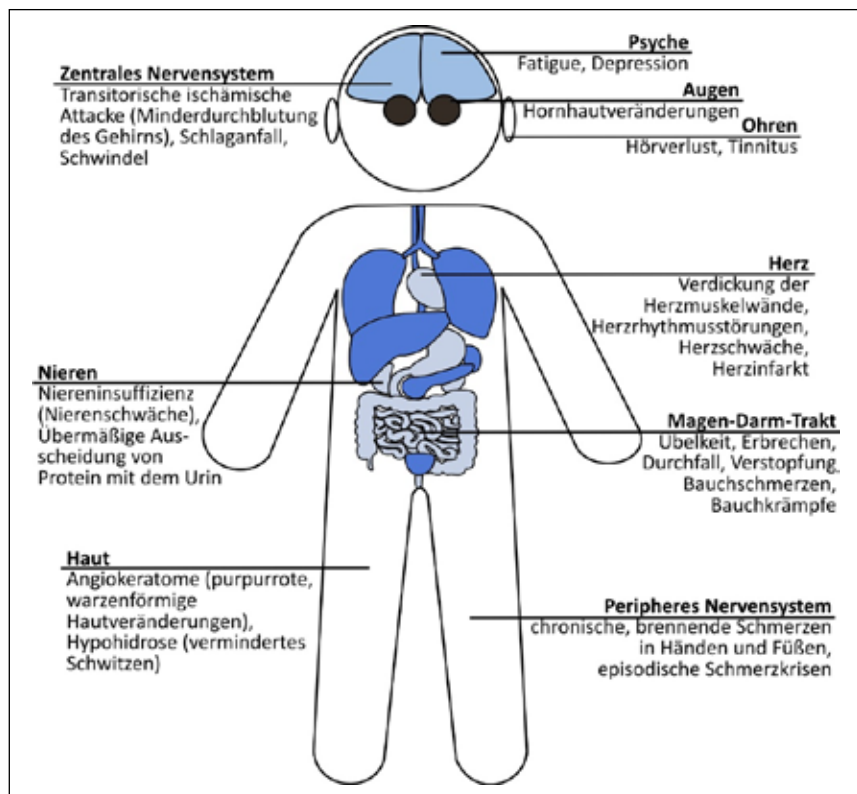


Abbildung 2: Morbus Fabry kann sich in verschiedenen Organ-systemen manifestieren.

thien (Nierenfunktionsstörungen), Störungen des zentralen Nervensystems, Hörverlust, Tinnitus und Hornhautveränderungen im Auge beobachtet werden. Charakteristisch ist die Ausbildung von Angiokeratomen – dunkelroten, warzenförmigen Hautveränderungen, die sich oft im Badehosenbereich oder um den Bauchnabel herum bilden.

Diagnostik bei Morbus Fabry

Morbus Fabry zeigt eine große Bandbreite an Symptomen, deren Ausprägung zusätzlich von Patient zu Patient stark variieren kann. Auch entwickelt nicht jeder Betroffene alle Symptome. Isoliert betrachtet können einzelne Symptome fälschlicherweise auf andere Erkrankungen hinweisen. Aber selbst in seiner klassischen Verlaufsform, bei der sich der Morbus Fabry bereits in der Kindheit manifestiert, werden typische Symptome wie brennende Schmerzen in Händen und Füßen oder Bauchkrämpfe und Durchfall oftmals als „Wachstumsschmerzen“ oder Infekte fehlgedeutet. Auch bei Erwachsenen werden oftmals rheumatische Erkrankungen, ein Reizdarm-Syndrom oder Multiple Sklerose vermutet. Diese Fehldiagnosen sind insbesondere deshalb problematisch, weil diese Erkrankungen eine gänzlich andere Therapie erfordern.

Bei einem Verdacht auf Morbus Fabry kann bei Männern der Mangel an α -Galaktosidase A im Rahmen einer Blutuntersuchung nachgewiesen werden. Bei betroffenen Frauen findet sich oft eine unauffällige Enzymaktivität, deshalb muss grundsätzlich eine genetische Analytik erfolgen. Bei der eingangs erwähnten Patientin wurde ebenfalls eine solche Untersuchung veranlasst – tatsächlich fand sich dabei das veränderte Gen. Die Verdachtsdiagnose konnte somit bestätigt werden.

Individuelle Therapieoptionen bei Morbus Fabry

Durch die nun eindeutige Diagnose konnte mit einer gezielten Behandlung begonnen werden. Eine frühzeitig einsetzende Therapie ist deshalb entscheidend, da so schwerwiegende Schäden an lebenswichtigen Organen rechtzeitig eingedämmt werden können und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt wird. Zusätzlich schränken die vielfältigen Symptome und insbesondere die Schmerzen, die mit einem Morbus Fabry einhergehen, die Lebensqualität der Betroffenen oftmals erheblich ein.

Als ursächliche Therapie bei Morbus Fabry besteht die Möglichkeit, fehlende oder funktionsunfähige α -Galaktosidase A durch intravenöse Gaben des künstlich hergestellten Enzyms zu ersetzen. Diese sogenannte Enzymersatztherapie erfolgt in regelmäßigen Abständen alle zwei Wochen. Darüber hinaus steht für manche Patienten ein Wirkstoff zur Verfügung, der die Enzymaktivität der α -Galaktosidase A wiederherstellen kann und sich in Form einer Kapsel oral einnehmen lässt.

Des Weiteren müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um bei neu auftretenden Symptomen frühzeitig individuelle Zusatztherapien (Herzschrittmacher, Schlaganfall-Prophylaxe, Hörgeräte, Antidepressiva, etc.) zu veranlassen.

Morbus Fabry – behandelbar aber stark unterdiagnostiziert?

Die tatsächliche Häufigkeit des Morbus Fabry ist nicht genau bekannt, insbesondere da Varianten, die sich erst im höheren Lebensalter manifestieren, wohl oftmals nicht als solche erkannt werden. Auch im ZSEG konnte innerhalb weniger Monate bei mehreren Patienten ein Morbus Fabry diagnostiziert werden. Dies gelang teilweise selbst bei einer sehr unspezifischen Symptomatik – so wandte sich eine über achtzigjährige Patientin an das ZSEG, da sie unter einem „kribbeligen“ Gefühl in der rechten Gesichtshälfte litt.

Die unterschätzten Fallzahlen, die Vielzahl belastender Symptome und die – unbehandelt – verringerte Lebenserwartung der Betroffenen zeigen, wie wichtig es ist, auch in ungewöhnlichen Fällen an einen Morbus Fabry zu denken.

In vielen Universitätskliniken, so auch in Göttingen, findet man mittlerweile Fabry-Zentren, in denen verschiedene Spezialisten wie beispielsweise Kinderärzte, Nephrologen, Kardiologen, Neurologen, Gastroenterologen und Humangenetiker eng zusammenarbeiten. Auf diese Weise steht betroffenen Patienten eine gebündelte Fachkompetenz zur Verfügung und ermöglicht so eine bestmögliche therapeutische Versorgung.

Informationen

■ Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen

Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
<http://zseg.uni-goettingen.de>

■ Dr. rer. nat. Stina Schiller

Wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

■ Dr. med. Lars Schlotawa

Oberarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

■ Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Vorstandssprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

■ Amicus Therapeutics GmbH

Willy-Brandt-Platz 3
81829 München
www.amicusrx.de
www.fabryfacts.de

Entzündliche Polyneuropathie und Diabetes mellitus: Eine diagnostische Herausforderung

Die Polyneuropathie (PNP) ist eine Schädigung der peripheren Nerven, bei der sowohl die Ummantelung der Nervenfasern (Myelin) als auch das Innere (Axon) geschädigt werden und dadurch bedingt Störungen der Sensibilität sowie Lähmungserscheinungen auftreten können. Die häufigste Ursache für das Auftreten dieser Erkrankung ist der Diabetes mellitus, gefolgt von schädlichem Alkoholkonsum.

Bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes können schon bei bis zu 10-15% aller Patienten Zeichen einer typischen demyelinisierenden Polyneuropathie (mit Schädigung der Nervenfasershülle) festgestellt werden. Nach 10 Jahren ist eine PNP schon bei knapp 40% nachweisbar und daher bei beginnender Symptomatik im klinischen Alltag eine Diabetes-assoziierte Ursache sehr wahrscheinlich.

Im Gegensatz dazu nehmen die entzündlichen Polyneuropathien mit 9% die vierte Stelle ein. Innerhalb dieser Erkrankungsgruppe ist die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), eine erworbene autoimmunvermittelte PNP, mit einer Auftretenshäufigkeit von 9/100.000 die häufigste Erkrankung.

In den letzten Jahrzehnten wiesen mehrere Studien auf ein 9 bis 11x häufigeres Auftreten der CIDP bei Diabetes-Patienten hin. Andere Autoren konnten dies hingegen nicht bestätigen. Dennoch ist ein Zusammenhang weiterhin anzunehmen, da im Rahmen eines Diabetes mellitus eine weitere Abklärung der Polyneuropathie häufig nicht mehr erfolgt und die CIDP bei dieser Patientengruppe unterdiagnostiziert sein könnte.

Während bei diabetogener Polyneuropathie eine optimale Blutzuckereinstellung zur Verhinderung eines Krankheitsprogresses im Vordergrund steht, ist die CIDP durch verschiedene Möglichkeiten kausal behandelbar. Trotz des schleichenden Verlaufs ist eine rasche Diagnosestellung daher wichtig, um durch frühen Therapiebeginn einen fortschreitenden Nervenuntergang und damit einhergehende körperliche Behinderungen aufhalten zu können.

Die klinische Unterscheidung der Ursache der PNP bei Diabetikern stellt hierbei eine besondere diagnostische Herausforderung dar, da sich die Symptome der diabetogenen PNP und der CIDP häufig ähnlich sind.

Symptomatik: Diabetogene Polyneuropathie versus CIDP

Bei der diabetogenen Polyneuropathie handelt es sich überwiegend um einen distal-symmetrischen, also rumpffernen, Schwerpunkt der auftretenden Symptome, oft einhergehend mit schmerzhaften Missempfindungen im Bereich der Hände und Füße, Taubheitsgefühlen in diesen Bereichen, Tiefensensibilitätsstörung und teilweise auch Lähmungserscheinungen. Letztere treten im Vergleich zu sensiblen Störungen deutlich seltener auf. In einigen Fällen liegt kein symmetrisches und distales Verteilungsmuster vor, sondern asymmetrische, proximale (rumpfnähe) Lähmungen im Sinne einer diabetischen Amyotrophie. Dies äußert sich zum Beispiel mit einseitiger Schwäche der Oberschenkelmuskulatur, da meist der lumbosakrale Nervenplexus (Bein-Becken-Nervengeflecht) betroffen ist. Meist treten dabei starke Schmerzen auf. Der Verlauf kann über viele Jahre bis Jahrzehnte schleichend sein.

Die CIDP bietet ebenfalls überwiegend distal-symmetrische sensomotorische Defizite. Der Beginn ist meist jedoch subakut, das heißt, die Beschwerden entwickeln sich innerhalb weniger Wochen bis Monate. Teilweise liegt ein schubförmiger Verlauf vor mit zwischenzeitlicher Erholung der Symptomatik. Auch diese entzündliche PNP kann sich als Unterform der Erkrankung asymmetrisch darstellen und ebenfalls auch proximale Muskeln betreffen. Man spricht dann von einer atypischen CIDP, zum Beispiel der multifokalen, erworbenen sensomotorischen Neuropathie (MADSAM). Sowohl die diabetische Polyneuropathie als auch die CIDP zeigen neben den sensiblen und motorischen Symptomen eine deutliche Abschwächung oder einen Verlust der Muskeleigenreflexe.



Dr. med. Elke Frombach



Prof. Dr. med. Min-Suk Yoon



Oberärztin Dr. Elke Frombach und Chefarzt Prof. Dr. Min-Suk Yoon bei der Nervenultraschalluntersuchung und der Elektromyographie.



Die CIDP ist eine Erkrankung, welche ab der 4.-6. Lebensdekade auftritt. Eine mit einem Diabetes mellitus assoziierte Neuropathie kann je nach Form (Typ 1 oder Typ 2 Diabetes) und in Abhängigkeit von der Blutzuckerregulierung auch deutlich früher auftreten. Meist handelt es sich jedoch auch um eine Folgeerkrankung im höheren Lebensalter, da hier auch die Häufigkeit von Diabeteserkrankungen zunimmt. Bei sehr gut eingestelltem Blutzucker oder bei erst kürzlich diagnostiziertem Diabetes und rascher verlaufender Polyneuropathie ist eine entzündliche Ursache in Betracht zu ziehen.

Insgesamt ist eine Unterscheidung zwischen beiden Ursachen der Polyneuropathie allein durch die Krankheitsgeschichte und die körperliche Untersuchung nicht sicher möglich. Daher kommt bei der Verdachtsdiagnose einer Polyneuropathie bei Diabetes-Patienten der apparativen Diagnostik eine besondere Rolle zu. Insbesondere dann, wenn sich die Symptome innerhalb kurzer Zeit entwickeln oder ein rasches oder schubförmiges Fortschreiten der oben genannten Symptomatik auftritt, sollte nicht automatisch nur an eine diabetogene PNP gedacht werden. Das Vorhandensein einer genaueren diagnostischen Überprüfung kann dazu führen, dass

wichtige therapeutische Optionen nicht zum Einsatz kommen.

Diagnostische Methoden

Elektrophysiologie

Das wichtigste diagnostische Tool, um eine Polyneuropathie nachzuweisen, ist die elektrophysiologische Untersuchung. Bei der Elektroneurographie werden mittels kurzer Stromimpulse die Nervenleitgeschwindigkeiten gemessen und die Muskelantwortpotentiale im Hinblick auf ihre Amplitude geprüft. Dadurch kann eine Differenzierung der Nervenschädigung erfolgen und gezielt nach demyelinisierenden Schädigungen gesucht werden. Bei längerer Erkrankungsdauer, wenn die Myelinschicht der Nerven schon stark gestört ist, kann es jedoch schon zu Schäden des Nervenfaserrückens kommen, so dass eine Unterscheidung erschwert wird. Europaweit geltende Kriterien zur Einordnung einer CIDP (EFNS-PNS-Kriterien) können jedoch auch angepasst bei Diabetes-Patienten angewandt werden.

Zusätzlich ist die Durchführung einer Elektromyographie aus Sicht der Autoren unbedingt anzuraten, da sich nur dadurch aktive Nervenzelluntergänge erfassen lassen. Auch wenn hier der Muskel mit einer feinen Nadel untersucht wird, handelt es sich um keine besonders schmerzhaftes Untersuchung. Dennoch wird sie in der Praxis trotz der hilfreichen Aussagekraft leider häufiger nicht angewandt.

Liquordiagnostik

Die Nervenwasseruntersuchung ist unumgänglich, um andere, insbesondere erregungsbedingte, entzündliche Ursachen ausschließen zu können. Darüber hinaus weist die CIDP in den meisten Fällen eine typische „zyto-albuminäre Dissoziation“ auf. Das bedeutet, dass bei normaler Zellzahl im Nervenwasser ein deutlich erhöhter Eiweißgehalt (Albumin) vorliegt. Dies beschreibt man als Störung der Blut-Hirn-Schranke, die vor allem bei langjährig bestehendem Diabetes mellitus ebenfalls häufig vorliegt. Eine Fehlinterpretation führt dann also dazu, dass die Diagnose einer CIDP irrtümlicherweise nicht gestellt wird. In mehreren wissenschaftlichen Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass unter den verschiedenen PNP-Ursachen sehr hohe Eiweißwerte ($>1\text{g/l}$) offenbar nur bei CIDP-Patienten auftreten. Bei Patienten mit Diabetes werden allein infolge der Hyperglykämie solche hohen Proteinlevel üblicherweise nicht erreicht.

Bildgebung

Zur Verbesserung der Diagnosesicherheit werden immer häufiger bildgebende Verfahren eingesetzt. Als wenig aufwendige Methode kommt der Nervenultraschall zum Einsatz, bei dem sowohl motorische als auch sensible Nerven aller Extremitäten im Hinblick auf Nervenverwölbungen untersucht werden. Besonders Interesse gilt hier denjenigen Nervenabschnitten, die nicht Reizzuständen durch äußere Kompression ausgesetzt sind, wie dem N. ulnaris am Ober- und Unterarm, dem N. radialis am Oberarm und dem N. suralis am Unterschenkel. Durch den „Bochumer Ultraschall-Score“ kann mit hoher Zuverlässigkeit eine typische CIDP von anderen entzündlichen Neuropathien abgegrenzt werden.

Auch eine MRT-Untersuchung (MR-Neurographie) der Nerven ist hilfreich, um die Frage nach Nervenverwölbungen beantworten und eine CIDP besser diagnostizieren zu können. Diese sehr spezielle Untersuchung ist jedoch nicht flächendeckend verfügbar und vor allem deutlich kostenintensiver als eine Ultraschall-Untersuchung.

Ferner ist die sogenannte „konfokale corneale Mikroskopie“ (CCM) eine geeignete Methode, um durch Bestimmung der Nervenfaserdichte und -länge in der Hornhaut des Auges das Ausmaß eines Nervenzelluntergangs festzustellen. Häufig sieht man solche Veränderungen schon in der Frühphase der Erkrankung. Diese sehr schnelle, unkomplizierte Diagnostik wird zwar mittlerweile nicht mehr ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken angewandt, ist aber weiterhin in der Routine nicht gut verfügbar.

Histopathologie

Bei unklaren Fällen einer Polyneuropathie wird insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen die feingewebliche Untersuchung des Nervus suralis nach Biopsie durchgeführt. Dabei können vor allem

Immunglobuline (Antikörper) spielen eine zentrale Rolle in der menschlichen Immunabwehr. Pharmazeutische Konzentrate können daher bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt werden. Antikörper können auf verschiedene Arten verabreicht werden: Die erste Möglichkeit ist das Spritzen der Antikörper über die Vene direkt in den Blutkreislauf (intravenöse Immunglobuline / „IVIg“). Die zweite Möglichkeit ist das Spritzen von Immunglobulinen direkt unter die Haut (subkutan). Subkutane Immunglobuline (SCIG) können von einem Patienten selbst oder von einem Angehörigen verabreicht werden. Dies ermöglicht es dem Patienten, die Therapie zu Hause durchzuführen.

Entzündungen des Nerven selbst, aber auch der umgebenden Blutgefäße (Vaskulitis) und Ablagerungen im Bereich des Nerven (z. B. bei Amyloidose) festgestellt werden. Die Spezifität im Hinblick auf die CIDP ist jedoch nicht hoch, so dass diese invasive Diagnostik zur Sicherung der CIDP nicht immer gerechtfertigt erscheint und eher bei Verdacht auf eine konkurrierende Ursache zur Anwendung kommt. Allerdings kann der Nachweis von Entzündungsreaktionen am Nerven eine CIDP gut von einer diabetogenen Polyneuropathie abgrenzen, so dass eine Nervenbiopsie hilfreich sein kann, wenn andere Untersuchungsmethoden eine Differenzierung nicht ermöglichen.

Therapie

Da es sich bei der CIDP um eine autoimmune Entzündungsreaktion handelt, die das periphere Nervensystem betrifft, greifen die zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten am Immunsystem an. Ziel ist neben einer teilweisen Verbesserung sensibler und motorischer Symptome insbesondere eine Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung. In erster Linie kommt der Einsatz von Kortison, intravenösen Immunglobulinen oder die Anwendung der Plasmapherese in Frage. Alle 3 Behandlungsoptionen sind bezüglich des Therapieerfolges im Wesentlichen als gleichwertig einzustufen.

Kortison wird intravenös in einer Dosis von 500–1000 mg/Tag (Methylprednisolon) über 3 bis 5 Tage infundiert (alternativ: Dexamethason 40mg/d) und kann bei gutem Ansprechen als Erhaltungstherapie fortgeführt werden. Aufgrund des breiten Nebenwirkungsspektrums unter dauerhafter oraler Einnahme von Kortison wird sinnvoller eine i.v. Stoßtherapie in regelmäßigen Abständen von 4–6 Wochen durchgeführt. Hierunter treten insbesondere Gewichtszunahme und Osteoporose seltener auf. Doch selbst unter dieser Pulstherapie sind die Nebenwirkungen vor allem bei Diabetes-Patienten nicht unerheblich; es können ausgeprägte Blutzucker-Entgleisungen mit allen ihren negativen Folgen auftreten. Daher ist ein Einsatz von Kortikosteroiden in diesem Fall nicht empfehlenswert.

Durch i.v. Immunglobuline (IVIG) steht eine gleichwertige Behandlungsoption zur Verfügung, die häufig sogar schnellere Therapieerfolge erzielen kann. Es werden dabei Antikörper über eine Vene verabreicht, so dass die gegen das eigene Nervensystem gerichtete Immunabwehr gebremst wird. Zu Beginn wird eine Dosierung von 2g/kg Körpergewicht verabreicht, in der Erhaltungstherapie dann 1g/kg Körpergewicht in Abständen von 3 Wochen. Je nach Therapieeffekt kann das Intervall gestreckt oder ein Auslassversuch unternommen werden. Die Verträglichkeit ist auch über lange Behandlungszeiträume als gut zu bewerten, insbesondere bei vorliegendem Diabetes mellitus im Vergleich zu Kortison.

Alternativ kann durch den Austausch von Blutplasma im Rahmen einer Blutwäsche (Plasmaphere-

rese) ein gleicher Effekt erzielt werden. Die Durchführung bedarf allerdings einer gewissen Erfahrung und steht nicht in allen Kliniken zur Verfügung. Darüber hinaus geht das invasive Procedere durch das Einlegen eines großvolumigen Zugangs in große Hals- oder Beinvenen mit einem gewissen Risiko, wie zum Beispiel Blutungen oder Entzündungen, einher.

In Ausnahmefällen, wenn oben genannte Therapien erfolglos bleiben, kann der Einsatz von Immunsuppressiva (z. B. Cyclophosphamid, Mycophenolsäure) in Erwägung gezogen werden.

Insgesamt ist bei allen Therapieoptionen bei einer zusätzlich vorliegenden diabetogenen Polyneuropathie oder bei schon lange bestehender, unerkannter CIDP der möglicherweise bereits vorhandene axonale Schaden teils nicht unerheblich und der Therapieeffekt dadurch limitiert.

Neben den medikamentösen Möglichkeiten sollten unbedingt physio- und ergotherapeutische Behandlungsmaßnahmen ergänzend Anwendung finden, um den motorischen Funktionserhalt zu unterstützen.

Fazit

Bei der Behandlung von Diabetes-Patienten mit Polyneuropathie ist das Bewusstsein für entzündliche Neuropathien von erheblicher Relevanz. Eine zu späte oder falsche Diagnosestellung verzögert bzw. verhindert eine frühzeitige Therapieeinleitung und führt zu dauerhaften körperlichen Behinderungen der betroffenen Patienten.

Folgende Aspekte sollten an eine begleitende entzündliche Polyneuropathie denken lassen und eine gezielte fachneurologische Diagnostik auslösen:

- 1) Subakuter Beginn mit raschem oder schubförmigem Verlauf trotz guter Blutzuckerkontrolle und/oder kurzer Krankheitsdauer des Diabetes mellitus
- 2) Ungewöhnliche klinische Verteilung (rumpfnah und rumpffern)
- 3) Demyelinisierende Polyneuropathie in der Elektrophysiologie (eher axonal bei Diabetes mellitus)
- 4) Erhöhtes Liquoreiweiß („Schrankenstörung“).

Die Elektromyographie ist eine sehr zuverlässige Methode zur Erfassung von akuter Denervierung und erlaubt diesbezüglich aus Sicht der Autoren eine Differenzierung zwischen den beiden Neuropathieformen. Bei einer diabetogenen PNP ist pathologische Spontanaktivität als Ausdruck dieses akuten Nervenzelluntergangs eher nicht zu erwarten. Der Stellenwert der Nervensonographie als unterstützendes diagnostisches Hilfsmittel wird aufgrund der einfachen Durchführbarkeit in den kommenden Jahren sicherlich weiter zunehmen. Insgesamt sind die Anamnese und der klinische Untersuchungsbefund zur Diagnose einer CIDP entscheidend; die Zusatzdiagnostik ist hilfreich, um die Verdachtsdiagnose weiter zu untermauern.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Min-Suk Yoon
Chefarzt Neurologie
Dr. med. Elke Frombach
Oberärztin Neurologie
EvK Hattingen
Bredenscheider Str. 54
45525 Hattingen
Mail: evk-neurologie@
krankenhaus-hattingen.de
Phone: +49 (0)2324-502-0 Zentrale

■ Deutsche GBS CIDP Initiative e. V.
Oboensteig 4, 13127 Berlin
Phone +49 (0) 30 4759 95 47
info@pbs-selbsthilfe.de
pbs-selbsthilfe.de

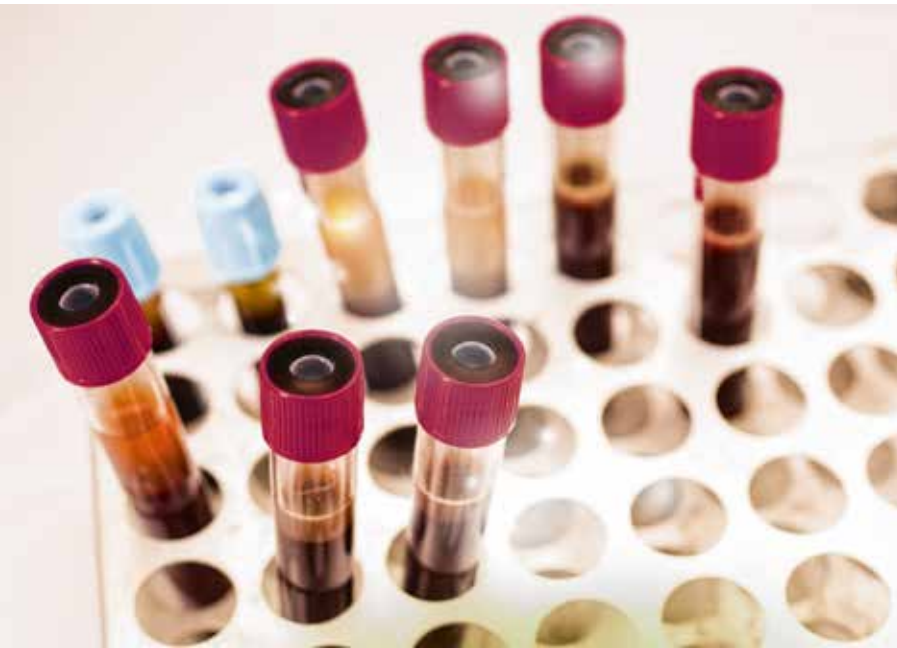
■ CSL Behring GmbH
Philipp-Reis-Straße 2
65795 Hattersheim
Phone +49 (0) 69 305 84437
Fax +49 69 305 17129



■ medwiss@cslbehring.com
cslbehring.de

■ Deutscher Diabetiker Bund e.V.
Käthe-Niederkirchner-Straße 16
10407 Berlin
Phone +49 (0) 30/ 42 08 24 98 0
E-Mail: info@diabetikerbund.de

Angeborene und erworbene Immundefekte



Unser Immunsystem schützt uns vor Infektionen mit Viren, Bakterien, Pilzen und anderen Mikroorganismen, die eine Bedrohung für unserer Gesundheit bedeuten können. Besitzen wir ein gesundes, gut funktionierendes Immunsystem, erkranken wir nur selten an einer Infektion. Sind wichtige Komponenten, wie beispielsweise die Bildung von Antikörpern oder Zellen des Immunsystems gestört, wird das als „Immundefekt“ definiert. Dieser kann je nach Schweregrad zu häufigen und schwer verlaufenden Infektionen führen.



Prof. Dr. med.
Carmen Scheibenbogen

Primäre Immundefekte

Aufgrund der rasanten Entwicklung in der Gendiagnostik kennen wir heute über 320 genetisch charakterisierte sogenannte primäre Immundefekterkrankungen / PID (1). Bei PID handelt es sich um angeborene Veränderungen in Genen, die die Baupläne für Bestandteile des Immunsystems enthalten. Diese können fehlerhaft sein oder sogar vollständig fehlen. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlichster Defekte, die verschiedenste Immunzellen oder Faktoren betreffen oder auch kombiniert auftreten können. Je nach Ausmaß des Defektes ist das Immunsystem dann nur noch eingeschränkt in der Lage, der Erkennung und Bekämpfung von Krankheitserregern nachzukommen. Häufige oder ungewöhnlich lange und schwer verlaufende Infektio-

nen sind die Folge. Auch Infektionen mit Erregern, die bei gesunden Menschen harmlos sind und keine Erkrankung auslösen (sogenannte opportunistische Infektionen), sollten daran denken lassen, ebenso wie wiederkehrende, schwere Infektionen mit weitverbreiteten Erregern wie beispielsweise unterschiedlichen Herpesviren.

Primäre Immundefekte führen jedoch nicht nur zu einer verminderten Infektabwehr, sondern auch zu chronischen Entzündungen. Autoimmunerkrankungen treten bei manchen Formen gehäuft auf (1).

Immundefekte galten früher als „Kinderkrankheiten“, da die schweren PID meist schon in den ersten Lebensjahren zu häufigen und schwer verlaufenden Infektionen führen. Je nachdem welcher Anteil des Immunsystems betroffen ist, zeigen sich die Beschwerden jedoch sehr unterschiedlich. Bei PID, die zu einem Fehlen von B- und T-Zellen führen (SCID) benötigen die Neugeborenen schon kurz nach der Geburt eine Stammzelltransplantation, um den ersten Geburtstag zu erreichen, während sich andere Immundefekte erst im Erwachsenenalter bemerkbar machen und auch nur mit einer Anfälligkeit für ganz bestimmte Infektionen einhergehen können. Mehr als die Hälfte der angeborenen Immundefekte betrifft die Bildung der Antikörper, den sogenannten „Immunglobulinen“. Da diese Antikörper wesentlich zum Schutz des Organismus vor einem Eindringen von Viren und Bakterien beitragen, sind wiederkehrende Atemwegsinfekte und Lungenentzündungen sowie Infektionen des Magen-Darm-Traktes typisch für einen solchen Immundefekt. Viele Formen des Antikörpermangels können sich erst im Erwachsenenalter manifestie-

Antikörper (Eiweißstoffe) sind zentraler Bestandteil des Immunsystems und werden von bestimmten weißen Blutzellen (Plasmazellen) produziert. Bei einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt müssen die fehlenden Antikörper, die normalerweise für die Infektabwehr zuständig sind, ersetzt werden. Ausgeglichen wird der Mangel durch von außen zugeführte Immunglobuline. Durch die Substitution, was subkutan oder intravenös erfolgen kann, wird die natürliche Situation quasi wiederhergestellt. Bei der subkutanen Infusion werden die Antikörper mit Hilfe einer Infusionspumpe direkt unter die Haut gespritzt. Bei der subkutanen Behandlung

- werden pro Infusion kleinere Immunglobulinmengen verabreicht als bei der intravenösen Behandlung.
- sind die Abstände zwischen den Behandlungen deswegen kürzer. Die meisten Patienten führen die Infusion einmal pro Woche durch.
- bleibt der Antikörperspiegel im Blut durch den kürzeren Zeitabstand der Verabreichung gleichmäßig hoch.

ren. Das sogenannte CVID (Common Variable Immunodeficiency Disorder) tritt häufig erst jenseits des 20. Lebensjahres auf.

Oft wird lange nicht an einen möglichen PID gedacht und dieser erst nach einer jahrelangen Infekt-Odyssee diagnostiziert. Wichtig ist es deshalb, Warnzeichen zu erkennen und das Bewusstsein für PID zu schärfen (2).

Sekundäre Immundefekte

Wesentlich häufiger als der auf einer genetischen Störung beruhende PID ist eine Immunschwäche infolge einer zugrundeliegenden Krankheit oder deren Behandlung. Wir sprechen dann von einer „erworbenen“ Störung des Immunsystems oder einem „sekundären Immundefekt“ (SID). Ein gut bekannter SID ist das erworbene Immundefektsyndrom AIDS. Der HI-Virus befällt die sogenannten CD4 T-Helferzellen, die eine Schlüsselrolle in der Aktivierung des lymphozytären Immunsystems besitzen. Die Folge ist ein unzureichender Immunschutz, insbesondere gegen Viren, Pilze und Parasiten, so dass Betroffene nicht selten Probleme mit ungewöhnlichen Infektionen und mit Keimen haben, die für Immungesunde völlig harmlos sind.

Eine häufige Ursache für SID sind bestimmte Medikamente, insbesondere solche, die zur Krebstherapie oder zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Diese Wirkstoffe zielen häufig darauf ab, überaktive oder unkontrolliert sich teilende Immunzellen zu treffen. Leider werden dadurch regelmäßig auch gesunde Immunzellen in Mitleidenschaft gezogen.

Sogenannte Immunsuppressiva, Medikamente, die bestimmte Teile des Immunsystems gezielt unterdrücken, finden Anwendung, wenn sich das Immunsystem im Rahmen einer Autoimmunerkrankung gegen Strukturen des eigenen Körpers richtet. Das bekannteste Beispiel sind Corticosteroide, also Kortisonpräparate.

Auch werden in der Behandlung von Lymphomen, Plasmozytomen und Leukämien, bei denen sich einzelne Immunzellen unkontrolliert vermehren, Medikamente eingesetzt, die auch die gesunden Immunzellen angreifen. Aber auch Lymphom-erkrankungen selbst können, indem sie sich im Lymphknoten oder Knochenmark ausbreiten, die gesunden Immunzellen verdrängen.

Neben Erkrankungen, die das Immunsystem direkt betreffen, kann die Immunfunktion auch durch verschiedene schwere Krankheiten beeinträchtigt werden. So führen ein unzureichend behandelter Diabetes mellitus, eine schwere Nierenerkrankung oder ein Schlaganfall oft auch zu einer Funktionsstörung des Immunsystems. Auch Erkrankungen der Atemwege können zu vermehrter Infektanfälligkeit führen.

Zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems kann es bei disponierten Patienten auch bereits durch Stresssituationen oder Schlafmangel kommen. Auch ein Eisenmangel oder ein Mangel an Vitamin D, der in der lichtarmen Zeit bei vielen

Menschen auftritt, kann eine Funktionsminderung des Immunsystems bedingen.

Diagnostik

Zunächst sollte der Ausschluss häufigerer Ursachen für eine erhöhte Infektanfälligkeit erfolgen (Differentialdiagnostik). So ist bei wiederholten Infektionen der Bronchien auch an ein Asthma bronchiale, eine COPD oder Bronchiektasen zu denken – und hinter chronischen Nasennebenhöhlenentzündungen verbirgt sich nicht selten eine Allergie. In diesem Zusammenhang ist auf die Relevanz der Immunglobulin-Bestimmung hinzuweisen. Diese wichtige und weiterführende Laboruntersuchung sollte schon vom Hausarzt zur Abklärung häufiger Infekte durchgeführt werden.

Wird keine Ursache für die jeweiligen Beschwerden gefunden, sollten sich die betroffenen Patienten bei einem Spezialisten für Immundefekte vorstellen. Diese speziellen Ambulanzen für Immundefekte sind in der Regel an Universitätskliniken angegliedert. Eine interdisziplinäre und wissenschaftliche Zusammenarbeit bietet die Basis für eine zuverlässige Diagnostik und Therapie. Hier erfolgen weitergehende Untersuchungen der Immunglobuline und die Bestimmung der Anzahl der einzelnen Immunzellgruppen im Blut. Außerdem werden die Funktionen der jeweiligen Immunzellen im Labor untersucht.

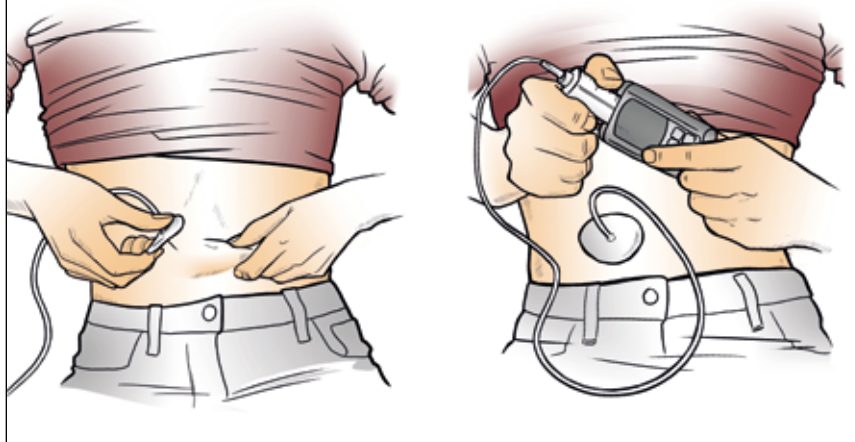
Im Rahmen eines Immundefektes sind oft nur einzelne Zelltypen oder Immunglobuline vermindert. Von den Immunglobulinen gibt es unterschiedliche Klassen, von denen jede eine eigene Funktion im Zusammenspiel des Immunsystems ausübt. Die genaue Messung hilft bei der Diagnosestellung. Weiterhin kann auch die Bestimmung von Antikörpern als Antwort auf eine Impfung einen wichtigen Beitrag zur Diagnostik leisten. Inzwischen steht auch die Gendiagnostik zur Verfügung, die es erlaubt, Immundefekte molekular zu charakterisieren und einzuordnen, was letztendlich zielgerichtete Therapien möglich machen kann.



Dr. med. Kirsten Wittke



subkutan



Therapie

Wird bei einem Patienten ein PID festgestellt, ist häufig eine lebenslange Therapie notwendig. Im Vordergrund steht vor allem die Vermeidung von Infektionen. Bei Patienten mit einem nachgewiesenen Antikörpermangel müssen die fehlenden Immunglobuline therapeutisch ersetzt werden. Diese kann sich der Patient auch selbstständig regelmäßig spritzen. Wirkungsvolle Maßnahmen können auch zusätzliche Impfungen sein (4). Teilweise stehen Impfstoffe mit speziellen Wirkverstärkern zur Verfügung, die auch bei geschwächtem Immunsystem noch zur Ausbildung eines Impfschutzes führen. Lebendimpfstoffe sind bei bestimmten Formen der PID verboten. Manchmal ist auch eine vorbeugende Behandlung mit Antibiotika und/oder Virus- oder Pilzmedikamenten notwendig. Falls dennoch eine Infektion auftreten sollte, ist eine schnelle und effektive Therapieeinleitung sehr wichtig.

Inzwischen gibt es die Möglichkeit, bestimmte PID gezielt mit Medikamenten zu behandeln. In ersten klinischen Studien befinden sich u.a. sogenannte PI3K- und JAK-STAT-Inhibitoren. Es besteht die Hoffnung, dass es in der Zukunft auch möglich sein wird, durch Gen- und regenerative Therapien zugrundeliegende Defekte zu korrigieren.

Vorbeugung

Das Immunsystem ist für eine optimale Funktion auf eine ganze Reihe von Vitaminen, Mineralien und weitere essentielle Nährstoffe angewiesen. Mangelzustände treten bei einer ausgewogenen Ernährung jedoch nur sehr selten auf. Hiervon ausgenommen sind das Spurenelement Eisen und Vitamin D. Ein Eisenmangel tritt häufig bei Vegetariern und noch häufiger bei Veganern sowie bei Frauen (durch die Monatsblutung) im fruchtbaren

Alter auf. Ein Vitamin-D-Mangel entsteht vorzugsweise im Winter, da die Vitamin D-Produktion auf Sonneneinstrahlung unbedeckter Hautareale basiert. In dieser lichtarmen Zeit kann die Einnahme von Vitamin-D Präparaten ratsam sein.

Lange unterschätzt wurde der Einfluss der Ernährung und des Darms auf das Immunsystem. Besonders das Mikrobiom, also die Summe aller Bakterien, die unseren Verdauungstrakt besiedeln, spielt eine wichtige Rolle für die Funktion unseres Immunsystems. Wie das Mikrobiom gezielt verändert werden kann, um Erkrankungen zu behandeln, ist momentan Gegenstand intensiver Forschung. Ein gesundes Mikrobiom dient auch dem Schutz vor Darminfektionen. Dies sollte bei der Therapie mit Antibiotika berücksichtigt werden, denn sie greifen nicht nur Krankheitserreger, sondern auch die erwünschten Bakterien unseres Darms an. Um dem schädigenden Einfluss auf die Darmflora vorzubeugen können begleitend zu einer Antibiotikatherapie sogenannte Probiotika helfen. Auch gesunde Schleimhäute der Atemwege sind wichtig für einen Schutz vor Infektionen. Im Winter sollte darauf geachtet werden, dass die Nasenschleimhäute nicht durch warme Raumluft austrocknen. Damit das Immunsystem uns vor schwer verlaufenden Infektionen schützt, sollten die Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision des Robert-Koch-Instituts eingehalten werden. Die jährliche Grippeimpfung, die u.a. Menschen mit einem geschwächten Immunsystem, Herz- und Lungenerkrankten und ab dem 60. Lebensjahr empfohlen wird, schützt nicht nur vor dem Grippevirus, sondern auch vor Folgeinfektionen, die oft nach einer Grippe auftreten. Letztendlich trägt auch ein gesunder Lebensstil mit einer ausgewogenen Ernährung, ausreichend Schlaf, körperlicher Aktivität und dem Meiden von Rauchen und Übergewicht zu einem gut funktionierenden Immunsystem bei.

Literatur

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al.. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018:129-143.
2. www.find-id.net
3. Warnatz K, Goldacker S. Common variable immunodeficiency: a clinical challenge. Z Rheumatol. 2013:653-60
4. Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz August 2018, Volume 61, Issue 8, pp 1034-1051

Informationen

■ Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen

Dr. med. Kirsten Wittke

Dr. med. Leif Hanitsch

Institut für Medizinische Immunologie



Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Mittelallee 11, 13353 Berlin
www.immunologie.charite.de/
fuer_patienten

■ dsai e.V. Patientenorganisation
für angeborene Immundefekte
<https://www.dsai.de>

■ FIND ID Netzwerk für angeborene Immundefekte
www.find-id.net

Kunstlinsen-Implantate in der Augenheilkunde



Das Auge ist eines unserer wichtigsten Sinnesorgane – 80 % aller Informationen, die unser Gehirn von der Außenwelt erhält und verarbeitet, sind visueller Natur. Das bemerken viele Patienten erst mit dem Verlust der gesunden Sehfunktion. Die Erkrankungen am Auge können vielfältig und unterschiedlich sein. Mediziner und Wissenschaftler arbeiten konsequent im Sinne der erkrankten Patienten an neuen und fortschrittlichen Therapieoptionen und Lösungen für die jeweiligen ophthalmologischen Probleme.

Seit Jahren gehen immer wieder unerfreuliche Nachrichten durch die Medien, dass Implantate im menschlichen Körper defekt sein könnten oder gesundheitliche Probleme verursachen und schlimmstenfalls wieder entfernt werden müssen. Wenngleich die beschriebenen spektakulären Fälle Herzklappen-, Hüft- und Brustimplantate betreffen, sind die häufigsten Implantate im menschlichen Körper Kunstlinsen, die im Rahmen einer Operation des Grauen Stars (Kataraktoperation) eingesetzt werden. In der Ophthalmologie (Augenheilkunde) sind die weiter oben thematisierten Probleme jedoch eher sehr selten. Ein wichtiger Grund dafür ist unter anderem, dass seit 70 Jahren Intraokularlinsen hergestellt, weiterentwickelt und erfolgreich implantiert werden. Der Austausch der körpereigenen Linse gegen eine Kunstlinse wird in der Regel bei zwei Patientengruppen durchgeführt:

Zum einen wird eine Linsenoperation bei Alterssichtigkeit (= Presbyopie) oder starker Fehlsichtigkeit durchgeführt und dann als »Refraktiver Linsenaustausch« bezeichnet. Ab etwa dem 40sten Lebensjahr verliert das Auge seine natürliche Fähigkeit, sich auf unterschiedliche Entfernungen selbst scharf einzustellen (»Akkommodation«). Daher wird das Verfahren nur dann eingesetzt, wenn Ihre Akkommodationsfähigkeit bereits reduziert ist, d.h. in der Regel erst ab der fünften Lebensdekade.

Zum anderen wird eine Linsenoperation bei einer Eintrübung der körpereigenen Linse durchgeführt, der Operation des Grauen Stars (=Katarakt). Dies ist der häufigste Grund für einen solchen Eingriff.

Die große Auswahl an Linsenimplantaten, z.B. multifokale Linsen, ermöglicht die Einstellung auf verschiedenste Sehbereiche (Ferne und Nähe). Durch den Einsatz eines Femtosekundenlasers kann diese Operation sehr präzise und sicher durchgeführt werden.

Der Graue Star (Katarakt)

Unter einer Katarakt versteht man eine angeborene oder erworbene Trübung der Augenlinse. Die häufigste Form des Grauen Stars ist der »Altersstar«. Weltweit sind laut WHO etwa 50 Millionen Menschen durch eine Katarakt erblindet (Tendenz zunehmend). Die operative Entfernung der getrübten Augenlinse mit Implantation einer Kunstlinse stellt zur Zeit die einzige Therapieform dar. Die Staroperation ist die häufigste OP-Form in der gesamten Medizin.

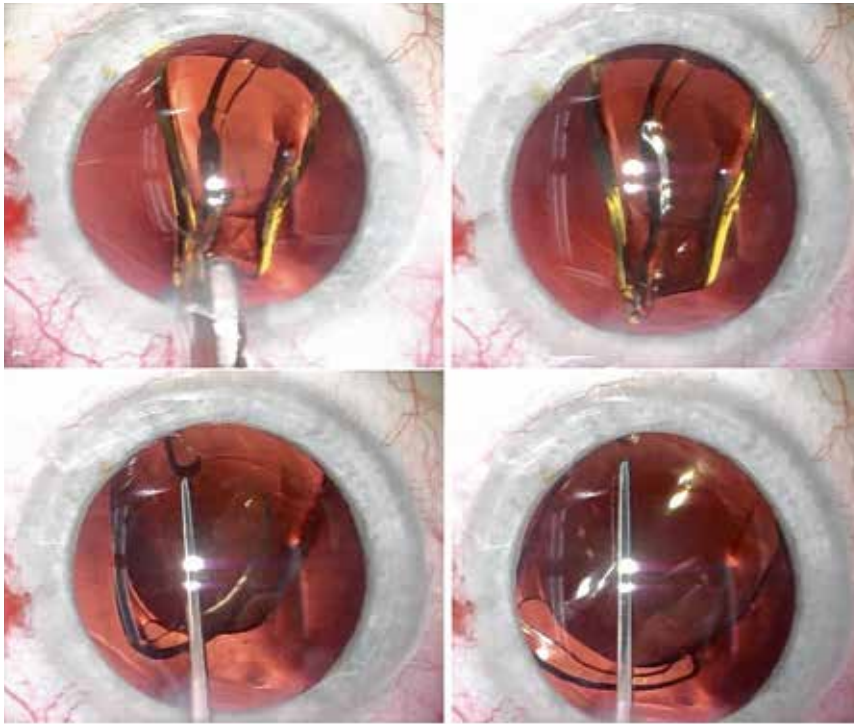
Der Begriff »Katarakt« entwickelte sich im Mittelalter aus den lateinischen Übersetzungen der antiken griechischen und arabischen Schriften. Der Star wurde bei den Arabern mit dem Begriff *ma* (Wasser) oder ausführlicher »al-ma' an-nazil fi'l 'ain«, d. h. »Wasser, das herabsteigt in das Auge« beschrieben. Hieraus hat sich der mittelalterliche Name »cataracta« (= Wasserfall) entwickelt.

Der Begriff »Star« oder auch »Staar« in der deutschen Sprache wurde bereits im 8. Jahrhundert in der Verbindung »staraplint« = starblind verwendet. Dies leitet sich wiederum von dem Verb »starren« ab, welches die »Augenstarre« der blinden Starpatienten beschreibt.



Prof. Dr. med. G. U. Auffarth

Die Fachzeitschrift »The Ophthalmologist« nominierte 2018 die einflussreichsten Persönlichkeiten in der Augenheilkunde. Eine unabhängige Fachkommission ermittelte weltweit die 100 ausgewählten Personen. Veröffentlichungen, Vorträge, medizinisches Renommee sowie internationale Forschungs Kooperationen und -kompetenzen lagen der objektiven Bewertung zugrunde. Bereits zum dritten Mal wurde Professor Dr. med. Gerd Auffarth, Ärztlicher Direktor der Universitäts-Augenklinik Heidelberg, im ersten Viertel platziert. Im Ranking von 2018 belegt er einen hervorragenden zweiten Platz.



Der Graue Star äußert sich als Trübung der körpereigenen Augenlinse. Die Augenlinse ist hinter der Regenbogenhaut und hinter der Pupille gelegen. Sie ist, wie eine Linse im Fotoapparat, dafür da, das Auge auf verschiedene Entfernungen einzustellen und auf Dinge zu fokussieren. Sie besteht aus einer Kapsel, einem Linsenkern und einer Linsenrinde.

Die Linsenrinde wird von den Linsenfasern gebildet. Diese werden das ganze Leben lang Schicht um Schicht produziert, sodass die Linse kontinuierlich

Bei der Katarakt handelt es sich um eine Eintrübung der ursprünglich klaren Augenlinse. Die am häufigsten vorkommende Katarakt ist die Cataracta senilis – die Alters-Katarakt. Meist sind Personen ab dem sechzigsten oder siebzigsten Lebensjahr betroffen. Der verlangsamte Stoffwechsel im Alter und eine dadurch bedingte Veränderung der Linseneiweiße führen zu einer verminderten Lichtdurchlässigkeit und einer Streuung der einfallenden Lichtstrahlen. Linsentrübungen treten aber auch bei Allgemeinerkrankungen oder als Folge von stumpfen oder scharfen Verletzungen des Auges (cataracta traumatica) sowie bei anderen Augenerkrankungen auf.

Symptome:

- Schleichende Abnahme der Sehschärfe
- Erhöhte Blendungsempfindlichkeit
- Verringerter Kontrastsehen
- Verblasstes Farbensehen

Andere Ursachen:

- Augenverletzungen
- Umwelteinflüsse wie Röntgenstrahlen, Infrarotstrahlen und UV-Strahlen
- die längere Einnahme von Medikamenten wie etwa Kortison sowie
- Diabetes mellitus.

Zudem kann der Graue Star angeboren, das heißt erblich bedingt, oder durch eine vorgeburtliche Infektion durch die Mutter entstanden sein. Zu den Infektionen zählen Röteln, Windpocken, Mumps, Kinderlähmung oder ansteckende Hepatitis.“

(Quelle: www.bsvh.org)

zunimmt und schließlich im Alter immer weniger elastisch ist und immer mehr eintrübt.

Die Operation wird in der Regel als ambulanter Eingriff durchgeführt. Die Betäubung des Auges erfolgt wiederum in der Regel nur durch spezielle Augentropfen, eine Injektion hinter das Auge ist nur selten notwendig.

Die Entfernung der getrübten Linse erfolgt mittels Ultraschall. Die harte getrübte Linse wird hierdurch verflüssigt und abgesaugt. Im Anschluss wird in den leeren Kapselsack eine Kunstlinse eingesetzt (s. Bilder links).

Historie

Die Entwicklung der modernen Kataraktchirurgie mit Intraokularlinsenimplantation beginnt nach dem zweiten Weltkrieg mit der ersten Implantation einer Kunstlinse durch Sir Harold Ridley im St. Thomas Hospital in London. Ridley führte seine erste Linsenimplantation bei einer 45-jährigen Frau am 29. November 1949 durch. Das Intraokularlinsenmaterial bestand aus Polymethylmethacrylat (PMMA = Plexiglas). Ridley hatte während des zweiten Weltkrieges Piloten und Bordschützen der Royal Airforce mit perforierenden Fremdkörperverletzungen der Augen (z. B. durch Splitter der Plexiglaskuppeln der Cockpits) behandelt. Er stellte bereits seinerzeit fest, dass sich diese Fremdkörper im Augeninnern relativ inert und friedlich verhielten.

Nachdem sich die erste von Ridley implantierte Linse ohne nennenswerte Komplikationen 17 Monate im menschlichen Auge befand, berichtete Ridley über seine ersten Implantationen im Juli 1951 auf dem Oxford Ophthalmology Congress.

In den folgenden Jahren kam es zu enormen Weiterentwicklungen bezüglich der Intraokularlinsen, der jeweiligen Materialien, der Operationstechniken und der Art und Weise wie die Implantate in das Auge eingesetzt wurden.

Aus starren Plexiglaslinsen entwickelten sich weiche, flexible Acrylatfaltlinsen mit hohem (=hydrophilem) oder geringem (=hydrophobem) Wasseranteil. Hierdurch konnten die OP-Methoden optimiert werden. Der sogenannte „Starschnitt“ beim Grauen Star/Katarakt (die Inzision, durch die die Linse eingesetzt wurde) verringerte sich von 8-9 mm auf 1,8-2,4 mm. Dies war auch deswegen möglich, weil spezielle Kataraktentfernungsmaschinen (Phakoemulsifikation) entwickelt wurden, mit denen durch eine kleine Ultraschallnadel die getrübte Linse im Auge entfernt werden konnte.

Während in den 1980er-Jahren etwa 200.000 Kataraktoperationen in Deutschland durchgeführt wurden, sind es inzwischen in etwa eine Million dieser minimal-invasiven Eingriffe pro Jahr. Das medizinische und technische Verständnis der Augenchirurgen hatte sich mehr als nur zeitgemäß im Sinne der betroffenen Patienten weiterentwickelt. Heutzutage veraltete manuelle Techniken haben sich im Laufe der Zeit zu völlig anderen Verfahren entwickelt, die unter Einsatz von der oben erwähn-

ten Ultraschalltechnologie, teilweise neuerdings auch bildgebungsgeführt und unter Verwendung von hochmodernen Femtosekundenlasern eingesetzt werden.

Der Femtosekundenlaser

Der Femtosekundenlaser übernimmt in unmittelbar aufeinanderfolgenden Schritten das kreisförmige Eröffnen der vorderen Linsenkapsel, das Zerteilen der natürlichen Augenlinse sowie die Eröffnung der Hornhaut. Durch die kleine Öffnung hindurch werden im Anschluss die zerteilten Linsenreste abgesaugt. Dank des Einsatzes eines Femtosekundenlasers kann hochpräzise und sicher gearbeitet werden. Gewebe wird geschont und die Linsenkapsel mit einer Genauigkeit von 10 bis 15 Mikrometern (tausendstel Millimetern) eröffnet. Sie bleibt dadurch reißfester als bei herkömmlichen Techniken, ist besser zentriert und damit auch zum Einsetzen von Speziallinsen geeignet.

Materialeigenschaften

Auch die Zusammensetzung von Materialien und Implantaten hat sich im Sinne von Biokompatibilität, Verträglichkeit und Patientenfreundlichkeit extrem verbessert. Der Weg dorthin war nicht immer problemlos. Bestimmte Materialien bzw. die Herstellungsprozesse mit diesen Materialien führten bei den sogenannten hydrophilen Acrylatfaltlinsen dazu, dass bestimmte Implantate nach einiger Zeit im Auge eintrübten. Auch wenn dies nur mit einer Häufigkeit von 1–3/100.000 Implantationen auftrat, hatte es für die Patienten einen erneuten operativen Eingriff zur Folge: Die Kunstlinse musste wieder aus dem Auge entfernt und durch eine neue Intraokularlinse ersetzt werden. Die hydrophoben Intraokularlinsen waren von solchen kompletten Eintrübungen nicht betroffen. Allerdings kam es bisweilen durch Alterungsprozesse des Materials zu Veränderungen, indem sich kleine Mikrowasserserva-

kuolen im Linsenkörper bildeten (sog. „Glistenings“). Diese sind mikroskopisch klein und haben keinen direkten Einfluss auf die Sehschärfe.

Nichtsdestotrotz werden immer wieder neue Materialien entwickelt, die auch diese Veränderungen verhindern sollen. In diesem Zusammenhang ist als Neuentwicklung die Clareon Intraokularlinse zu nennen. Diese neue Intraokularlinse wurde in unserem Forschungslabor an der Universitätsaugenklinik in Heidelberg (dem David J. Apple International Laboratory for Ocular Pathology) einer wissenschaftlichen Prüfung unterzogen. Zur Untersuchung der optischen Klarheit wurden diese Kunstlinsen einem beschleunigten Alterungsprozess ausgesetzt. Mit dieser standardisierten Methode kann abgeschätzt werden, ob und in welchem Ausmaß innerhalb der nächsten Jahre Materialveränderungen wie Glistenings zu erwarten sind.

Insgesamt zeigte sich, dass das Clareon Material optisch hervorragend klar blieb und keine Materialveränderungen über eine längere Zeit auftreten.

Automatisierte Verfahren

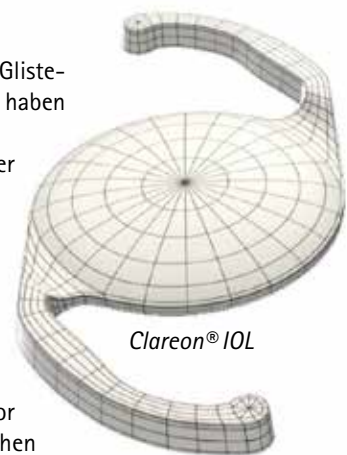
Das hydrophobe Acrylat-Material für Intraokularlinsen hat sich aufgrund der positiven Eigenschaften in Europa ganz klar als Intraokularlinsenmaterial durchgesetzt. Mit der Clareon IOL verfügen wir nun über eine neue hydrophobe IOL, die sich durch eine sehr hohe optische Klarheit auszeichnet und gleichzeitig die bewährten klinischen Eigenschaften hydrophober Kunstlinsen besitzt.

Die Entwicklung endet jedoch nicht mit den Materialeigenschaften. Moderne Faltlinsen werden, wie weiter oben erwähnt, mit speziellen Injektorsystemen in das Auge durch einen kleinen Schnitt gefaltet eingeführt. Die Clareon Kunstlinse verfügt über ein spezielles Einführsystem, das den Operateur bei seiner filigranen Arbeit unterstützt: Die Linse ist in einem speziellen Injektor (AutonoMe) „vorgeladen“, der über einen kleinen Mikroantrieb verfügt, mit dem die Linse kontrolliert und vorsichtig in das Auge eingebracht wird.

Bei herkömmlichen Injektorsystemen müssen die Intraokularlinsen manuell über Druck- oder Schraubverfahren in das Auge injiziert werden. Der Kraftaufwand ist hier weniger kontrolliert und standardisiert, wie bei diesem automatisierten Verfahren. Zusätzlich verfügt das System über einen Wundstabilisator der verhindert, dass der winzige Starschnitt bei der Implantation ein- oder aufreißt.

Insgesamt zeigt die Kombination von Linsendesign, Linsenmaterial und Injektor beim Clareon Autonome System deutlich auf, dass die Entwicklungen und Optimierungen in der Augen Chirurgie rasant und im Sinne der erkrankten Patienten voranschreiten. Eine universitäre und interdisziplinäre Einrichtung bietet hier grundsätzlich eine optimierte Versorgung und Betreuung mit besten Ergebnissen.

Literatur beim Verfasser



Clareon® IOL

Informationen

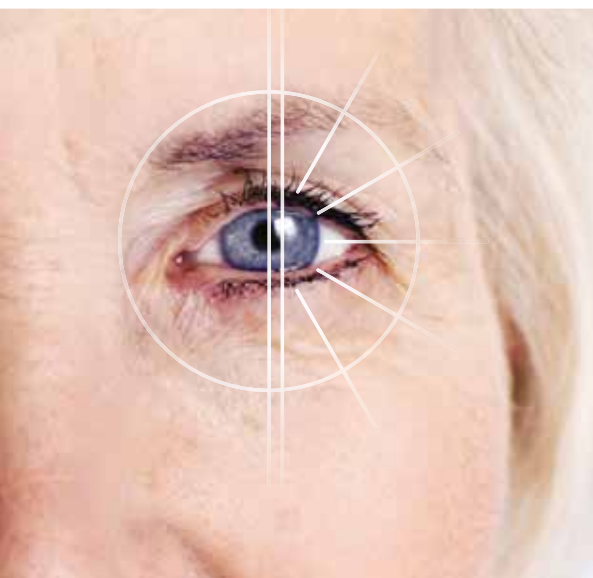
■ **Universitäts-Klinikum Heidelberg**
Augenklinik mit Poliklinik
Prof. Dr. med. G. U. Auffarth, F.E.B.O.
Ärztlicher Direktor
Universitäts-Augenklinik
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Tel. 06221.56-6669 (Zentrale)
augenklinik@med.uni-heidelberg.de
www.augenklinik-heidelberg.de

Professor Dr. med. Gerd Auffarth ist seit 2011 Ärztlicher Direktor der Universitäts-Augenklinik Heidelberg und leitet zudem das International Vision Correction Research Center (IVCRC) und das David J. Apple Laboratory for Ocular Pathology, die er als Forschungseinrichtungen der Universitäts-Augenklinik initiativ gründete. Beide Institutionen sind in Bezug auf Forschung und Studienlage international führend (Implantat- und Biomaterialforschung).

■ **Alcon Pharma GmbH**
Blankreutestraße 1
79108 Freiburg i. Breisgau
Telefon: +49 (0) 761 1304 - 0
kundenservice.freiburg@alcon.com
www.de.alcon.com

www.initiativegrauerstar.de

■ **Blinden- und Sehbehindertenverein Hamburg e.V.**
Holsteinischer Kamp 26
22081 Hamburg
Telefon: (040) 209 404 - 0
www.bsvh.org



Das Hamburger Modell einer modernen Therapie der Herzinsuffizienz



Typische Symptome der Herzinsuffizienz

- Wassereinlagerungen; insbesondere der unteren Extremitäten
- Müdigkeit
- Kurzatmigkeit
- Muskelschwäche und -schmerzen
- Benommenheit und Übelkeit
- Trockener Husten
- Erschöpfung

In der HI-Ambulanz des Universitären Herzzentrums Hamburg betreut ein multidisziplinäres Team Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und prüft auch interventionelle und chirurgische Eingriffsmöglichkeiten. Alles, was das Krankheitsbild an Expertise und diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erfordert, wird für eine umfassende Versorgung in der speziellen HI-Ambulanz angeboten. Durch die vielfältigen diagnostischen Möglichkeiten wie Biopsie und Kardio-MRT (Kernspintomographie) lässt sich beispielsweise die Ätiologie der Herzinsuffizienz besser verstehen, was eine spezifischere Behandlung der jeweiligen Ursache ermöglicht.

Herzinsuffizienz wird nach Schweregrad klassifiziert

- | | |
|------------|---|
| Klasse I | Kaum Einschränkungen bei körperlicher Aktivität. |
| Klasse II | Körperliche Aktivität führt zu Müdigkeit, Herzklopfen und Kurzatmigkeit. |
| Klasse III | Stärkere körperliche Einschränkungen bei Bewegung und Aktivität. |
| Klasse IV | Kurzatmigkeit, Schwäche, Erschöpfung, Brustschmerz – auch im Ruhezustand. |

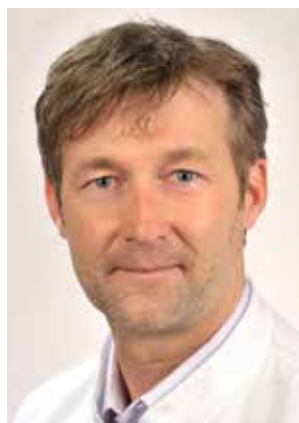
Medikamentöse Therapie

Am Anfang der Behandlung einer HI werden evidenzbasierte Medikamente kombiniert, die unterschiedlich wirken, um den Umbauprozess („Remodeling“) am Herzen aufzuhalten und für eine effiziente Herzfunktion zu sorgen. Die Medikamente gehören hauptsächlich zu der Substanzklasse der ACE-Hemmern (AT1-Rezeptor Blocker) und Beta-blocker. Seit einigen Jahren wird bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz das Präparat „ARNI“, eine Kombination aus AT1-Rezeptor- und Nephylisin-Blocker eingesetzt. Hierbei ist es das Ziel, die individuell maximal tolerable Dosis zu finden. Außer-

Derzeit hat die Herzinsuffizienz (HI) eine Prävalenz von ca. 1,8 Mio. Patienten. Jeder 10. Bundesbürger über 65 Jahre ist betroffen. Pro Jahr erkranken ca. 200.000 Menschen an einer Herzinsuffizienz. Seit Jahren ist die HI die häufigste Ursache für Hospitalisierungen: 432.893 im Jahr 2014, was einem Anstieg um 9 % zu 2013 entspricht. Zudem ist die Herzinsuffizienz die Haupttodesursache in Krankenhäusern. Die Zahl der herzinsuffizienten Patienten wird durch den demographischen Wandel schon in den nächsten Jahren dramatisch zunehmen. Trotz großer Fortschritte in der Therapie (z. B. durch innovative Medikamente und Herzunterstützungssysteme) ist die Prognose weiterhin schlecht, besonders bei fortgeschrittener Erkrankung. Daher geht das Universitäre Herzzentrum Hamburg als Schwerpunkt-klinik neue Wege für eine bestmögliche Versorgung von betroffenen Patienten.

Die Herzinsuffizienz-Ambulanz

Das Konzept besteht in der deutschlandweit einmaligen, engen Zusammenarbeit zwischen Kardiologie und Herzchirurgie in einer speziellen Herzinsuffizienz-Ambulanz. Vor dem Hintergrund mit einer bis zum Jahr 2060 prognostizierten Verdreifachung des Anteils von über 80-Jährigen an der Gesamtbevölkerung wird die HI zu einer sozio-ökonomischen Herausforderung für das 21. Jahrhundert. Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz ist komplex; das Patientenkollektiv heterogen. Es stellen sich Patienten mit einer akuten kardialen Dekompensation vor; andere Patienten benötigen eine Optimierung der medikamentösen Therapie oder eine Indikationsstellung für ein Herzunterstützungssystem bzw. für eine Herztransplantation (HTx).



PD Dr. med. Markus J. Barten



PD Dr. med. Meike Rybczynski

dem benötigen die meisten Patienten entwässernde Medikamente (Diuretika), um den durch das Herzversagen möglichen Rückstau des Blutes zu verhindern oder rückgängig zu machen.

Vorstellig werden die meisten Patienten, weil sie nach einer akuten Dekompensation oder bei fortgeschrittener Erkrankung von anderen Kliniken oder niedergelassenen Ärzten an eine universitäre Fach-Ambulanz überwiesen werden.

Wenn Symptome wie Belastungsdysspnoe und Ödeme persistieren, ist eine Optimierung der medikamentösen Therapie dringend notwendig. In einer Schwerpunkt-Ambulanz sind alle Ressourcen vorhanden, um eine engmaschige Betreuung und Überwachung des Therapieerfolgs zu gewährleisten.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Im Verlauf einer HI entwickeln sich oft Herzrhythmusstörungen, die mit einer Inzidenz von 85% aus den Hauptkammern (ventrikuläre Arrhythmien) zu den häufigen Phänomenen der Herzinsuffizienz gehören. Implantierbare Defibrillatoren (ICD) werden nach entsprechender Risikostratifizierung als primäre oder sekundäre Prävention implantiert und führen zu einer dramatischen Verringerung des durch Rhythmusstörungen ausgelösten plötzlichen Herztodes. Betroffene Patienten erhalten bei wiederholt auftretenden ventrikulären Tachykardien (VT) einen ICD, um die Herzfunktion zu stabilisieren.

Ist zudem die Kontraktion von rechtem und linkem Ventrikel bzw. zwischen Vorhof und Ventrikel innerhalb des linken Ventrikels asynchron, dann kann eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mit Implantation einer links-ventrikulären Sonde über den Sinus coronarius die Herzfunktion verbessern. Denn 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 die Prognose der HI deutlich verbessert wird. Wichtig ist in diesem Zusammenhang eine konsequente medizinische Überwachung der betroffenen Patienten, um auf eine potentielle Verschlechterung zügig therapeutisch reagieren zu können. Dazu bieten sich spezielle implantierbare Überwachungssysteme an.

Wenn sich der Zustand der terminalen Herzinsuffizienz trotz aller Maßnahmen weiter verschlechtert, ist die Herztransplantation (HTx) der Goldstandard der Therapie.

Herztransplantation

Allgemein werden Herzen in Deutschland, welches Mitgliedsland im Verbund von Eurotransplant ist, derzeit fast ausschließlich an Patienten vermittelt, die im hochdringlichen Status im Transplantationszentrum so lange warten, 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 entscheiden sich viele Patienten in Abstimmung mit dem behandelnden Mediziner für den Einsatz eines dauerhaften mechanischen ventrikulären Herzunterstützungssystems (Ventricular Assist Device, VAD) zur Lebensrettung und Überbrückung der Wartezeit auf die HTx.

Permanente Herzunterstützungssysteme

Zur neuen Generation der Herzunterstützungssysteme gehört das in Deutschland oft eingesetzte Heartmate3 (HM3)[®], 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 kann das HM3 bis zu 10 Liter Blut pro Minute pumpen. Im Inneren des Gehäuses sind „schwebende“ Antriebe in einem magnetischen Feld reibungsfrei gelagert, so dass sich die Haltbarkeit des Systems einerseits verlängert und andererseits die Zerstörung der Blutbestandteile (z.B. Blutplättchen) verringert wird. 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 bis zu 14 Stunden (als Antrieb für den Controller), kann der Patient sich frei bewegen. Im Universitäres Herzzentrum Hamburg bevorzugen wir bei nicht am Herz voroperierten Patienten einen minimalinvasiven Zugang ohne Eröffnung des Brustbeins für eine VAD Implantation.

In der 2018 veröffentlichten multizentrischen Studie MOMENTUM 3 lag die Überlebensrate der Patienten mit HM3 bei 87,3% nach 6 Monaten, 84,4% nach einem Jahr und 77,9% nach zwei Jahren. Die Inzidenz von Komplikationen war insgesamt sehr niedrig. Die Schlaganfallrate lag bei 10% pro Patientenjahr und die Rate an Driveline-Infektionen bei 6,5%. Zudem nahm die Gehstrecke teilweise bis zu über 300m unter HM3 Therapie im 6-Minuten-Gehtest signifikant im Vergleich zum Zeitpunkt vor der HM3 Implantation zu. Die Lebensqualität gemessen mit standardisierten Fragebögen (u.a. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) verbesserte sich schon ab dem ersten Monat nach HM3 Therapie signifikant im Vergleich ohne HM3 Unterstützung. Zudem kam es schon innerhalb des ersten Monats nach HM3 Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Gedächtnis-





Das Team der Herzinsuffizienz-Ambulanz Hamburg.

funktion. Ein wesentlicher Vorteil des HM3 gegenüber anderen VADs besteht darin, dass ein künstlicher Pulsschlag verhindert und sich Blutgerinnsel (Thrombosen) nur innerhalb der HM3-Pumpe bilden.

Im Allgemeinen ist für das Langzeiterleben bei VAD-Therapie das postoperative Management von großer Bedeutung, um das potentielle Risiko einer Infektion der VAD Driveline-Austrittsstelle und Komplikationen durch die notwendige Antikoagulation mit Cumarinen (z. B. Marcumar, Falithrom, Warfar etc.) wie Blutungen oder Blutgerinnsel zu verhindern. Derzeit ist das Überleben der neuen Generation der VADs vergleichbar mit einer Herztransplantation.

Kommt ein Patient für eine HTx nicht infrage, dann kann der Patient auch dauerhaft mit einem VAD unterstützt werden.

Interdisziplinäre Versorgung – ambulant und stationär

Das Hamburger Modell

Besonders vorteilhaft ist beim Hamburger Versorgungsmodell die enge Anbindung der HI-Ambulanz an die Herzinsuffizienzstation (Heart Failure Unit, HFU). Hier erfolgt die Betreuung von Patienten mit schwerer HI, Patienten nach Implantationen von VAD, HTx Patienten, aber auch Patienten, die als hochdringlich auf der HTx-Liste stehen. Diese Anbindung ist besonders wertvoll, da im Krankheitsverlauf HI Patienten immer wieder stationäre Behandlungen benötigen, vor allem bei akuten Dekompensationen. Eine wichtige Schnittstelle ist dann die Entlassung aus dem Krankenhaus, so dass eine Fortführung bzw. Anpassung der Therapie im ambulanten Bereich erfolgt. Diese erfordert immer ein sorgfältiges und genau strukturiertes Überleitungsmanagement. Das Entlassungsmanagement sollte am besten bereits vor der Aufnahme, aber spätestens mit ihr beginnen. Eine gute Zusammenarbeit mit dem behandelnden Kardiologen und / oder Hausärzten ist zudem eine Grundvoraussetzung für eine optimale Behandlung.

In Hamburg arbeiten nicht nur Kardiologie und Chirurgie zusammen, sondern auch Psychologen und Ernährungsmediziner sind ein fester Bestandteil des HI-Teams.

Damit in der HI-Ambulanz und auf der HFU die Patienten adäquat betreut und geschult werden können, braucht man geeignetes Fachpersonal. Nach anfänglichen Schwierigkeiten, nicht nur genügend, sondern auch geeignetes Personal zu finden, hat sich in Hamburg ein fester Stamm an Personal etabliert, zu dem spezialisierte Herzinsuffizienz-Pflegekräfte gehören. Auch für Patienten mit einem VAD und für die herztransplantierten Patienten stehen am Universitären Herzzentrum Hamburg spezielle hochqualifizierte Pflegekräfte als Koordinatoren zur Verfügung. Dabei sind diese spezialisierten Pfle-

gekräfte ein ganz wesentlicher Bestandteil der Versorgung, da sie in ihrer jeweiligen Funktion die ersten Ansprechpartner der Patienten sind und die Patienten entweder während des gesamten Verlaufs der Herzinsuffizienz oder nach VAD Implantation und nach HTx begleiten. Neben der Vermittlung von medizinischem Wissen über Medikamente, das VAD oder der HTx, sind regelmäßige Schulungen für Patienten, deren Angehörige und medizinisches Personal obligat. Somit ist in Hamburg ein erfolgreiches Überleitungsmanagement von Ambulanz und Station gewährleistet.

Als besonders hilfreich für eine gezielte Überwachung der Patienten mit HI im ambulanten Bereich halten wir in Hamburg die Entwicklung eines drahtlosen Miniatorsensors (CardioMEMS® HF System), der mithilfe eines Katheters in die Pulmonalarterie (PA) implantiert wird. Danach sendet der Sensor Daten über den Druck in der PA und zur Herzfrequenz direkt aus dem Körper an die behandelnden Ärzte. So erhalten die Ärzte frühzeitige Hinweise auf ein etwaiges Fortschreiten der Herzinsuffizienz und können durch proaktives Management der HI-Medikation (z. B. Diuretika) den PA-Druck wieder stabilisieren, um somit Krankenhausaufenthalte zu reduzieren und die Lebensqualität des HI-Patienten zu erhalten.

Fazit

Die HI ist aufgrund des stetigen Älterwerdens der Bevölkerung eine zunehmende Erkrankung, die mit hoher Mortalität und häufigen Hospitalisierungen einhergeht. Die Krankheitskosten steigen kontinuierlich. Zur Optimierung der Versorgung bei der HI müssen strukturierte sektorenübergreifende Kooperationen etabliert und die Behandlungsqualität und -kontinuität sichergestellt werden. Das gelingt nur wenn alle beteiligten Ärzte wie Hausärzte, Kardiologen, Ärzte aus regionalen Krankenhäusern und aus überregionalen Schwerpunkt Kliniken miteinander kooperieren. Nur durch eine solche interdisziplinäre Kooperation aller beteiligten Ärzte, wird es gelingen zum einen die HI frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, und zum anderen die Mortalität und Hospitalisierungsrate zu senken.

In einer Schwerpunkt Klinik ist es für eine optimale Versorgung der fortgeschrittenen HI vorteilhaft, wenn entsprechend dem Hamburger Modell eine enge Verbindung zwischen Kardiologie und Herzchirurgie und eine Vernetzung der Schwerpunkt-Ambulanz und der HFU besteht. Im Mittelpunkt der Behandlung steht immer der „mündige“ Patient, d.h., er muss vom Arzt über seine Erkrankung und deren Therapiemöglichkeiten umfassend aufgeklärt werden. Zudem ist ein Team aus Psychologen und hochspezialisierten Pflegekräften eine weitere Voraussetzung für eine optimale Therapie, um auf allen Stufen der Erkrankung und der daraus resultierenden Therapieoptionen dem Patienten in jedweder Hinsicht begleitend gerecht zu werden und damit eine akzeptable Lebensqualität für den Erkrankten zu ermöglichen.

Informationen

■ Privatdozent Dr. med. Markus J. Barten

Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Privatdozent Dr. med. Meike Rybczynski

Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
Martinistrasse 52

20246 Hamburg

Kontakt: Tel.: (040) 7410- 52440;

Fax:(040) 7410- 54931

www.uke.de

www.herzinsuffizienzantworten.de

www.abbott.com/abbott-

stjudemedical.de

Interventionelle Onkologie

Elektrochemotherapie – am Beispiel von Lebermetastasen

Minimal-invasive, bildgesteuerte Verfahren spielen in der multimodalen Krebstherapie eine zunehmend wichtige Rolle. Zeitgleich ist die interventionelle Onkologie das Teilgebiet der interventionellen Radiologie, das sich derzeit am schnellsten weiterentwickelt. Das ist von Vorteil, weil bei Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Tumorabsiedlungen in vereinzelten Organen, d.h. in einer oligometastasierten Situation und bei Vorliegen einer weniger aggressiven Tumorbiologie, die Überlebenschancen durch lokale Therapien erheblich verbessert werden. So ergänzen minimal-invasive lokale Verfahren bei verschiedenen Tumorerkrankungen die medikamentös-systemischen und die chirurgischen Therapien.

Minimal-invasive Verfahren sind auch im Kontext der demographischen Entwicklung von großer Relevanz. Einerseits wird das Patientenkontingent zunehmend älter, andererseits überleben Patienten mit malignen Erkrankungen durch Früherkennung und verbesserte Therapien immer länger. Begleiterkrankungen, die sich im Alter naturgemäß häufen, schränken nicht selten aggressive Therapien ein. Ein Vorteil minimal-invasiver radiologischer Verfahren ist, dass Tumore ohne Beeinträchtigung des gesamten Organismus und der umgebenden gesunden Strukturen zerstört werden können. Diese Verfahren sind im Allgemeinen nebenwirkungsarm und sehr schonend für die Patienten, weshalb sie sich auch für betagte Patienten mit Begleiterkrankungen anbieten. In der palliativen Situation ist die bestmögliche Lebensqualität der Patienten ein ebenso wichtiges Ziel, wie eine möglichst langfristige Tumorkontrolle.

Sekundäre Lebermalignome sind ein wichtiges Behandlungsziel lokaler Therapien in der Onkologie. Lebermetastasen sind von prognostischer Relevanz und sollten auch bei einer synchronen extrahepatischen Tumormanifestation priorisiert werden, denn Letztere sind (bis auf wenige Ausnahmen) nicht lebenslimitierend. Ein wichtiges Patientenkollektiv, das von lokalen Therapien signifikant profitiert sind die Patienten mit nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen. Die CLOCC-Studie, eine 2017 publizierte, randomisierte Langzeitstudie, hat ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben für Patienten mit einer Kombinationstherapie aus lokalen Ablationsverfahren und der systemischen Chemotherapie im Vergleich zu der alleinigen Chemotherapie gezeigt (Ruers T et al. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 1;109(9)). Eines der wichtigsten Ergebnisse der CLOCC-Studie ist, dass im kombinierten Therapiekollektiv nach 8 Jahren 4-mal mehr Patienten überlebt haben, als im Chemotherapie-Patientenkollektiv. Diesen beeindruckenden Daten Rechnung tragend hat die European Society of Medical Oncology (ESMO) reagiert und die lokalen Ablationsverfahren in das aktuelle Konsensuspapier zur Behandlung des metastasierten

kolorektalen Karzinoms (mCRC) aufgenommen (Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016). Die ESMO-Leitlinie erlaubt sogar eine hohe Flexibilität bei der Methodenauswahl der Thermoablation: „A treatment goal of ablation is a relatively new concept for patients with mCRC and involves an attempt to eradicate all visible metastatic lesions using the best instrument from the toolbox of LATs (Abk. Local Ablative Therapies), in combination with systemic therapy. Das ist eine sehr richtige und weitsichtige Entscheidung, denn nicht jedes Verfahren ist für jede Metastase gleich gut geeignet. Die Wahl der Therapie wird von den Parametern „Anzahl, Größe und Lage“ der Metastasen bestimmt. Somit konkurrieren die verschiedenen thermo-, radio- und chemoablativen Verfahren nicht miteinander, sondern ergänzen sich gegenseitig und werden in der Hand des erfahrenen Interventionalisten supplementär eingesetzt. Die radiologisch-interventionelle Expertise impliziert, dass ein breites Spektrum an Verfahren und Technologien beherrscht werden muss.

Ziel der minimal-invasiven, lokal-ablativen Therapien ist primäre und sekundäre Malignome unter Verwendung bildgebender Verfahren effizient und zeitgleich schonend zu zerstören. Bei den perkutanen ablativen Verfahren werden die, für das jeweilige Verfahren speziellen Sonden oder Applikatoren unter Bildsteuerung in der Zielregion positioniert. Je nach Technik arbeiten die Sonden eigenständig im standalone Modus, wie bei der lange etablierten Radiofrequenzablation (RFA), welche mit Wechselstrom das Tumorgewebe erhitzt. Ein Nachteil der RFA ist die therapeutische Limitation auf kleinere Zielläsionen bis zu 3,0 cm Durchmesser. Andere Techniken können die abgegebene Energie mehrerer Sonden miteinander synchronisieren, sodass die Ablationszone vergrößert werden kann. Im Falle der



PD Dr. med. Attila Kovács

Abb. 2019 vor ECT: Die kontrastverstärkte MRT zeigt eine solitäre, im Durchmesser 7,5 cm messende Lebermetastase eines kolorektalen Karzinoms. Die Metastase befindet sich am Resektionsrand in der bereits voroperierten Leber. Bei ausgeschöpften systemischen Chemotherapien, bei Inoperabilität sowie bei der Größe der Metastase war die ECT eine erfolgsversprechende lokale Therapieoption.

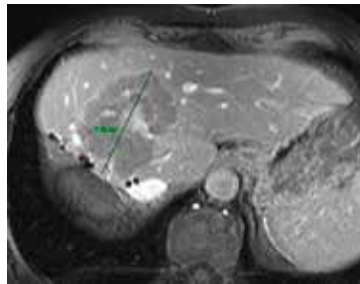
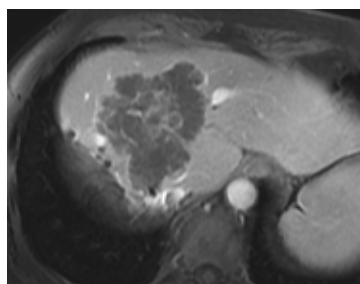


Abb. 2019 ECT: Bei der Positionierung der ECT-Sonden in der Zielläsion ist besonders auf eine möglichst parallele Einbringung und auf den optimalen Abstand zwischen den Sonden zu achten. Sobald die Sonden positioniert sind, kann die intravenöse Applikation des Cytostatikums, in diesem Fall vom Bleomycin, begonnen werden.



Abb. 2019 nach ECT: Bereits zwei Tage nach der Elektrochemotherapie ist im MRT eine vollständige Destruktion der Metastase zu sehen. Zu beachten ist die präzise Zerstörung des malignen Gewebes bis zum Metastasenrand, trotz der großer Ausdehnung. Die peritumoralen großen Gefäße sind weiterhin regelrecht perfundiert.



Mikrowellenablation (MWA) zum Beispiel auf bis zu 5 cm Tumordurchmesser. Ähnlich der MWA können auch bei der Cryotherapie, bei der die Tumorzellen durch wechselnde Schockgefrierung zerstört werden, mehrere Sonden miteinander synchronisiert werden.

Bei der interstitiellen Brachytherapie (iBT) findet die Bestrahlung von innen, durch in den Tumor eingebrachte Applikatoren statt. Der Größe und Konfiguration der Zielregion sowie der Strahlensensibilität der umgebenden Organe kann man durch mehrere Applikatoren und ein sehr präzises „dose-painting“ gerecht werden.

Trotz dieser Vielfalt der thermo- und der radioablativen Techniken sind diese Verfahren in bestimmten Situationen limitiert. Hierzu zählen Zielläsionen, deren Größe die sichere Ablationszone der thermischen Verfahren übersteigt. Thermische Verfahren werden auch durch den „heat-sink“ Ef-

fekt beeinträchtigt: Die unerwünschte Abkühlung von Wärmesonden in der Nähe von Gefäßen.

Dieser Effekt ist besonders bei der RFA zu beobachten. Die Entwicklung der thermischen Nekrose wird entscheidend vom thermischen Widerstand des Gewebes beeinflusst. Die Radio-Ablation ist in der Nähe strahlensensibler Organe, wie Magen und Dickdarm limitiert.

So gesehen ist die Chemoablation eine willkommene Ergänzung des Portfolios lokaler Therapieverfahren.

Die Elektrochemotherapie (ECT)

Die Elektrochemotherapie (ECT) ist eine kombinierte Tumorthherapie, welche die lokale Wirkung eines systemisch verabreichten Chemotherapeutikums durch reversible Elektroporation verstärkt. Die ECT ist somit im Gegensatz zu den meist thermischen ablativen Verfahren eine zytotoxische lokal-ablative Therapie, welche durch elektrische Impulse vermittelt wird. Die Anfänge der Bioelektrizität reichen bis ins 18. Jahrhundert auf den Biophysiker Luigi Galvani aus Bologna zurück. Seine Untersuchungen über die tierische Elektrizität waren die Grundlage für die Entwicklung elektrochemischer Zellen – „Galvanische Zellen“ genannt. Den Einsatz von Gleichstrom zu Heilzwecken nennt man Galvanotherapie. Diese nutzt den vergleichsweise niedrigeren elektrischen Widerstand von ca. 250 Ω in Tumorzellen (im Vergleich zu den gesunden Zellen von bis zu 2500 Ω), um zwischen Elektroden einen gleichgerichteten Schwachstrom durch die krebserkrankten Zellen fließen zu lassen. Die Elektrolyse führt über multifaktorielle Prozesse zur Gewebsdestruktion.

Ein ähnliches Prinzip verfolgt die irreversible Elektroporation (IRE), bei der starke elektrische Impulse die Zellmembran zerstören, was folglich zu Apoptose der Tumorzellen führt. Im Gegensatz zu der IRE führt bei der ECT der elektrische Impuls nicht zu der entscheidenden Gewebsdestruktion. Der Stromstoß aus Kondensatorentladungen wird quasi als trojanisches Pferd genutzt, um die Permeabilität der Tumorzellmembran temporär zu erhöhen und somit den zytotoxischen Wirkstoff in die Zelle zu befördern. Das ist essentiell für Chemotherapeutika mit großen und komplexen Molekülstrukturen, wie z. B. Bleomycin, das sonst nicht in die Tumorzellen gelangen könnte. Bleomycin als Zytostatikum setzt sich aus zwei Einzelverbindungen, dem Bleomycin-A2 und -B2 zusammen; jeweils mit der Summenformel $C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3+$ und $C_{55}H_{84}N_{20}O_{21}S_2$. Somit ist Bleomycin mit einer molaren Masse um die 3000 g/mol im Vergleich zu anderen onkologischen Standardtherapeutika als Schwergewicht anzusehen. Nicht nur für Bleomycin, sondern auch für andere schlecht permeable Zytostatika öffnet die ECT die Zellmembran. Die Elektroporation ist eine in der Molekularbiologie häufig verwendete Methode, um Substanzen aus dem Extrazellulärraum durch eine vorübergehende Permeabilisierung der Zellmembran in das Zellinne-

Bei der Elektrochemotherapie wird die Verabreichung eines niedrig dosierten Chemotherapeutikums mit einem direkt in den Tumor applizierten elektrischen Puls (Elektroporation) kombiniert. Das niedrig dosierte Chemotherapeutikum wäre normalerweise nicht effektiv in der Tumorbehandlung, da es die Zellmembran der Zellen kaum durchdringen kann. Wenn jedoch der elektrische Impuls appliziert wird, bilden sich Poren in der Zellmembran; das Medikament kann in die Zelle eindringen.

Da das Chemotherapeutikum vor allem in Tumorzellen wirksam ist, wird das gesunde Gewebe geschont.

Die Elektrochemotherapie wurde durch die jeweiligen Fachgesellschaften in die Leitlinien zur Behandlung des Melanoms, des Mammakarzinoms, des Plattenepithelkarzinoms sowie des Merkelzellkarzinoms aufgenommen.

re zu transportieren. Maß der Permeabilitätssteigerung ist die mittlere inhibitorische Konzentration (IC50), welche die Konzentration eines Hemmstoffes bezeichnet, die eine 50%-ige Inhibition einer Bakterienpopulation respektive in der Onkologie einer Tumorzellreihe bewirkt. Die Erhöhung der Permeabilität bewirkt eine Effektivitäts-Steigerung des Therapeutikums, was formal in einer Linksverschiebung der IC50-Kurve resultiert. Diese Effektivitätssteigerung ist je nach Zytostatikum unterschiedlich stark ausgeprägt und beträgt für Bleomycin einen Faktor von bis zu 700. In vitro-Experimente haben für verschiedene Tumorzellreihen folgende, signifikante Effektivitäts-Steigerungen ergeben: 700-fach für Capan-2 (Adenokarzinom des Pankreas), 250-fach für LN1 (Karzinom des Ovars), 700-fach für T47D (Mammakarzinom) und 100-fach für Lewis Lung 2 (Bronchialkarzinom).

Ein wesentlicher Vorteil von Bleomycin ist eine von der Histologie unabhängige Toxizität, d.h., die Wirksamkeit ist weitestgehend unabhängig von der zugrunde liegenden Tumor-Entität.

ECT bei kutanen Tumoren und Metastasen

Die ECT hat sich bereits bei primären und sekundären Hauttumoren gut bewährt. Malignome im Kopf- und Halsbereich stellen Chirurgen vor besondere Herausforderungen: Die betroffenen Patienten befürchten die zu erwartenden kosmetischen Ergebnisse. Auch sind die therapeutischen Optionen bei bereits strahlentherapierten HNO-Tumoren aber auch bei Thoraxwandmetastasen limitiert. In diesen Fällen ist die ECT eine gute therapeutische Alternative. Das Verfahren hat neben der Ansprechrate von 70-80% den großen Vorteil, das umliegende Gewebe kaum zu schädigen. Die ECT scheint besonders bei Basalzellkarzinomen effektiv zu sein – bei dieser Entität führte die Therapie in 91% zu einer kompletten Remission (G. Bertino et al. Eur J of Cancer 2016; 63:41e52). Generell sprechen unter 3 cm messende Hauttumore besser an als größere, ebenso primäre Malignome besser als Metastasen und Radio-Chemotherapie-naive Tumore besser als vorthapierte.

ECT bei Leber-Metastasen

Die ECT überzeugt auch bei Metastasen in parenchymatösen Organen. Wie bereits eingangs Erwähnung fand, treten Lebermetastasen bei zahlreichen Tumorerkrankungen auf. So ist die Leber auch bei kolorektalen Karzinomen eine bevorzugte Lokalisation der Metastasierung. Die Lebermetastasen des mCRC sind strategisch entscheidend, weil sie in den meisten Fällen lebenslimitierend sind. Eine Studie hat ein 85%-iges vollständiges Ansprechen bzw. ein 15%-iges partielles Ansprechen der Lebermetastasen des mCRC einen Monat nach ECT respektive von 71% und 29% 5 Monate nach ECT gezeigt (Edhemovic I et al. J Surg Oncol 2014;110 (3):320-7). Die einzelnen Metastasen waren bis zu

29mm im Durchmesser und 48% befanden sich in der unmittelbaren Nähe von großen Gefäßen.

Durchführung der ECT

Prinzipiell kann die ECT kutan, perkutan oder intraoperativ durchgeführt werden. In jedem Fall ist eine Intubationsnarkose erforderlich, weil die abgegebenen Stromimpulse Muskelzuckungen auslösen. Für kutane Ziele werden meist Stempelsonden mit einer festen Architektur verwendet. Die Elektroden sind je nach Architektur linear, hexagonal oder scheibenförmig angeordnet. Die Eindringtiefe dieser Elektroden wird manuell eingestellt. Für die perkutane Therapie parenchymatöser Organe oder auch für die intraoperative Positionierung werden Freihand-Elektroden verwendet. Je nach Größe, Konfiguration und Lokalisation der Zielregion können unterschiedlich lange aktive Spitzen, Schaftlängen und -stärken ausgewählt werden. Maximal können 6 Sonden synchron betrieben werden. Die Therapieplanung erfolgt Software-basiert – hierbei spielt die parallele Positionierung der Sonden in einem definierten Abstand zueinander eine essentielle Rolle für die optimale therapeutische Abdeckung der Zielläsion. Angestrebt wird ein Abstand von 2,0 bis 2,5 cm zueinander sowie eine zu applizierende Spannung von ca. 1000 Volt pro cm. Sobald die Elektroden positioniert sind, wird Bleomycin oder ein anderes Zytostatikum Körperoberflächen-dosisadaptiert intravenös appliziert. Nach ca. 8 Minuten Verteilungszeit beginnt die Elektroporation. Hierbei werden die einzelnen Elektroden sequentiell gegeneinander verschaltet und die Stromimpulse EKG-gesteuert abgegeben. Die Impulsabgabe erfolgt in der refraktären Phase des Herzens, um zu vermeiden, dass Rhythmusstörungen evoziert werden. Unmittelbar nach der Elektroporation werden die Sonden entfernt und die Patienten können aus der Narkose erwachen.

Die Patienten empfinden die ECT als eine gut verträgliche, schmerzlose und nebenwirkungsarme Therapie, die weder relevante Schmerzen, noch Übelkeit oder sonstige systemische Nebenwirkungen erzeugt.

Fazit

Die ECT ist eine nicht-thermische lokale Ablationstechnik mit einigen vorteilhaften Besonderheiten. Bleomycin als wirksames Agens weist eine hohe Toxizität gegen eine Vielzahl von Tumorentitäten auf. Dabei werden – trotz der therapeutischen Effektivität – kollagene Strukturen wie Gefäße und Gallengänge geschont. Die ECT ist wiederholbar und eignet sich als lokale Therapie intermittierend zwischen Chemotherapie-Zyklen. ECT hat das Potential relevante Lücken in der lokal ablativen Therapie zu schließen: Z. B. bei Läsionen, die für eine thermische Ablation zu groß sind, ferner bei nicht strahlensensiblen Tumoren oder wenn die Zielläsion in der unmittelbaren Nähe von strahlenvulnerablen Organen liegt.

Literatur beim Verfasser



Informationen

■ **PD Dr. med. Attila Kovács**
Chefarzt der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie
MediClin Robert Janker Klinik
Villenstr. 8
53129 Bonn
Tel. +49 228 53 06 – 0 Zentrale
www.robert-janker-klinik.de

■ **IGEA S.p.A. Deutschland**
Medizinischer Informationsservice
Marcel-Breuer-Str. 15
80807 München
Telefon: +49 (0) 89 / 5908 1236
info.de@igeamedical.com
www.igeamedical.de
www.igeamedical.com



Burnout – ein Energiemangel durch mitochondriale Funktionseinschränkungen

Seit 2006 nehmen die Diagnoseverschlüsselungen der Krankenkassen für psychische Erkrankungen exponentiell zu, obwohl sich weder Ernährungs- noch Arbeitsverhalten in Deutschland verändert haben. Somit findet sich keine soziale Erklärung für den Anstieg der „psychisch“ bedingten Krankenstände.

Der Begriff des Burnout-Syndroms wurde bereits 1974 von Herbert Freudenberger in den USA geprägt, als er Pflegepersonal beobachtete. Ein wesentliches Kriterium dieses Syndroms ist chronischer Stress, der dann zu einem Gefühl der totalen Erschöpfung ohne jegliche physische und emotionale Reserven führt. Es kann zu einer Distanzierung zum eigenen Beruf im Sinne der inneren Kündigung führen, oft werden die Betroffenen zynisch. Das kann sich auch auf den sozialen Bereich auswirken. Das Selbstverständnis im Sinne der eigenen Leistungsfähigkeit und somit das Gefühl der Wertigkeit leiden extrem, da sich die Betroffenen vormals stark über ihren Erfolg oder ihr Ideal definiert haben. https://de.wikipedia.org/wiki/Burn-out#/media/File:Symptome_des_Burnout-Syndroms.png

Abweichend oder besser ergänzend zu dieser Definition erkenne ich in diesem Zusammenhang einen wesentlichen Einfluss der Biochemie.

Um 2006 dehnte sich zudem die moderne Kommunikation mit Smartphones, Computern und sozialen Medien auch auf den privaten Bereich aus. Es gibt seitdem keine „mediale und kommunikative“ Auszeit mehr. Das blaue Licht dieser Medien hat einen negativen Einfluß auf das menschliche Hormonsystem. Insbesondere auf die wichtigen Hormone Melatonin (Melatonin wird in der Zirbeldrüse aus der Aminosäure Tryptophan über Serotonin gebildet) und Cortisol, die am Wach-Schlaf-Rhythmus grundlegend beteiligt sind. Ob jemand jedoch ein Burnout-Syndrom entwickelt, hängt von seiner Persönlichkeit, seiner genetischen Entgiftungsfähigkeit und Disposition ab. Um „auszubrennen“, muss der Patient vorher einige Zeit „gebrannt“ haben. Das bedeutet, dass der Erkrankte im Vorfeld seine gesamten Energien und seine umfassende Begeisterungsfähigkeit, Zeit und

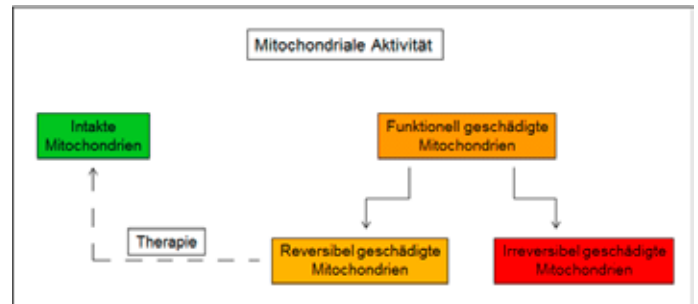
Kraft in ein – oder sogar mehrere unterschiedliche – Projekt(e) investiert hatte und mit Blick auf die Verwirklichung auf lebenswichtige Feedbackreaktionen verzichtete.

Die Situationen und Ursachen für ein Burn-Out-Syndrom sind vielfältig und individuell unterschiedlich, aber bei jedem betroffenen Patienten entsteht definitiv ein Mehrbedarf an Mikronährstoffen und Entsäuerung.

Die Herzratenvarianzanalyse würde eine starke Einschränkung der Modulationsbreite aufweisen, bis sie nur noch den Vagotonus, ausschließliches Wirken des Para-



Dr. med. Dirk Wiechert



sympathikus, zulässt, weil alle nicht absolut lebenswichtigen Nebenverbrauchsaggregate zum Erhalt der Existenz abgeschaltet werden. Diese Menschen sind folglich total erschöpft und „ausgebrannt“. Der Alltag kann nicht mehr bewältigt werden. Der Betroffene wird mangels pathologischer Werte in den klassischen Laborparametern als psychisch krank deklariert und leider häufig mit Psychopharmaka versorgt.

Antriebssteigernde Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, können aber auch nur das hemmen, was da ist. Darüber hinaus greifen alle Psychopharmaka in den NO-Stoffwechsel ein. Daher sollte die Diagnostik in Richtung der notwendigen Voraussetzungen des Betroffenen zur nachhaltigen Bildung der Neurotransmitter erweitert werden.

Beim Burnout geht es um die Funktion der Nervenzellen und der Zellen, die die Neurotransmitter produzieren! Anders als bei der Depression, bei der Sport therapeutisch hilfreich ist, sind Menschen, die von dem echt ausgebrannten Burnout betroffen sind, lange Zeit nicht mehr zu körperlicher Aktivität in der Lage bzw. benötigen eine auffallend lange Erholungszeit.

Weil der Körper es schafft, den Lebensstil an die Mikronährstoffversorgung anzupassen, finden wir in den klassischen Laborparametern für lange Zeit Normwerte.

Burnout ist kein allein psychisches, sondern letztendlich auch ein biochemisches Problem.

Die genetische Entgiftungskapazität unterscheidet die Menschen bei gleicher Grundbelastung hinsichtlich ihrer Regenerationsfähigkeit. So ist der eine Mensch schon bei sehr geringer körperlicher oder nervlicher Belastung überfordert, andere scheinen unerschöpfliche Energiereserven zu haben.

Einige Menschen können rauchen, Alkohol verkonsumieren oder/und einer Tätigkeit mit hoher Arbeitsplatzkonzentration von Giftstoffen nachgehen und bleiben dennoch gesund und leistungsfähig.

Der Einfluß der Epigenetik

Unsere Vorfahren haben deutlich grausamere Erfahrungen gemacht als wir. Aus Tierversuchen an Ratten weiß man, dass z. B. die Zuwendung in den ersten Lebenswochen zu einer guten Stressresilienz im späteren Leben führt, während die Ratten, die von ihrer Mutter getrennt wurden, scheu und ängstlich wurden. Die Ursache ist eine Methylierung der Erbinformation, die besondere Genabschnitte für die

Ablesung blockiert und andere dafür aktiviert. Es ist also zu keiner Mutation gekommen, sondern lediglich zu einer veränderten Ablesbarkeit des Genoms im Zellkern. Diese Veränderung lässt sich vererben und benötigt einige Generationen, um sich wieder zu relativieren. So können scheinbar unbedeutende Einflüsse solch weitreichende Folgen haben.

Die moderne Forschung der Epigenetik belegt, dass die Erfahrungen der Großeltern für die Epigenetik der Enkelkinder verantwortlich sind. Dieses müsste in der täglichen therapeutischen Praxis viel mehr Beachtung finden. <https://www.mpg.de/11396064/epigenetik-vererbung>

Eine ausführliche Anamnese reicht im Allgemeinen aus, um eine recht sichere Diagnose zu treffen.

Der Körper kann über verschiedenste Enzymkaskaden und Ausnutzung des Genoms viele Mängel ausgleichen. Mit dem Lehrbuchwissen der Zellphysiologie kann man bereits erforschte Parameter messen und bei Bedarf entsprechend korrigieren. Eine gesunde Mischkost sollte eigentlich die Versorgung mit Mikronährstoffen sichern. Leider ist das keineswegs so, denn der Abgleich der zweiwöchigen Verzehrprotokolle und der dazugehörigen Laborparameter beweisen in meinem Praxisklientel in etwa 90% etwas ganz anderes. Die normale Menge der Nahrung kann ausreichen, wenn die Vitalstoff-Speicher gefüllt sind; es nicht die Energie in Form von Kalorien, davon haben wir eher zu viel. Auf dem Weg dahin sehe ich aber bei den Nüchternkontrollwerten unter der Optimalergänzung, dass diese über viele Monate schlechter ausfallen, als bei der Eingangsuntersuchung. Das zeigt also an, dass der Körper in die Reparatur und Regeneration geht und im Vertrauen auf die tägliche Lieferung auch bereit ist, in der regenerativen Nachtphase deutlich auf die Reserven zurückzugreifen – diese nicht speichert, sondern nur Wiederaufbau betreibt. Je nachdem, wie lange das dauert, dauert es auch, bis unter optimaler Ergänzung im Labor Normwerte messbar und ggf. mit ausgeglichener Ernährung auch aufrecht zu erhalten sind.

Welche Messparameter sind indiziert?

Um die Entgiftungsleistung mit funktionellen Parametern zu erfassen, kann man die Aktivität der

SOD (Superoxiddismutase), der Katalase der Glutathion-S-Transferasen, der Glutathionperoxidase bestimmen, und man sollte sich die antioxidative Kapazität, die Lipidperoxidation, die Zellkernschäden, den ADMA-Wert und den Laktat/Pyruvat-Quotienten des betroffenen Patienten anschauen.

Die SODs sind abhängig von Mangan, Eisen, Zink und Kupfer. Die manganabhängige Superoxiddismutase arbeitet an Komplex I der Atmungskette in den Mitochondrien und neutralisiert dort die Superoxide, die bei der stillen Verbrennung der Kohlenhydrate entstehen, indem es aus dem Superoxid dann Sauerstoff und Wasserstoffperoxid bildet. Die Katalase neutralisiert dann das Wasserstoffperoxid zu Wasser und wird selbst oxidiert.

Die kupferabhängige SOD arbeitet im Zytoplasma, die extrazellulären haben Kupfer oder Zink in der aktiven Gruppe.

Besondere Bedeutung kommen den SODs in den Augenlinsen (zum Schutz vor dem Grauen Star), dem Herzmuskel (bei Durchblutungsproblemen), der Leber (bei der Entgiftung), der Osteoklastenhemmung (gegen Osteoporose), der Haut (bei Sonneneinstrahlung) oder in den betroffenen Geweben bei Chemo- und Strahlentherapie zu.

Die Glutathion-S-Transferasen bestehen aus verschiedenen Untergruppen. Sie katalysieren die Bindung, also Konjugation, des Glutathions an die Xenobiotica, also die Giftstoffe. Diese Xenobiotica werden in der Regel vorher durch Oxidasen oxidiert. Die Glutathionperoxidasen können das bei dieser Reaktion oxidierte Glutathion wieder reduzieren.

Glutathion besteht aus Glutaminsäure, Cystein und Glycin. Die Glutathionperoxidase ist von Selen abhängig. Jede Zelle muss das benötigte Glutathion selbst produzieren. Ein Mangel an Lymphozyten lässt den Verdacht auf einen Glutathionmangel aufkommen.

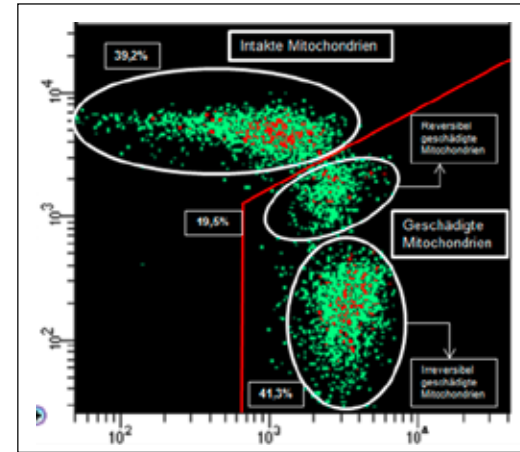
Erkrankungen wie M. Parkinson, Chorea Huntington, Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Arthritis, Makuladegeneration, ja sogar Prostataprobleme, stehen im Zusammenhang mit verminderter Glutathionbildung.

Das Ausmaß der Lipidperoxidation, also Schäden der Zellmembranen und der 8-OH-Desoxyguanosin als Maß für die Zellkernschäden oder des Laktat/Pyruvat-Quotienten als Hinweis auf die anaerobe Energiegewinnung sind Momentaufnahmen. Die Antioxidative Kapazität und der ADMA-Wert zeigen aber an, wie sich der oxidative Stress im Verlauf der Zeit darstellt. Die Antioxidative Kapazität zeigt an, wie viele Oxidantien zum Zeitpunkt X von dem Probanden neutralisiert werden können. Es ist ein sehr guter Verlaufsparemeter. Sofern die körpereigenen antioxidativen Enzyme die Leistung nicht erbringen, kann man nur mit Hilfsantioxidantien arbeiten. Dazu gehören die Vitamine, die α -Liponsäure und Polyphenole. Ob die ausgewählten Antioxidantien individuell auch wie erwartet wirken, sollte man mit dem TNF α -Hemmtest und dem Basophilendegranulations-test erfassen, da es hier häufig paradoxe Ergebnisse gibt, wonach TNF α zwar hervorragend gehemmt wird, aber Histamin aus den degranulierenden basophilen Granulozyten eine Unverträglichkeit auslöst.

Bei dem ADMA-Wert handelt es sich um das asymmetrische Arginin, das mit dem symmetrischen Arginin um die Rezeptoren der NO-Synthase konkurriert. Die NO-Synthase soll NO synthetisieren. Bei einem Ungleichgewicht funktioniert das nicht. Demnach leiden NO-abhängige Funktionen der Blutdruckregulation, der Erektionshärte, der Abwehr von Viren, Pilzen, intrazellulären Erregern und Tumorzellen an der Kommunikation innerhalb der Mitochondrien und zwischen den Nervenzellen. Arginin ist nicht essentiell, aber es liegt oft gravierend im Mangel. Der Körper kann es sich aus Carbamoylphosphat, L-Ornithin, Citrullin und L-Aspartat bilden. Aspartat und Asparaginsäure sind häufig im Mangel. Aus Asparaginsäure kann der Körper, wie aus Tryptophan, auch Vitamin B3 bilden, das ebenfalls bei sehr vielen Patienten zwischen mangelhaft und ausreichend rangiert.

Das Erfassen der jeweiligen Mängel und deren medikamentöser Ausgleich holen den Körper in die Regulation zurück. Mangelt z. B. Ornithin, welches dringend für den Harnstoffzyklus benötigt wird, um das mitochondriengiftige Ammoniak zu neutralisieren, dann baut sich der Körper dieses aus Arginin. Dieser Prozess ist für das Überleben wichtiger, als einige der oben aufgeführten NO-Wirkungen. Daher verordne ich immer eine Mischung aus diesen „Kooperationspartnern“ und keine Monosubstanz.

Diese exemplarisch aufgeführten Parameter haben für sich eine wichtige Funktion, aber auch deren Kofaktoren und Reaktionspartner müssen erfasst werden. Daher gilt es auch nach den Elektrolyten im Vollblut und im Serum, dem lipidkorrigierten Co Q10, dem Carnitin, den essentiellen Fettsäuren, den Aminosäuren, den Vitaminen, den Parametern des nitrosativen Stresses, der Kynurenin- und Quinolin-



säure zu schauen, die für die mitochondriale Leistungsfähigkeit von großer Bedeutung sind.

Elektrolyte sollten im Serum und im Vollblut kontrolliert werden, da sich hier zum Teil paradoxe Effekte zeigen. In der Vollblutmineralanalyse maxi vom „Labor Biovis“ mit Sitz in Limburg findet man auch eine Reihe toxischer Metalle wie Al, Cd, Hg, Pb, Ni, Sn, As, An, Co, Vn, Th. Ein erhöhter Ferritinwert, der allgemein als Wert für den Eisenspeicher und zusammen mit CRP als ein Akutphasenprotein gilt, kann auch durch eine erhöhte Aluminiumbelastung entstehen. Ferritin ist nämlich „der Trojaner“ für toxische Metalle und für deren Transport ins zentrale Nervensystem. Die Toxizität auf die Nerven ist für AL, Pb, Hg bestens belegt.

CoQ10 benötigen wir für Komplex 1, den Citratzyklus und Komplex 3 der Atmungskette. Der Körper kann es eigentlich alleine bilden, macht es aber bei vielen Patienten nicht ausreichend. Daher muss man CoQ10 regelmäßig messen und ggf. lebenslang ergänzen.

Carnitin ermöglicht die Fettverbrennung an Komplex 3 der Atmungskette. Über Acetyl-CoA hat es auch Einfluss auf die Funktion des Citratzyklus und kann Nervenzellen vor toxischer Fettüberlagerung schützen.

Essentielle Fettsäuren müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Der Körper kann sie nicht selbst herstellen. Sie sind Teil aller Zellmembranen, regulieren die Fettwerte und haben wesentlichen Einfluss auf die Hirnfunktion.

Auch Vitamine müssen durch die Nahrung aufgenommen werden. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung verhindern das Entstehen schwerwiegender Mangel-Erkrankungen, erfüllen aber nicht den Bedarf von Burnout-Patienten, wie die Laborwerte individualmedizinisch und eindeutig belegen.

In Einzelfällen sind besonders hohe Dosierungen therapeutisch sinnvoll (z. B. Vitamin B12 bei NO-Stress).

Die Aminosäuren Tryptophan für Serotonin (Darm, Psyche, Blutstillung) und Melatonin (Antioxidans und Schlafhormon) sowie Phenylalanin als Ausgangssubstanz zu Tyrosin sind die Grundlage für die Dopamin-, Noradrenalin- und Adrenalinbildung. Diese Werte liegen

bei Burnout-Patienten häufig bei nur einem Drittel der untersten Norm.

Glutamat, eine körpereigene Substanz, die die Konzentrationsfähigkeit fördert, in dauerhaft erhöhter Menge aber nervenschädigend wirken kann, muss in der Übergangsphase regelmäßig durch Laborwerte überprüft werden.

Bei nitrosativem Stress entstehen sehr aggressive Peroxide, die, anders als normaler NO-Stress, sehr fest an funktionelle Gruppen von Enzymen binden, sodass diese neu gebildet werden müssen. Das haben die Peroxide mit toxischen Metallen gemeinsam, für die es therapeutisch die Chelatbildner gibt.

Das Ausmaß des nitrosativem Stresses kann man mit der Nitrophenylessigsäure aus dem 2. Morgenurin, dem Nitrotyrosin und dem Citrullin, aber auch mit der Kynurenin- und Quinolinsäure erfassen.

Nitrotyrosin ist nitriertes Tyrosin und somit steht es nicht mehr für die Bildung von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin zur Verfügung.

Nitrophenylessigsäure zeigt den Verlust von Tryptophan und Tyrosin durch Peroxide an. Somit fehlen Vitamin B3, Serotonin, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin.

Besteht oxidativer Stress oder ein Vitamin-B3-Mangel, dann entsteht Kyurenin. Aus Kynurenin kann Vitamin B3 entstehen oder im günstigen Fall die antientzündliche und mitochondrienschützende Kynurensäure, die im Übermaß aber auch zu Schizophrenie führen kann. Im Hirn kann aus Kynurenin nur die Quinolinsäure gebildet werden. Diese ist mitochondrienschädigend, öffnet die Blut-Hirn-Schranke und fördert die Lipidperoxidation, also das Ranzigwerden aller Zellmembranen.

Es geht also letztendlich immer um die Mitochondrienfunktion.

Diese Mitochondrien kann man aus den einkernigen Immunzellen und den zellkernlosen Thrombozyten gewinnen und im Labor isoliert und gewaschen in einer Kontrolllösung (und auch unter Hinzugabe des Serums des Patienten) testen, um die Vergleichbarkeit unter standardisierten Bedingungen zu ermöglichen. Individualmedizinisch kann man unter Betrachtung der Enzymkaskaden und Mikronährstoffe des Serums des Patienten zum Messzeitpunkt die Kompensationsfähigkeit erfassen. Da die Mitochondrien der einkernigen Zellen mittels des Teils des mitochondrialen Genoms im Zellkern über deutlich mehr Kompensationsfähigkeiten verfügen als die Mitochondrien der kernlosen Thrombozyten, zeigen die Mitochondrien der Thrombozyten die Fehler der mitochondrialen Atmungskette auf. Da die Thrombozyten sich alle 10 Tage erneuern, kann man innerhalb von Drei- bis Vierwochenrhythmen feststellen, was therapeutisch erreicht wurde.

Der Stoffwechsel der Mitochondrien bzw. der Thrombozyten entspricht dem der Nervenzellen. Diese enthalten allerdings Zellkerne, so dass deren Funktion immer noch ein bisschen besser ist, als das Ergebnis der Messung der Mitochondrien-Funktion.

Bei der Burnout-Symptomatik ist davon auszugehen, dass die Nervenzellen und die Zellen, die für die Produktion der Neurotransmitter verantwortlich sind, deutlich in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Die Kontrolle „therapierbarer Therapieerfolgshindernisse“ ist die Grundlage der ursachenorientierten Diagnostik und Therapie. Die Erkenntnis, dass innerhalb dieser biochemischen Funktionsketten eine Schwäche besteht, die durch konsequenten Ausgleich des Mehrbedarfs an laborchemisch ermittelten Mikronährstoffen kompensiert werden kann, ermöglicht es zur gewohnten Leistungsfähigkeit zurückzukehren. Kommt man frühzeitig, dauert es Monate, kommt man spät, dauert die Regeneration mitunter Jahre.

Informationen

■ **Dr. med. Dirk Wiechert**
Facharzt für Allgemeinmedizin
Praxis Bremen
Juiststr. 12
28217 Bremen
Telefon +49 421 - 395015

■ **Dr. med Dirk Wiechert**
Praxis Ritterhude
Lesumstoteler Str. 65
27721 Ritterhude
Telefon +49 4292-2921
www.dr-wiechert.com
info@dr-wiechert.com

Nur für Therapeuten
■ **biovis' Diagnostik MVZ GmbH**
Justus-Staudt-Str. 2
65555 Limburg-Offheim
www.biovis.de
info@biovis.de



Diagnostik und Therapie depressiver Störungen

Als affektive Störungen werden in den allgemein akzeptierten Diagnosesystemen ICD-10 und DSM-5 eine Gruppe von psychischen Störungen bezeichnet, die früher als affektive Psychosen bezeichnet wurden – eine Sammelbezeichnung für die unipolare endogene Depression oder Melancholie sowie die bipolare Erkrankung oder Zylothymie. Der typische Verlauf affektiver Störungen ist phasisch bzw. episodisch.

In zwei Drittel der Fälle depressiver Störungen sind die Phasen abgegrenzt durch ein symptomfreies Intervall: Episoden weitgehender bzw. völliger Gesundheit unterschiedlicher Dauer. Bei einem Drittel der Fälle tritt lediglich eine partielle Besserung der depressiven Symptomatik ein; ca. 10 Prozent der depressiv Erkrankten bleiben schon nach der ersten Episode chronisch depressiv. Vor der Ära der Psychopharmakotherapie betrug die typische Dauer depressiver Episoden ca. 8-9 Monate. Moderne Therapieverfahren haben diese Dauer wesentlich verringert. Bei der unipolaren Störung handelt es sich um eine phasisch verlaufende Depression. Die Erkrankung beginnt meist im Alter von ca. 45 Jahren; die weiteren Phasen erfolgen im Abstand von durchschnittlich 50 Monaten. Die bipolar affektiven Störungen – mit manischen und depressiven Phasen – setzen deutlich früher ein, im Durchschnitt beginnt die Erkrankung im Alter von 35 Jahren. Der Abstand zwischen den einzelnen Krankheitsphasen beträgt durchschnittlich 31 Monate. Bei beiden Unterformen der affektiven Störung werden mit zunehmender Krankheitsdauer die Abstände zwischen den Krankheitsphasen immer kürzer.

Symptomatologie

Unter einer Depression ist grundsätzlich ein Syndrom zu verstehen, dessen Einzelsymptome aus verschiedenen Bereichen und Schichten seelischer und körperlicher Funktionen entstammen. Für die praktische und grundsätzliche Orientierung lassen sich innerhalb des depressiven Syndroms im Ganzen drei Symptomgruppen unterscheiden, die je einem bestimmten Funktionsbereich zuzuordnen sind (siehe Tabelle). Bei „typischen Depressionen“ sind meist Symptome aus allen drei Bereichen vorzufinden: Die eigentlich psychischen Symptome (hauptsächlich Affektstörungen), die psychomotorischen Symptome und die somatischen Symptome. Die Unterschiede liegen zunächst im Schwerpunkt, der das jeweilige depressive Syndrom kennzeichnet. Dieser Schwerpunkt kann sowohl im psychischen als auch im somatischen Bereich liegen, wobei der psychomotorische Bereich meist eine Zwischenstellung einnimmt.

Syndromale Diagnostik

Bei der syndromalen Diagnostik werden die Symptome des Patienten anhand einer Fremdbeurteilungsskala oder Selbstbeurteilungsskala erfasst. Abhängig von der jeweiligen Skala werden die positiven Einzelsymptome mit einer definierten Punktzahl bewertet, sodass ab einer bestimmten Punktzahl eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Im Gegensatz zur kategorialen Diagnostik kann der Schweregrad der Erkrankung anhand der erreichten Punktzahl beurteilt und im Erkrankungsverlauf differenziert erhoben werden. Depressive Kernsymptome werden eher in der Fremdbeurteilung erfasst. Ängstlichkeit, Anspannung, Reizbarkeit und andere subjektive Beschwerden dagegen eher durch die Selbstbeurteilung. Die in Deutschland am häufigsten eingesetzten Skalen zur Fremdbeurteilung sind die Hamilton-Depressionskala (HAMD) und die Montgomery-Asperg-Depressions-Skala (MADRS). Zur Selbstbeurteilung wird häufig das Beck Depressionsinventar (BDI) herangezogen.

Kategoriale Diagnostik

Im deutschen Sprachraum ist die kategoriale Diagnostik nach ICD-10 verbindlich. Im Rahmen der kategorialen Diagnostik depressiver Störungen ist die depressive Episode (F32) unabdingbare Voraussetzung für die Verwendung der weiteren Kategorien. Die Diagnose „depressive Episode“ wird für eine einzelne depressive Phase entsprechend der Schweregrade „leicht“, „mittelgradig“ und „schwer“ gestellt. Das Vorliegen einer depressiven Episode wird in der ICD-10 grundsätzlich anhand von drei Haupt- und sieben Zusatzsymptomen definiert:

Hauptsymptome:

Depressive Stimmung, Interessenverlust, Antriebslosigkeit

Zusatzsymptome:

Konzentrationsstörungen, Selbstwertverlust, Schuld- und Wertlosigkeitsgefühle, negative Zukunfts- und Suizidgedanken, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit.

Unter dem Begriff eines Hauptsymptoms versteht man letztlich das für eine bestimmte Störung cha-



Prof. Dr. med. M. Schmauß



rakteristischste Krankheitsmerkmal. Hauptsymptome nach ICD-10 sind eine depressive Verstimmung, eine Interessenlosigkeit sowie eine erhöhte Ermüdbarkeit bzw. ein Antriebsmangel. Um die Diagnose einer depressiven Episode stellen zu können, müssen die Patienten die operationalisierten Diagnosekriterien nach ICD-10 erfüllen. Dazu müssen sie über mindestens zwei Wochen unter mindestens zwei der genannten Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptomen leiden. Die Einstufung des Schweregrads nach ICD-10 ist abhängig von der Anzahl der Zusatzsymptome. Bei zwei Zusatzsymptomen wird eine leichte depressive Episode bei 3 oder 4 Zusatzsymptomen

eine mittelschwere und bei mindestens 4 Zusatzsymptomen und 3 Hauptsymptomen eine schwere depressive Episode diagnostiziert.

Somatische Differentialdiagnosen

Zunächst sind organische Ursachen (körperlich begründbare, somatogene Depressionen sowie pharmakogene Depressionen) auszuschließen. Somatogene Depressionen lassen sich unterscheiden in:

Symptomatische Depressionen: Begleitdepression bzw. Folge körperlicher Erkrankungen (z. B. bei Hypothyreose, Herzinfarkt, Diabetes mellitus, postoperativ, postinfektiös, pharmakogen).

Organische Depressionen: Basierend auf strukturellen Veränderungen des Gehirns (z. B. Hirntumor, Hirnatrophie, Hirninfarkt).

Psychiatrische Differentialdiagnosen

Vor allem bei Altersdepressionen, die mit ausgeprägten kognitiven Störungen (depressive Pseudodemenz) einhergehen, kann die Differentialdiagnose zu einer beginnenden Demenz schwierig sein.

Schwierig ist auch die Differentialdiagnose gegenüber Angsterkrankungen, da häufig eine Komorbidität besteht. Besonders bei nicht stimmungskonformen psychotischen Symptomen (Halluzinationen, Wahn) muss differentialdiagnostisch an eine schizoaffektive oder schizophrene Psychose gedacht werden. Depressive Symptome sind im Vorfeld zu Beginn und im Verlauf einer Schizophrenie zu finden.

Häufigkeit und Risikofaktoren

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Die Punktprävalenz von depressiven Episoden liegt bei ca. 5-6% (entspricht ca. 3 Millionen Patienten in Deutschland). Das Lebenszeitrisko an einer depressiven Episode zu erkranken liegt zwischen 16 und 20%. Frauen erkranken häufiger als Männer an depressiven Episoden. Das Verhältnis beträgt ca. 2:1. Mit einer Punktprävalenz von 9,3 Prozent leidet ein erheblicher Anteil der in Hausarztpraxen vorstellig werdenden Patienten an einer klinisch relevanten Depression, wobei eine Diagnosestellung nicht immer zuverlässig erfolgt.

Verlauf und Phasen der Behandlung

Die Behandlung der depressiven Erkrankung gliedert sich in drei Phasen, nämlich in die Akutbehandlung, die Erhaltungstherapie sowie die Rezidivprophylaxe. Nach dem Phasenmodell nach Kupfer ist ein sogenannter Rückfall („Relapse“) abzugrenzen von einem Wiederauftreten („Recurring“), ebenso wie eine Remission („Remission“) von einer Genesung („Recovery“). Während es sich bei dem Wiederauftreten um eine klar abgrenzbare erneute depressive Phase handelt, bezeichnet der Rückfall lediglich die Symptomverschlechterung der ursprünglich vorhandenen depressiven Episode.

Das therapeutische Ziel in der Akutphase beinhaltet also die Remission der depressiven Symptomatik, das therapeutische Ziel der Erhaltungstherapie, eine Minimierung des Rückfallrisikos und das therapeutische Ziel einer prophylaktischen Therapie, die Verhinderung eines Wiederauftretens einer depressiven Erkrankung. Nach einer Remission im Rahmen einer medikamentösen Akutbehandlung sollte sich eine Erhaltungstherapie anschließen. Wurde in der Akutbehandlung mit einem Antidepressivum eine Remission erreicht, sollte während der sich anschließenden Erhaltungstherapie ebenso wie bei der Phasenprophylaxe keine Dosisreduktion erfolgen. Die Dauer einer antidepressiven Behandlung wird für die Akuttherapie mit 6-12 Wochen, für die Erhaltungstherapie mit 6-9 Monaten und der prophylaktischen Therapie mit mehreren Jahren angegeben.

Behandlung

Das primäre Behandlungsziel besteht darin, die Symptome einer depressiven Störung möglichst

Depressives Syndrom

Psychische Symptome:

Traurige Verstimmung, Angst, Gereiztheit, Hoffnungslosigkeit, Insuffizienzgefühle, Gefühl der Gefühllosigkeit, innere Leere, Denkhemmung, Apathie oder innere Unruhe, Entscheidungslosigkeit, Schuldgefühle.

Psychomotorische Symptome:

Psychomotorische Hemmung, Hypo- und Amimie (keine Mimik / Maskengesicht). Die schwerste Form ist die Hypomimie), Bewegungsarmut, Stupor, psychomotorische Agitiertheit, rastlose Unruhe, Getriebenheit, leerer Beschäftigungsdrang.

Somatische Symptome:

Vitalstörungen, Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Energiemangel, Druck oder Schmerz in der Herz- oder Magengegend, Schlafstörungen, Einschlafstörungen, frühes Erwachen, Tagesschwankungen, Morgentief, vegetative Störungen, Mundtrockenheit, Atembeschwerden, Schwindel, Obstipation, Herzrhythmusstörungen, Libidoverlust.

rasch zu reduzieren und eine vollständige Remission zu erreichen. In der S3- und nationalen Versorgungsleitlinie „unipolare Depression“ hat der Schweregrad der Depression nach ICD-10 Kriterien für die Indikationsstellung von Antidepressiva eine besondere Bedeutung.

Bei der leichten depressiven Episode wird eine aktiv abwartende Begleitung über 14 Tage empfohlen, ehe bei einem Fortbestehen der depressiven Symptomatik eine spezifische Therapie eingeleitet wird. Bei mittelgradiger Depression ist in jedem Fall eine Therapie einzuleiten, wobei die Antidepressiva-Therapie und die Psychotherapie gleichwertige Behandlungsoptionen darstellen. Bei schweren depressiven Episoden sollen ein Antidepressivum und eine Psychotherapie in Kombination verabreicht werden.

Medikamentöse Behandlungsansätze

Für die Auswahl eines geeigneten Antidepressivums können das frühere Ansprechen auf ein Antidepressivum, die Patientenpräferenz, das Nebenwirkungsprofil eines Antidepressivums, der Präganztyp des depressiven Syndroms, das Alter des Patienten, das Suizidrisiko, internistische und neurologische Begleiterkrankungen sowie gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente ausschlaggebend sein. Vor einer antidepressiven Therapie sind die Durchführung einer körperlichen Untersuchung sowie Routineuntersuchungen (EKG, EEG, Routine-Labor) zur Abklärung etwaiger Kontraindikationen und zur Erfassung von Ausgangswerten vor der Therapie dringend erforderlich. Darüber hinaus soll der Patient über Ziel und zeitlichen Ablauf der Therapie und die Latenz des Wirkungseintritts von mindestens 2-3 Wochen sowie das Auftreten von erwünschten oder unerwünschten Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Die jeweiligen Nebenwirkungen von Antidepressiva stehen wie bei anderen Medikamenten auch, in enger Beziehung zu dem Rezeptorprofil der unterschiedlichen Substanzen. Aufgrund der sehr differenzierten Wirkung der einzelnen Antidepressiva an den verschiedenen Rezeptoren treten Nebenwirkungen unterschiedlichster Ausprägung auf. Bei trizyklischen Antidepressiva sind Delirien, Leberenzym erhöhungen, Harnverhalt und cerebrale Krampfanfälle häufig. Trizyklische Antidepressiva zählen zu den relativ toxischen Substanzen, sind potentiell kardiotoxisch und sollten wegen ihrer negativen anticholinergen Effekte nicht bei älteren Patienten (Verwirrtheit, Gedächtnisstörung, Sturzrisiko) eingesetzt werden. Bei SSRI und SSNRI stehen gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Nausea, Erbrechen) als typisch serotonerge Effekte sowie Unruhe im Vordergrund. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten überwiegend zu Beginn der Therapie auf – insbesondere beim zu schnellen Aufdosieren. Bei entsprechend empfindlichen Patienten sollte eine niedrigere Anfangsdosis über ca. eine Woche verordnet und erst danach auf die übliche therapeutische Dosis erhöht werden. Sexuelle

Dysfunktionen sind unter antidepressiver Behandlung, insbesondere mit SSRI und SSNRI, relativ häufig. Bei SSNRI können grundsätzlich die gleichen serotonergen Nebenwirkungen wie bei SSRI auftreten. Wegen des zusätzlichen noradrenergen Wirkprofils, jedoch auch eine deutlich blutdrucksteigernde Wirkung.

Während die Steigerung der Neurotransmitter-Konzentration im synaptischen Spalt im Fall der trizyklischen Antidepressiva, der SSRI und der SSNRI, durch die Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin bzw. Serotonin bewirkt wird, erhöhen Mao Hemmer die cerebrale Noradrenalin- und Serotonin Konzentration durch Hemmung des abbauenden Enzyms Monoaminoxidase (MAO). Klassische Mao-Hemmer wie Tranylcypromin inaktivieren irreversibel und nicht selektiv beide Formen A und B der Monoaminoxidase und können dadurch – bei Nichteinhaltung einer Diät – zu überschießenden Reaktionen des mit der Nahrung aufgenommen biogenen Amins Tyramin führen.

Pharmakokinetische Interaktionen von Antidepressiva besitzen wegen der ausgeprägten inhibitorischen Wirkung einiger Substanzen (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin) auf verschiedene Enzyme des Cytochrom HP 450-Systems eine klinische Bedeutung.

Psychotherapeutische Behandlungsansätze

Für die Behandlung der Depression stehen eine Reihe gut validierter psychotherapeutischer Behandlungsverfahren zur Verfügung. Standard in der Psychotherapie der Depression ist die kognitive Verhaltenstherapie, deren Ziel eine Verhaltensaktivierung, die Verbesserung sozialer Kompetenzen sowie die kognitive Veränderung negativer automatischer Gedanken bzw. Grundannahmen ist.

Die interpersonelle Psychotherapie (IPT) basiert auf der Annahme, dass sich Depressionen primär in Folge interpersoneller Konflikte entwickeln, und dass (umgekehrt) psychosoziale und interpersonelle Erfahrungen des Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der Depression haben. Die IPT ist als manualisierte Kurzform in 12 bis 20 wöchentlichen Einzelsitzungen konzeptualisiert, wobei sich der therapeutische Prozess in drei Phasen gliedert.

Chronisch verlaufende Depressionen profitieren von der Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP), einem integrativen therapeutischen Konzept, das kognitiv behaviorale Interventionen anwendet sowie psychodynamische und interpersonelle Perspektiven integriert.

Es gibt aktuell einige erste Hinweise dafür, dass bei leichten bis mittelschweren Depressionen eine psychodynamische Kurzzeittherapie vergleichbar wirksam ist wie eine kognitive Verhaltenstherapie. Die Wirksamkeit psychoanalytischer Langzeithapien ist nicht belegt.

Literatur beim Verfasser

MAO ist ein Enzym unseres Körpers, welches die bedeutenden Botenstoffe des Nervensystems Serotonin, Noradrenalin und Dopamin abbaut und dadurch kontrolliert. Es kommt in den zwei Formen MAO-A und MAO-B vor. In medizinisch-wissenschaftlichen Studien wurde gezeigt, dass die Aktivität der MAO bei psychischen Erkrankungen wie Depression zu hoch sein kann. Mit dem Alter nimmt die Aktivität von MAO zu. Die Hemmung der MAO mit einem Arzneimittel der Gruppe der MAO-Hemmer ist deshalb ein therapeutischer Ansatz zur Behandlung von Depressionen, wodurch z. B. Serotonin im Gehirn erhöht wird.

Informationen

■ Prof. Dr. med. M. Schmauß
Ärztlicher Direktor
Bezirkskrankenhaus Augsburg
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München
Dr.-Mack-Straße 1
86156 Augsburg
Tel. +49 (0) 821/4803-0 Zentrale
www.bezirkskliniken-schwaben.de

■ Aristo Pharma GmbH
Medizinischer Informationsservice
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Tel. +49 (0) 30 - 710 94 - 4200
www.aristo-pharma.de
www.raus-aus-dem-stimmungstief.de

Die medizinische Anwendung von Cannabis



Cannabis ist der botanische Name der Gattung „Hanf“ und wird in der Umgangssprache auch für dessen Produkte – insbesondere für Marihuana (Blüten) und Haschisch (Harz) benutzt, wobei die drei Begriffe häufig synonym verwendet werden.

Cannabis ist eine der ältesten Kulturpflanzen der Menschheitsgeschichte, die seit der Jungsteinzeit zur Gewinnung von Fasern, essbaren Samen und Öl sowie als Arzneipflanze und berauschende Droge verwendet wird. Die frühesten Hinweise über den Hanf-Gebrauch von Menschen stammen von der Insel Taiwan etwa 10.000 v. Chr. Die medizinische Cannabisanwendung geht auf Kaiser Sheng-Nung („Vater der chinesischen Medizin“) zurück; er empfahl 2500 v. Chr. Cannabis als Arzneimittel bei Beriberi, Verstopfung, Frauenleiden, Gicht, Malaria und Rheuma. Hanf hat sich in über 10 000 Jahren als „Kulturfolger“ des Menschen überall auf der Welt verbreitet, sowohl als Nutzpflanze für die Fasergewinnung als auch als „Droge“.

Obleich Besitz und Gebrauch von Cannabis (noch) gesetzlichen Restriktionen unterliegen, hat die Legalisierung für medizinische Zwecke zur weiteren gesellschaftlichen Akzeptanz der Droge beigetragen. Dieser Umstand drückt sich auch darin aus, dass sich die Forderung nach kompletter Legalisierung des Cannabis-Gebrauchs in den Programmen von politischen Parteien findet, wobei sowohl die Zulassung für medizinische Zwecke durch die Bundesregierung 2017 als auch die Beschlüsse der entsprechenden Partei-Gremien für die komplette Legalisierung nicht unbedingt auf nüchterner Betrachtung der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz beruhen.

In einer jüngst von der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht veröffentlichten Übersicht zur Cannabis-Politik 2018 in den einzelnen Mitglieds-Staaten zeigt sich eine sehr unterschiedliche Vorgehensweise. Auf der einen Seite stehen die Befürworter der kompletten Legalisierung, die behaupten, dass Cannabis weniger schädlich sei als andere Drogen (eingeschlossen

Nikotin und Alkohol). Sie verweisen auf die Legalisierung des „Freizeit-Gebrauchs“ von Cannabis in mehreren US-Bundesstaaten und Uruguay sowie auf die jüngst erfolgte Legalisierung in Kanada. Auf der anderen Seite zeigen die europäischen Statistiken eindeutig den zunehmenden THC-Gehalt von auf dem Markt erhältlichen Cannabis und die steigende Anzahl der Menschen, die sich wegen ihres Cannabis-Konsums in ärztliche Behandlung begeben haben. Besorgte Stimmen finden allerdings im aktuellen „Mainstream“ nur wenig Gehör. So wird die Begründung für die unterschiedliche rechtliche Herangehensweise der einzelnen Länder an den Cannabis-Gebrauch und eine wissenschaftliche Bewertung der Auswirkungen meist nicht hinterfragt. Die Sachverhalte sind noch komplizierter, da durch die Befürworter der „medizinische“ Gebrauch und der „Freizeit-Konsum“ von Cannabis nicht getrennt betrachtet werden.

Cannabis wird im privaten Gebrauch am häufigsten in Form des getrockneten pflanzlichen Produkts geraucht; allein oder als Konzentrat vermischt mit Tabak. Es kann aber auch verdampft werden. Aus den Pflanzenblüten können verschiedene Produkte hergestellt werden:

- Getrocknetes pflanzliches Material (z. B. „Marihuana“)
- Öl (z. B. „Haschischöl“)
- Hash (d.h. komprimiertes Harz, das z. B. in Form von Platten verkauft wird)
- Konzentrate (z. B. „shatter“, die eine THC-Konzentration bis 90% aufweisen)
- In Lebensmitteln (von Keksen über Kuchen bis hin zum mehrgängigen Luxusmenü, das mit Cannabis-Konzentrat „bereichert“ wird) und Getränken („Energydrink“).



Prof. Dr. med. habil. Michael Kretzschmar

Der Hanf ist eine krautige, leicht verholzende Pflanze mit einer Wuchshöhe von ein bis vier Metern. Es handelt sich um eine einjährige Pflanze mit einer Vegetationsdauer von 90 – 105 Tagen. Heimisch ist sie in Zentralasien. Da *Cannabis sativa* zweihäusig ist, gibt es männliche und weibliche Pflanzen. Auf den Blüten, vor allem auf den weiblichen, bildet *Cannabis* Harze aus. Dieses Harz wird auf den Trag- und Kelchblättern gebildet, die produzierenden Drüsen werden als Trichome bezeichnet. Dabei handelt sich um längliche, haarähnliche und durchsichtige Strukturen auf der Blattoberfläche. Die Trichome mit dem höchsten Wirkstoffanteil bestehen aus einem durchsichtigen, lang gestielten Köpfchen. In dem klebrigen Harz, „Hasschisch“ genannt, befinden sich auch die Cannabinoide. Bei „Marihuana“ handelt es sich um die getrockneten Blütenstände. Als Früchte bildet *Cannabis sativa* kleine Nussfrüchte aus. Die Pflanze enthält über 100 Phytocannabinoide aus der Gruppe der Terpenphenole. Das am meisten untersuchte Cannabinoid ist $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol (THC). Cannabidiol (CBD) ein weiteres Cannabinoid, wird u.a. wegen möglichen entzündungshemmenden, antipsychotischen und antiepileptischen Eigenschaften untersucht. Weiterhin findet man in der Pflanze auch eine Vielzahl von Nicht-Cannabinoiden (über 120 verschiedene Terpene und 21 Flavonoide mit verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften).

Der amerikanische Chemiker Roger Adams isolierte und identifizierte Cannabidiol aus dem Pflanzenmaterial von *Cannabis sativa*. In reiner Form wurde der Hauptwirkstoff $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol erstmals 1964 von Gaoni und Mechoulam am Weizmann-Institut für Wissenschaften in Israel isoliert, damit war die psychotrope Komponente der Pflanze schließlich entdeckt. Während der vergangenen 30 Jahre wurden viele Untersuchungen über die Wirkungsweise dieser Substanz durchgeführt. Zunächst wurden zwei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren – CB1 und CB2 – als primäre Zielproteine für THC identifiziert. Dann wurden die endogenen Agonisten der Rezeptoren (Endocannabinoide) entdeckt. Schließlich wurden synthetische Agonisten und Antagonisten hergestellt. THC vermittelt seine Wirkungen über die bereits erwähnten Cannabinoid-Rezeptoren, für die auch physiologische Liganden existieren. Die Erkenntnis, dass die Wirkungen von Cannabis über das sogenannte Endocannabinoidsystem vermittelt werden, ist das Ergebnis langer Forschung.

Die drei natürlich vorkommenden Cannabinoide ($\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol, $\Delta 8$ -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) und ein Metabolit (11-OH-THC) sind aktuell von medizinischem Interesse. Von diesen Verbindungen hat der Metabolit die stärksten psychoaktiven Effekte. Cannabidiol (CBD) ist selbst nicht psychoaktiv, sondern spielt eher eine modulierende Rolle bei den psychoaktiven Wirkungen von THC. Der Anteil von Delta-9-THC im Pflanzenmaterial ist höher (bis zu 40%) im Vergleich zu anderen Cannabinoiden (bis zu 9%). Die Pharmako-

dynamik ist aufgrund unterschiedlicher methodischer Aspekte (Dosierungen, Verabreichungswege und Erfahrungen der Probanden mit Cannabis) sehr variabel. Die bisherigen Erkenntnisse sagen, dass Delta-9-THC am meisten zur psychoaktiven (psychedelischen) Wirkung von Cannabis beiträgt. Aufgrund geringerer psychoaktiver Potenz und geringerer Anteile im Pflanzenmaterial haben andere psychoaktive Cannabinoide nur einen schwachen Einfluss auf die Endwirkung von Cannabis.

Die Wirkungen des Cannabis-Hauptbestandteils Delta-9-THC sind analgetisch, antiemetisch, appetitanregend, muskelrelaxierend und „psychedelisch“. Zu letzterer Wirkung gehören Stimmungsaufhellung, Euphorie, erhöhtes Kommunikationsbedürfnis, ggf. veränderte Wahrnehmungen von akustischen und optischen Reizen (auch mit Auslösung von psychotischen Zuständen). Delta-9-THC führt weiterhin zu einer dosisabhängigen Tachykardie und erhöhter Auswurfleistung, wobei innerhalb kurzer Zeit (Tage) eine Toleranzentwicklung zu beobachten ist. Ebenso können eine transiente Gefäßerweiterung, orthostatische Hypotension und Rötung der Konjunktiven beobachtet werden. Nach oraler Applikation kann eine geringe bis mäßige Bronchodilatation verzeichnet werden. Zudem wird eine Senkung des Augeninnendrucks beschrieben. CBD hat neben seiner, im Vergleich zu Delta-9-THC geringeren, analgetischen auch antikonvulsive, neuroprotektive und anxiolytische Effekte. Dadurch kann CBD möglicherweise die psychedelischen Effekte von THC antagonisieren.

Eine Vielzahl von Studien zeigt ebenso wie mehrere Metaanalysen und Übersichtsarbeiten den Stand der systematischen Forschung bezüglich des therapeutischen Potentials von THC und CBD. Für eine substantielle Evidenz zur Schmerzreduktion durch Cannabisarzneimittel um mindestens 50 Prozent fand sich keine Evidenz, wenngleich die Wirksamkeit häufig untersucht wurde. Die Evidenz für eine leichte Schmerzreduktion (ca. 30%) und Verbesserungen im Sekundärbereich im Vergleich zu Placebo ist gut. Cannabisarzneimittel wurden in der Regel in Kombination mit anderen Analgetika verabreicht. Die Monotherapie von chronischen (auch neuropathischen) Schmerzen mittels Cannabis ist eher wenig effektiv. Zu beachten ist auch, dass Cannabinoide gegen akute Schmerzen nahezu unwirksam sind. Für die Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose und Paraplegie fand sich keine ausreichende Evidenz mit objektivierbaren Prüfkriterien. Für eine subjektiv empfundene Wirkung der Präparate liegen inkonsistente Hinweise vor. Bei chemotherapeutisch induzierter Übelkeit und Erbrechen zeigten Cannabinoide in methodisch unzureichenden älteren Studien eine signifikant bessere antiemetische Wirkung im Vergleich zu Placebo und konventionellen Antiemetika. Für weitere Indikationen gibt es aufgrund des uneinheitlichen Forschungsstands und der begrenzten Datenlage noch keine Aussagen zur Wirksamkeit von Cannabisarzneimitteln (die Ergebnisse der vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegebenen



Cannabis sativa ist zweihäusig. Es gibt männliche (unten) und weibliche (oben) Pflanzen. (Quelle: www.cannabistutorials.de/geschlecht-erkennen-bei-cannabis/)

Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sind auf Opiate zur Linderung ihrer Beschwerden angewiesen. Gerade diese Patienten leiden häufig auch an Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, was Folge ihrer Grunderkrankung, Nebenwirkung der antineoplastischen Chemotherapie, aber auch Folge einer hochdosierten Opiatmedikation sein kann. Dronabinol (mit dem Wirkstoff Delta-9-THC) kann bei diesen Patienten eine sinnvolle Therapieoption darstellen. Cannabinoide weisen, ebenso wie Opiate, praktisch keine Organtoxizität auf. Wissenschaftliche Studien erbrachten Hinweise dafür, dass der Einsatz von Dronabinol nicht nur die genannten Symptome lindern kann, sondern auch die analgetische Wirkung der Opiate verstärkt wird.

Studie: „Cannabis: Potenzial und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis)“ wurden kürzlich vorgestellt [CaPRis-Studie: <http://daebl.de/FU56>] und werden in Buchform veröffentlicht).

Sowohl der Freizeit-Konsum als auch der „medizinische“ Gebrauch von Cannabis kann mit Nebenwirkungen einhergehen. Diese können akut oder chronisch sein. Unter den akuten Effekten steht die Rauschwirkung mit gravierenden Einflüssen auf Psyche und Wahrnehmung (Euphorie, „High“-Gefühl und Entspannung) sowie Intensivierung der sensorischen Wahrnehmung (zum Beispiel von Farben und Geräuschen) im Vordergrund. Diese Effekte haben zum weitverbreiteten Gebrauch von Cannabis als Rauschdroge geführt. Weitere akute Effekte und potentielle Nebenwirkungen sind Müdigkeit und Konzentrationsstörungen, reduziertes Reaktionsvermögen, Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, Sprachstörungen, Störungen der motorischen Koordination mit verlangsamten Reaktionszeiten, verringerte Muskelkraft und Ataxie, Dysphorie und Depression sowie Angst- und Panikanfälle. Cannabis-Konsum kann eine akute Psychose mit Delirium, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Realitätsverlust sowie optischen und akustischen Halluzinationen auslösen. Dabei kommt es zur Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Angesichts einer zunehmend toleranten Haltung gegenüber dem Freizeitkonsum und dem medizinischen Gebrauch ist eine intensive Aufklärung erforderlich, um die Öffentlichkeit, insbesondere die Jugend, für die mit dem privaten Cannabiskonsum auch verbundenen kardiovaskulären Risiken zu sensibilisieren.

Die Beendigung des regelmäßigen Konsums geht häufig mit Entzugssyndromen einher. Ähnlich wie beim Entzug von Opioiden oder Alkohol werden Unruhe, Angst, Dysphorie, Erregbarkeit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Muskelzittern und verstärkte Reflexe beschrieben. Das Psychose-Risiko scheint vor allem beim Freizeitkonsum von Cannabis erhöht zu sein.

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 10. März 2017 (veröffentlicht im Bundesanzeiger: Bundesgesetzblatt 2017; 1: 403-406) dürfen Ärzte Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen und bei fehlenden Therapiealternativen Cannabinoide zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnen – als getrocknete Blüten (sogenannter „Medizinalhanf“ oder „medizinisches“ Cannabis), standardisierte Extrakte (Rezepturarzneimittel Dronabinol, Fertigarzneimittel THC/CBD-Spray) oder synthetisch hergestellte Cannabisanaloga. Chronische – insbesondere neuropathische – Schmerzen, Spastik bei multipler Sklerose sowie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen gelten (bei den Befürwortern) als „etablierte“ Indikationen.

Cannabisprodukte in der Medizin und bisherige Studienergebnisse: Bei der Zulassung der Verschreibungsfähigkeit von Cannabis in Deutschland wurden die Standards der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Zulassung von Arzneimitteln in der Schmerzmedizin (mindestens 2 ausreichend

gepowerte kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 12 Wochen) nicht berücksichtigt. Weiterhin ist zu bemerken, dass wissenschaftliche Studien, die den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin genügen, zwar mit den bisher definierten Einzelsubstanzen in den Fertigpräparaten, nicht jedoch für einzelne Blütenarten publiziert worden sind. Die Zulassungskriterien, die das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf der Grundlage des § 21 Arzneimittelgesetz zum Nachweis der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der erforderlichen pharmazeutischen Qualität aufgestellt hat, können von Cannabisblüten nicht erfüllt werden. Zu den notwendigen Unterlagen, die ein Hersteller vorlegen muss, gehören umfangreiche analytische, pharmakologische, toxikologische und klinische Prüfungen, Sachverständigen-gutachten, Fachinformationen, Kennzeichnungstexte, Angaben zur Verpackung sowie zu dem geplanten Pharmakovigilanz- und Risikomanagement-System. Lediglich für die gegenwärtig in Deutschland zugelassenen und verkehrsfähigen Fertigdarzneimittel und für Rezeptursubstanzen, nicht jedoch für Cannabisblütenarten (die im Übrigen ausgesprochen hochpreisig sind) gibt es solche umfangreichen Daten unter anderem zur Sicherheit und Verträglichkeit. Aus Sicht des Autors beruht die Zulassung von „Medizinalhanf“ auf Evidenz von niedriger Qualität, öffentlicher Meinung und politischem Willen. Die Missachtung der von deutschen und europäischen Arzneimittelbehörden geforderten Standards für die Zulassung eines Medikaments ist ein in Deutschland bisher einmaliger Vorgang. Auch die Bundesärztekammer hatte sich im Vorfeld der Gesetzesänderung gegen die Verschreibungsfähigkeit von „Medizinalhanf“ ausgesprochen, da keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorliegt.

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass Cannabinoid-haltige Fertigdarzneimittel und Rezepturen mit den Monosubstanzen, die seit 20 Jahren verfügbar sind, in der Regel gut verträglich sind, eine interindividuelle Wirksamkeit zeigen, in ihrer Wirkung indikationsabhängig von Arzneistoffen der ersten Wahl übertroffen werden und für einige Erkrankungen eine sinnvolle Therapie (meist 2. Wahl) darstellen. Die in manchen Studien nur gering verbesserten Mittelwerte bzw. schwachen klinischen Effekte schließen nicht aus, dass Patienten-Subgruppen von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln profitieren. Eine strenge Kontraindikation besteht in der Schwangerschaft wegen möglicher Teratogenität sowie in der Stillzeit, bei Psychose in der Anamnese und bei Allergien gegen Bestandteile der Cannabinoid-haltigen Präparate. „Medizinalhanf“ ist in nicht nachvollziehbarer Weise teuer. Beim Dronabinol kostet eine 30tägige Behandlung ca. 460 €. Die monatliche Dosis an Cannabisrezeptur-extrakten liegt zwischen 600 und 1200 €; für Cannabisblüten ist sogar mit ca. 2000 € (!) zu rechnen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. habil. Michael Kretzschmar**
Zentrum für Schmerz- und Palliativmedizin
am SRH Wald-Klinikum Gera GmbH
Straße des Friedens 122
07548 Gera
Telefon +49 (0) 365 828-0 Zentrale
info@wkg.srh.de
www.waldklinikumgera.de

■ **THC Pharm GmbH**
Medizinischer Infoservice
Offenbacher Landstr. 368 D
60599 Frankfurt / Main
Telefon: +49 (0) 69 / 638 099 – 0
www.thc-pharm.de/

■ **Internationale Arbeitsgemeinschaft für Cannabinoidmedikamente**
Am Mildeweg 6
59602 Ruethen
Deutschland
Tel: +49 (0) 2952-9708571
www.cannabis-med.org

Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung der Depression

Depressionen sind die häufigsten psychischen Erkrankungen überhaupt, gemäss umfassender Erhebungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden mehr als 322 Millionen Menschen weltweit daran [WHO 2018]. Jeder fünfte Mensch wird im Laufe seines Lebens an mindestens einer Episode erkranken. Depressionen sind die vierthäufigste Ursache für die globale Belastung durch Krankheit und die wichtigste Ursache für Behinderungen weltweit [Hyman 2006].

Depressionen sind typischerweise gut zu therapierende Erkrankungen. Üblicherweise werden sie mit einer Kombination von Psychotherapie und Medikamenten (Antidepressiva) angegangen. Insgesamt bleiben aber etwa 20% aller Patienten therapieresistent und erfahren somit keine Besserung mit den üblicherweise angewendeten Therapie-Erweiterungen bis hin zur Elektrokrampftherapie (EKT), die ein eigentlicher Goldstandard der Therapie ist [Cusin 2012]. Für diesen einen Teil dieser Patienten könnte die Tiefe Hirnstimulation in Zukunft eine Behandlungsmöglichkeit darstellen.

Tiefe Hirnstimulation

Die Tiefe Hirnstimulation (Englisch: Deep Brain Stimulation [DBS]) ist heute ein Standardverfahren bei der Behandlung bestimmter medikamentös nicht zu beherrschender Bewegungsstörungen wie z.B. Morbus Parkinson, Dystonie und Tremor [Schlaepfer 2005, Coenen 2015]. Zugelassen ist das Verfahren bei den psychiatrischen Indikationen für die Zwangserkrankungen sowie für einen Teil nicht behandelbarer fokaler Epilepsien. Bei Depressionen wird das Verfahren noch klinisch erprobt. Bei dem Verfahren der DBS werden in einer zweistufigen Operation zunächst hochpräzise in einem stereotaktischen Eingriff Elektroden im Gehirn implantiert [Lozano 2018]. In einem zweiten Schritt erfolgt dann die Implantation eines Impulsgenerators unter der Haut unterhalb des Schlüsselbeins oder im Bauch (vgl. Abbildung 1).



Abbildung 1: Voll implantiertes DBS System zur Tiefen Hirnstimulation. Die im Gehirn eingebrachten Elektroden haben mehrere einzeln ansteuerbare Kontakte und sind über eine unter der Haut laufende Kabelverbindung mit dem Schrittmacher (INS=Internal Neural Stimulator) verbunden. Das DBS-System kann durch die Haut (elektromagnetisch) aufgeladen und programmiert werden.

(verändert nach: Coenen VA et al. Dtsch Arztebl Int. 2015 Aug 3;112(31-32):519–26.)

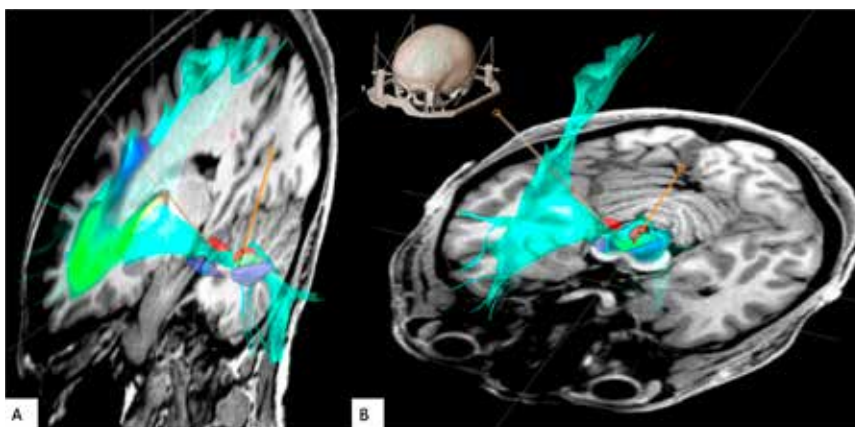


Abbildung 2: Darstellung der Zielstruktur der Depressions – DBS (Mediales Vorderhirnbündel, grün) mittels Kernspintomographie (genauer: Traktographie). A zeigt Ausdehnung in den Frontallappen, B zeigt Mittelhirn-Ebene. A,B: Die Struktur wird beidseitig mit je einer Elektroden (orange) angesteuert. Zur besseren Übersicht ist hier nur das rechte Bündel dargestellt.

Über den implantierten Schrittmacher werden mit feinem Wechselstrom (im Milliampere (=mA) - Bereich) definierte Teile des Hirngewebes moduliert. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht aufgeklärt, jedoch gehen neuere Untersuchungen davon aus, dass es sich um eine Aktivierung axonaler Strukturen handelt [Gradinaru 2009]. Neuere Ansätze ermöglichen die genaue Darstellung des aktivierten Zielvolumens angelehnt an Simulationen des elektrischen Feldes [Gunalan 2018].

Erste Behandlungsansätze zur DBS bei Depression

Bereits seit der Einführung der stereotaktischen Verfahren [Spiegel 1947] gab es Läsions-chirurgische Ansätze zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen. Für eine genauere Übersicht zur Entwicklung der DBS bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen siehe [Hariz 2010]. In neuerer Zeit wurden zur Behandlung therapieresistenter Depressionen mit der DBS eine Reihe verschiedener Zielregionen untersucht. Die meist implantierten Regionen in nicht-kontrollierten Studien sind die Region cg25 (Brodmanns Area 25) [Brodmann 1909, Mayberg 2005] und die Region vc/vs / NAC (ventrale Kapsel/ventrales Striatum, Nucleus Accumbens septi), letztere im engeren Sinne ein Teil des Belohnungssystems. In nicht kon-



Univ.-Prof. Dr. med.
Volker A. Coenen



Prof. Dr. med.
Thomas E. Schlaepfer

/ identische Patientengruppe
zum Teil Patienten mehrfach
genannt;
AUC= area under the curve*

**Tabelle 1: Bisherige
Resultate zur sIMFB DBS bei
Depression**

trollierten Studien und kleinen Serien wurde bei den schwerst erkrankten Patienten Therapieansprechen von bis zu 60% erreicht (Ansprechen bedeutet, eine Depression verbessert sich auf einer Testskala – z. B. MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – um mindestens 50%) [Mayberg 2005; Kisely 2018]. Leider konnten die vielversprechenden Ergebnisse dieser unkontrollierten und meist monozentrischen Patienten-Serien in großen multizentrischen Studien nicht repliziert werden, so dass sich eine gewisse Ernüchterung breit machte [Holzheimer 2017; Dougherty 2015]. Es ist wichtig festzuhalten, dass es hier um aus verschiedenen Gründen gescheiterte Studien handelt, die wenig über den grundsätzlich möglichen Erfolg der DBS in diesen Zielen bei depressiven Patienten aussagen. Inzwischen existieren zudem bereits gute Ansätze zur Erklärung des Versagens dieser Studien und u. A. durch eine Verbesserung der Visualisierung der Zielstrukturen besteht Anlass zur Hoffnung für die o.g. Zielgebiete [Riva-Posse 2017].

Mediales Vorderhirnbündel

Das mediale Vorderhirnbündel (englisch: medial forebrain bundle = MFB) ist eine zentrale Struktur des Belohnungssystems. Das MFB entspringt in der area tegmentalis ventralis (VTA), welche einer der Hauptsitze des mesolimbisch-dopaminergen Systems des Gehirns ist. Es konnte in Simulationsstudien nachgewiesen werden, dass bereits die frühe Läsions-Chirurgie mit der Modulation der Aktivität des MFB zu tun hatte [Schoene-Bake 2010]. Die Beschreibung des MFB erfolgte mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) [Coenen 2009; Coenen 2012; Coenen 2018#1]. Mit modernen Auswertungsverfahren der DTI ließ sich die Gesamtstruktur weiter beschreiben, die im Wesentlichen eine Hauptverbindung der VTA mit den Hauptregionen des subkortikalen Belohnungssystems und Belohnungs-assoziiierter kortikaler Regionen darstellt (vgl. Abb. 2) [Coenen 2018#1].

Darüber hinaus konnten die Hauptsymptome der Depression Anhedonie und Hoffnungslosigkeit mit

einer Funktionsstörung des evolutionären, sehr alten MFB in Verbindung gebracht werden [Coenen 2011; Schlaepfer 2014; Döbrössy 2015]. Simulationen der bis dato angesteuerten Depressions-Stimulationsorte (cg25, vc/vs/NAC) zeigten einen Zusammenhang dieser Strukturen mit dem MFB. Als Resultat dieser Analyse ergab sich die Strategie mittels der DBS bei Depression einen Teils des MFB – nämlich des supero-lateralen Astes = sIMFB – als den strategischen Regulator des Belohnungssystems zu modulieren [Coenen 2011].

Nach einer ersten Pilotstudie (n=7) [Schlaepfer 2013] wurden inzwischen international zwei weitere Studien zur DBS des sIMFB durchgeführt. Die publizierten Ergebnisse von insgesamt 30 depressiven Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei den Ergebnissen der sIMFB DBS sind mehrere Aspekte interessant: Der antidepressive Effekt ist beim sIMFB in der Regel innerhalb weniger Tage zu verzeichnen [Schlaepfer 2013, Fenoy 2018]. Die benötigten Stromstärken lagen um ein vielfaches niedriger (ca. 30%) als bei den anderen Zielregionen. Zudem zeigte keiner der Patienten eine klar der Stimulation zuzuordnenden und induzierten Hypomanie [Coenen 2019, i.p.]. Trotz des signifikanten antidepressiven Effektes gab es keinen Hinweis auf Veränderungen der Persönlichkeit [Bewernick 2018]. Ein unbeabsichtigtes oder auch gewolltes Abschalten der Stimulation führt zu einem nachgewiesenen und oft akuten Verlust des antidepressiven Effektes [Kilian 2018]. Genau wie inzwischen die Implantation der Regio cg25 [Riva-Posse 2017] nutzt die sIMFB DBS eine traktographische Implantationstechnik (vgl. Abbildung 2), das heisst die Zielregion wird mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) dargestellt [Coenen 2018#2]. Dies hat enorme Vorteile für das Erreichen und die effektive Modulation der Zielregion. Der tatsächliche Mechanismus der Stimulationswirkung ist nicht aufgeklärt. In tierexperimentellen Untersuchungen scheint ein dopaminerges Effekt eine weitreichende Rolle zu spielen [Thiele 2018]. Beim Menschen gehen wir von einer Veränderung der glutamatergen Transmission als Haupteffekt aus [Coenen 2018#2].

Studie	Kurzfristige Effekte	Langzeit-Effekte	Kommentare
Schlaepfer et al. 2013* n=7 FORESEE I	Ansprechen bei 6 von 7 (85%) ohne Depression 4 von 7 (57%) Beobachtungszeit: 12-33 Wochen	-	Pilotstudie schnelle Effekte 2.86mA mittlere Amplitude
Bewernick et al. 2017* n=8 FORESEE I follow up*	Ansprechen 6 von 8 (75%) ohne Depression 4 von 8 (50%) Beobachtungszeit: 52 Wochen	Ansprechen bei 7 von 8 (87.5%) in einer AUC Analyse Beobachtungszeit: 200 Wochen	Stabile Langzeiteffekte
Fenoy et al. 2016** n=4	Ansprechen bei 2 von 3 Patienten (67%) ohne Depression 2 von 3 Patienten (67%) (> 80% MADRS Verbesserung) 1 Studienabbrecher**	-	unabhängige Replikation vorläufige Analyse
Fenoy et al. 2018** n=6	1 Studienabbrecher**	Ansprechen bei 4 von 5 (80%) Ohne Depression 4 von 5 (80%) Beobachtungszeit: 52 Wochen	abschließende Analyse
Coenen et al. (n.p.) n=16 FORESEE II	Ansprechen bei 11 von 16 Patienten (69%) ohne Depression 11 von 16 Patienten (69%) Beobachtungszeit: 52 Wochen		Placebo-Phase von 2 Monaten nach Implantation
TOTAL n=30	Ansprechen bei 19 von 27 (70%) ohne Depression 17 von 27 (62%) Beobachtungszeit: 26-52 Wochen 1 Studienabbrecher	Ansprechen bei 11 von 13 (85%) Beobachtungszeit: 52-400 Wochen	

Es muss konstatiert werden, dass eine Gruppe von bisher 30 veröffentlichten Patienten mit sIMFB DBS zu klein ist, um weitreichende Schlüsse zu ziehen. Trotzdem stimmen die eigenen Ergebnisse (n=24) als auch die der anderen Arbeitsgruppen [n=6; Fenoy 2018] hoffnungsvoll, dass die sIMFB DBS eine ernstzunehmende Zielregion für die DBS bei Depression sein könnte. Eine weitere Studie mit n=47 Patienten wird derzeit am Universitätsklinikum Freiburg durchgeführt (www.clinicaltrials.gov; FORESEE III; Identifier: NCT03653858) und führt, so die Hoffnung, näher in die Richtung einer Zulassung der DBS zur Behandlung der therapieresistenten Depression.

DBS bei neurologischen und psychiatrischen Indikationen

Die Tiefe Hirnstimulation ist ein Standardverfahren in der Behandlung von Bewegungsstörungen (Dystonie, Tremor, M. Parkinson), die medikamentösen Therapien nicht mehr zugänglich sind. Die meisten Anbieter von DBS-Systemen auf dem Markt haben die Zulassung für diese Indikationen. In Abgrenzung zu den Pumpen-Therapien, gibt es für den Morbus Parkinson inzwischen eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (www.dgn.org). Die Versorgung von Patienten mit der DBS bleibt den größeren Zentren vorbehalten. Nahezu 40 Einrichtungen führen die DBS bei Bewegungsstörungen regelmäßig in einem interdisziplinären Team durch (<http://www.tiefehirnstimulation.de/thz-zentren.html>).

Bei den psychiatrischen Erkrankungen gibt es bisher von einem Hersteller (Medtronic, RECLAIM) eine vorläufige CE-Zulassung sowie eine FDA-Zulassung für die Zwangserkrankung (OCD). Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) stuft aber dieses Verfahren trotz seiner Zulassung als experimentell ein [Coenen 2015]. Tatsächlich basiert diese Zulassung auch nicht auf formal durchgeführten Studien, sondern auf der Definition der Erkrankung als seltene Erkrankung ("orphan disease" in den USA) und der Nutzung und Übertragung der "Humanitarian Device Exemption"

[Fins 2011]. Trotz dieser Einschätzung behandeln wir allein in unserem Zentrum jedoch bis zu 10 Patienten pro Jahr erfolgreich mit der DBS bei OCD unter strenger Indikationsstellung.

Ausblick

Die Behandlung von psychiatrischen Krankheiten mit der DBS bedarf spezialisierter interdisziplinärer Zentren mit ausreichend psychiatrischer, neurologischer und neurochirurgischer Expertise sowie Kompetenz im Pflegebereich. Aufgrund der bisher niedrigen Zahl behandelter Patienten, der bisher nur unzureichend definierten Indikationskriterien und der damit einhergehenden geringen Erfahrung, bedarf es dezidiert Einheiten, die sich der Therapieentwicklung, der Indikationsstellung, der Leitlinien-Entwicklung und der jahrelangen Nachbetreuung dieser Patienten widmen. Zudem bedarf es einer wirksamen Aufklärung des öffentlichen Raums, die zu einer Reduktion des Stigmas von Erkrankung und Therapie der refraktären psychiatrischen Erkrankungen beitragen. In diesem Sinne ist die Bildung zunächst wissenschaftlicher und dann auch klinischer Kompetenzzentren – wie in Freiburg in Vorbereitung – der nächste logische Schritt.

Die DBS des sIMFB bei Depression ist derzeit noch experimentell. Sie sollte aus Expertensicht lediglich in Studien bzw. nur unter fachpsychiatrischer und dauerhafter Begleitung durchgeführt werden. Patienten haben aufgrund des bisher in klinischen Zulassungsstudien fehlenden Nachweises der Wirksamkeit (trotz nachgewiesener Wirksamkeit in kleinen unkontrollierten Serien) keinen Anspruch auf diese Behandlung. In Einzelfällen ist ein Heilversuch außerhalb von Studien möglich. Letzteres Vorgehen ist jedoch auch nur an einem Zentrum mit gesicherter und auf DBS spezialisierter psychiatrischer Mitbetreuung zu empfehlen.

Es besteht begründete Hoffnung, dass das Verfahren der DBS in Zukunft eine Zulassung zur Behandlung schwerster therapieresistenter Depressionen erhält. Die derzeit größte Studie hierzu (n=47, FORESEE III) wird derzeit am Universitätsklinikum Freiburg durchgeführt.

Literatur beim Verfasser

- Die DBS ist ein zugelassenes Verfahren für die Behandlung medikamentös nicht mehr beherrschbarer Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson, Tremor und Dystonie. In diesen Indikationen zahlt typischerweise die Krankenkasse.
- Die DBS ist für die Zwangserkrankung (OCD) als einzige psychiatrische Indikation zugelassen. Die Indikation wird aber von der Fachgesellschaft (DGPPN) als experimentell und nur im Einzelfall gerechtfertigt angesehen.
- DBS bei Depression ist derzeit vollkommen auf Studien beschränkt und gilt als experimentell, da der Erfolg bisher nicht sicher nachgewiesen ist. Dies bedeutet, dass das Verfahren als The-

- rapie also nicht existiert. Demzufolge hat kein Patient anrecht auf die Durchführung.
- Die DBS sollte immer in einem interdisziplinären Team durchgeführt werden. Für psychiatrische Erkrankungen wie Depression oder Zwangserkrankung bedeutet dies, dass ein ausreichend erfahrenes Team aus Psychiatern, Neurologen und Neurochirurgen vorhanden sein muss. Nur so ist die Verlaufsbeobachtung der Erkrankung, die richtige Indikationsstellung sowie die Behandlung mit der DBS, zu garantieren.
- Die Betreuung von Patienten mit der DBS an einem Zentrum ist – aus Sicht des Patienten – eine lebenslange Aufgabe.

Informationen

■ **Univ.-Prof. Dr. med. Volker A. Coenen** ist Neurochirurg und Chefarzt der Abteilung Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie, Klinik für Neurochirurgie, Neurozentrum am Universitätsklinikum Freiburg i.Br.

■ **Prof. Dr. med. Thomas E. Schläpfer** ist Psychiater und Chefarzt der Abteilung Interventionelle Biologische Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Department für psychische Erkrankungen am Universitätsklinikum Freiburg i.Br.

Kontakt:

Abteilung für Interventionelle Biologische Psychiatrie
Universitätsklinik Freiburg
Department für psychische Erkrankungen, Hauptstraße 5
79104 Freiburg im Breisgau
Telefon: +49 (0) 761 - 270 69800 (Sekretariat)
Telefax: +49 (0) 761 - 270 9669800 (Sekretariat)
Mail: hirnstimulation@uniklinik-freiburg.de
Sekretariat (Telefonisch erreichbar)
Montag, Dienstag,
Donnerstag: 9-13 Uhr
Mittwoch: 13:30 - 18:30 Uhr
<https://www.uniklinik-freiburg.de/biologischepsychiatrie.html>

■ **Boston Scientific Medizintechnik GmbH**
Medizinischer Infoservice
„Vercise™ THS-System“
Daniel-Goldbach-Straße 17-27
40880 Ratingen
Telefon: +49 (0) 2102-489-3
www.bostonscientific.de/produkte/systeme-zur-tiefen-hirnstimulation.html

Sepsis und septischer Schock



Eine intensivmedizinische Herausforderung

Die Sepsis (umgangssprachlich „Blutvergiftung“) und der septische Schock (die Maximalvariante der Erkrankung mit Kreislaufversagen) stellen eine der großen Herausforderungen der modernen Intensivmedizin des 21. Jahrhunderts dar. Weltweit kommt es jährlich zu ca. 31 Millionen Erkrankungen, wovon 6 Millionen zum Tod führen. Dies hat 2017 das 70. World Health Assembly dazu veranlasst, eine Erklärung zur Verbesserung der Prävention, Diagnose und des klinischen Managements der Sepsis zu verfassen.



Prof. Dr. med.
Markus A. Weigand, DEAA



Dr. med. Marc Altvater

Oftmals wird eine Sepsis nicht rechtzeitig erkannt, da sich die systemische Entzündung als Krankheitsbild zeigt, welches in den Frühstadien, aufgrund unspezifischer und zum Teil auch diskreter Symptome, schwer zu diagnostizieren ist. Die Sepsis stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, die bei zu spätem Therapiebeginn mit einer erheblichen Letalität einhergeht.

Häufige Auslöser einer Sepsis sind Infektionen der Atemwege, des Urogenitaltraktes, aber auch Wundinfektionen, Abszesse, Endokarditiden oder auch Katheter-Infektionen bei hospitalisierten Patienten. Das Erregerspektrum umfasst hier an erster Stelle Bakterien, aber auch Pilze und Viren. Außerdem können Erregerkombinationen als Ursache oder im Verlauf einer Sepsis auftreten.

Definition

Seit 2016 ist die Sepsis definiert als eine, durch fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursachte, lebensbedrohliche Organdysfunktion. Ein lebensbedrohliches Organversagen wird in SEP-SIS-3 über eine Erhöhung des Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Scores um ≥ 2 Punkte in kausalem und zeitlichem Zusammenhang mit einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Infektion beschrieben. Hierbei kann theoretisch jede, anfangs zum Teil banale, Infektion zu einer Sepsis führen. Ein septischer Schock liegt dann vor, wenn es trotz adäquater Flüssigkeitstherapie zu schwerwiegenden „zellulären, metabolischen und zirkulatorischen“ Störungen mit Vaso-pressorbedarf zur Erhalt eines mittleren arteriellen Drucks (MAP) von ≥ 65 mmHg und Anstieg des Serumlaktats > 2 mmol/L (> 18 mg/dl) kommt.

Epidemiologie

In Deutschland erkranken, nach Zahlen des statistischen Bundesamtes 2013 etwa 164.000 Menschen an einer Sepsis. Von diesen Patienten erlitten wiederum etwa 33.800 einen septischen Schock. Die Sterblichkeit lag dabei im Jahr 2013 bei 10,6% und stieg beim Vorliegen eines Schocks auf 58,8% der Fälle. Damit gehört die Sepsis zu den führenden Todesursachen unserer Zeit. Die Sterblichkeit von betroffenen Patienten ist vergleichbar mit denen, der kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Inzidenz ist in den letzten Jahren steigend. Das lässt sich wahrscheinlich auf den demographischen Wandel und moderne Hochleistungsmedizin zurückführen, aber auch auf das sich wandelnde Erregerspektrum (Zunahme von multiresistenten Keimen) und die zum Teil mangelnde Impfdisziplin der Bevölkerung.

Früherkennung und Symptome

Wichtig ist eine rechtzeitige Diagnose! Extremes Krankheitsgefühl, Verwirrtheit, Tachykardie, Hypotonie, Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe, Anurie und Appetitlosigkeit können die ersten Warnzeichen einer Sepsis sein. Diese frühen Symptome sind unspezifisch – und damit ist eine Sepsis oftmals schwer zu diagnostizieren. In der Spätphase kommt es dann zu spezifischeren Symptomen. Bestimmte Kriterienkataloge und Scores ermöglichen eine individuelle Risikobewertung (systemic inflammatory response Syndrom (SIRS)-Kriterien (Tab. 1)).

Diese Kriterien zielen darauf ab eine systemische Entzündungsreaktion zu erkennen, die sich als Folge der systemischen Infektion einstellt. Der oben erwähnte SOFA-Score erfasst das in der Sepsis vorliegende Organversagen und dient damit auf Intensivstationen der Diagnosesicherung sowie der Beurteilung von Krankheitsschwere und Krankheitsverlauf. (Der Inhalt des vollständigen SOFA-Scores würde den Rahmen dieses Übersichtsartikels sprengen.)

Außerhalb der Intensivstation hat sich der als „quickSOFA“ bezeichnete Score (Tab. 1) etabliert welcher besonders geeignet ist intensivpflichtige Patienten zu identifizieren.

Diagnostik

Labor

Sollte der klinische Verdacht auf eine Sepsis bestehen, können Laborwerte diesen Verdacht erhärten. Hierbei sind C-Reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Interleukin-6 (IL-6) weit verbreitet.

Zur Diagnostik des „septischen Schocks“ ist das Serumlaktat in der klinischen Routine etabliert und Bestandteil der Definition. Weitere Laborwerte, welche im Verlauf beobachtet werden müssen, sind das Bilirubin als Marker für die Leberfunktion, Kreatinin zur Beurteilung der Nierenfunktion, Thrombozytenzahl und der Horowitz-Index als Maß für die Oxygenierungsfähigkeit der Lunge. Der Horowitz-Index ist hierbei der Quotient aus Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (paO₂) und inspiratorischer Sauerstofffraktion (FiO₂).

Fokussuche

Die leitliniengerechte Abnahme von Blutkulturen zur Identifikation des verursachenden Erregers sind obligat. Dabei sollten mindestens zwei Blutkulturen vor Beginn der antimikrobiellen Therapie entnommen und im Labor ausgewertet werden. Die Probenentnahme erfolgt dabei entweder an anderer Stelle oder im Abstand von wenigen Minuten aus demselben Gefäßzugang. Die Blutkulturentnahme sollte unabhängig vom Fieberverlauf unverzüglich durchgeführt werden, wobei mindestens eine Abnahme über eine neue Gefäßpunktion stattfinden muss. Weiterhin können Urinkultur, Wundabstriche, tiefes Trachealsekret, bronchoalveoläre Lavage, Liquorentnahme und bildgebende Verfahren wie Röntgenthorax, Sonographie des Abdomens, Echokardiographie (hier besonders die transösophageale Echokardiographie) sowie eine erweiterte bildgebende Diagnostik wie CT, MRT und PET-CT unterstützend eingesetzt werden.

Therapie

Die Therapie der Sepsis stellt eine große interdisziplinäre Herausforderung dar. Hier kommt der Zeit, im Sinne einer schnellen, zielgerichteten Therapie, eine entscheidende Bedeutung zu.

Antinfektiva

Dabei steht an erster Stelle die antiinfektive Therapie, welche meist zu Beginn mit Antibiotika eingeleitet wird und gegebenenfalls auf andere Antinfektiva wie z. B. Antimykotika oder antivirale Medikamente erweitert werden kann. Hierbei gilt der Grundsatz „hit hard and early“. Es bietet sich an, ein möglichst breites Spektrum an erwartbaren Erregern therapeutisch abzudecken. Im Verlauf ist diese Antibiose dann an einen Erregernachweis und die durchzuführende Resistenztestung anzupassen. Dabei sollte eine Therapie, wann immer möglich, auch deeskaliert werden, um den Selektionsdruck zu reduzieren und damit Resistenzentwicklungen vorzubeugen. Die Dauer der antibiotischen Behandlung richtet sich nach Art des Erregers, Fokus und Klinik. Zusätzlich kann eine Kontrolle des PCTs

	SIRS-Kriterien	qSOFA
Körpertemperatur	<36°C oder >38°C	
Kreislauf	Herzfrequenz >90/min	Systolischer Blutdruck ≤100mmHg
Atmung	Atemfrequenz >20/min P _a CO ₂ <32 mmHg	Atemfrequenz ≥22/min
Leukozytenzahl	<4000/μl oder >12000/μl oder >10% unreife Leukozyten	
Bewusstsein		Glasgow Coma Scale <15

Tabelle 1

helfen die zeitliche Länge der Antibiotikagabe festzulegen.

Generell gilt: Je früher mit einer zielgerichteten Therapie mit Antiinfektiva begonnen wird, um so geringer ist die Letalität im Verlauf der Sepsis.

Fokussanierung

Bestehende Infektherde bzw. infiziertes Gewebe und erregershaltiges Material müssen zwingend entfernt werden. Dadurch können Infektioke beseitigt und die Erregerlast deutlich reduziert werden. Außerdem ist es wichtig, bei hospitalisierten Patienten an Fremdmaterial wie z. B. zentrale Venenzugänge, Port-Katheter, Arterien-Katheter zu denken, und diese gegebenenfalls zu entfernen oder zu wechseln.

Organunterstützende Therapien

Begleitend zur Therapie der zugrundeliegenden Infektion muss die organunterstützende und -erhaltende Behandlung (oder auch eine Organersatztherapie) durchgeführt werden.

Kreislauf

Im Verlauf der Sepsis kommt es häufig zur Dysfunktion im kardiozirkulatorischen System. Diese ist zum einen unmittelbar durch bakterielle Toxine und körpereigene Zytokine ausgelöst. Andererseits führt die überschießende Entzündungsreaktion zur erhöhten Durchlässigkeit des Gefäßendothels und damit zu Flüssigkeitsverlagerungen ins Interstitium und in den dritten Raum. Aus diesem Grund stellt die Flüssigkeitsgabe einen wichtigen Pfeiler der Sepsistherapie dar. Als Infusionslösungen haben sich hier balancierte, plasmatisotone Vollelektrolyt-lösungen bewährt. Initial sollten bei Hypoperfusion (Anstieg des Laktats, Hautmarmorierung, verlängerte Rekapillarierungszeit u.a.) Flüssigkeitsboli von 30 ml/kgKG verabreicht werden. Eine weitere Flüssigkeitsgabe sollte nur bei weiter bestehender Hypoperfusion und Volumenreagibilität erfolgen. Hier können passiv leg raising Test und erweitertes hämodynamisches Monitoring, wie Echokardiographie, Thermodilutionsmethode oder Pulskonturanalyse helfen, eine therapeutische Entscheidung zu treffen und die Flüssigkeitsgabe zu steuern. Darüber hinaus ist es häufig nötig, die Kreislauffunktion mittels Vasopressoren und gegebenenfalls Ino-

Behandlung der Sepsis

- Früherkennung
- Antiinfektive Therapie
- Fokussanierung
- Kreislauftherapie
 - Flüssigkeitstherapie
 - Katecholamine
 - Ggf. Hydrocortisongabe
- Therapie des Multiorganversagens
 - ARDS – Lungenprotektive Beatmung, ggf. vv-ECMO
 - Nierenversagen – kontinuierliche oder intermittierende Nierenersatzverfahren
- Adjunktive Therapie

Tabelle 2

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Markus A. Weigand, DEAA
Ärztlicher Direktor
Anästhesiologische Klinik
Dr. med. Marc Altvater
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
D-69120 Heidelberg
P +49 (0) 6221 / 56 – 0 Zentrale
www.klinikum.uni-heidelberg.de

■ Sepsis Stiftung
Carl-Zeiß-Str. 12
07743 Jena
P +49 (0) 3641/93 23 138
www.sepsis-stiftung.eu/

■ Dt. Sepsis-Gesellschaft e.V.
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
D-07747 Jena
P +49 (0) 3641-9396687
www.sepsis-gesellschaft.de

Prof. Dr. med. Markus Weigand ist
Vorstandsvorsitzender der Deutschen
Sepsis Gesellschaft

■ Fresenius Medical Care GmbH
Medizinischer Infoservice
„Akutdialyse“
Else-Kröner-Str. 1
61352 Bad Homburg
P +49 (0) 6172 609-0 Zentrale
www.fmc-deutschland.com

tropika zu unterstützen. In schwer zu therapierenden Fällen eines septischen Schocks kann im Einzelfall auch eine Therapie mit Hydrocortison in Substitutionsdosen nötig sein.

Atmung

Beim begleitenden Acute respiratory distress syndrom (ARDS) steht die lungenprotektive Beatmung im Vordergrund. Dies bedeutet, eine Ventilation mit niedrigen Tidalvolumina von 6 ml/kgKG. Außerdem sollten ein optimaler positiv endexpiratory pressure (PEEP) und niedrige Beatmungsspitzen drücke angestrebt werden. Die Idee hinter dieser Art der Beatmung ist es, die Scherkräfte im Bereich der Alveolen möglichst gering zu halten und die Atelektasenbildung zu verhindern. Zusätzlich zur Beatmungsstrategie helfen hier auch Lagerungsmanöver, wie die Bauchlage um die Oxygenierungssituation zu verbessern. Bei Versagen dieser Maßnahmen kann eine vorübergehende Lungenunterstützung mittels venovenöser extracorporaler Membranoxygenierung (vv-ECMO) nötig werden.

Niere

Im Rahmen des Zytokinsturms und der Kreislaufdysfunktion der Sepsis kommt es häufig zur Störung der Nierenfunktion. Hierbei kann es nötig sein die Nierenfunktion durch extrakorporale Verfahren zu unterstützen oder temporär zu ersetzen. Auf Intensivstationen haben sich zwischenzeitlich sowohl kontinuierliche als auch intermittierende Nierenersatzverfahren durchgesetzt. Als kontinuierliches Verfahren sind die venovenöse Hämofiltration (CVVH), Hämodiafiltration (CVVHDF) als auch die kontinuierliche Hämodialyse (CVVHD) im Einsatz. Hierbei wird das Blut extrakorporal durch einen semipermeablen Filter geleitet, wobei bei der CVVH die mechanische Druckdifferenz die treibende Kraft ist, um Flüssigkeiten und Stoffe über den Filter zu pressen. Bei der Diafiltration, wie auch bei der Dialyse kommen als treibende Kraft osmotische Gradienten hinzu. Da alle Verfahren außerhalb des Körpers stattfinden ist eine Gerinnungshemmung erforderlich, diese kann systemisch mittels Heparinen und heparinähnlichen Substanzen oder extrakorporal mittels Citrat erfolgen. In den letzten Jahren hat sich dank der slow low-efficient dialysis (SLEDD) auch ein Dialyseverfahren etabliert, welches die Kreislaufstabilität der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren und die Effektivität der herkömmlichen Dialyse vereint.

Adjunktive-Therapie

Zusätzlich zur Therapie der Infektion und der Organprotektiven- und Ersatztherapie kann es nötig sein, ergänzende Therapieformen einzusetzen. Ein Beispiel hierfür ist der Versuch den „Zytokinsturm“ der Sepsis unter Kontrolle zu bringen. Hierfür wurden in den letzten Jahren Systeme entwickelt, um Zytokine selektiv aus dem Blut zu filtern oder zu adsorbieren. Ob diese Systeme hilfreich für das Überleben der Sepsispatienten sind, muss sich noch in Studien zeigen.

Trotz aller Therapiemaßnahmen ist die Sterblichkeit an einer Sepsis weiterhin hoch. Die frühe Erkennung und die schnelle, zielgerichtete Therapie sind die wichtigsten Maßnahmen für ein gutes Outcome.

Spätfolgen

Die meisten Patienten, die eine Sepsis überleben, haben danach mit Folgeerscheinungen zu kämpfen. Hier wären posttraumatische Belastungsstörung, Depression, chronische Schmerzen, motorische und neurokognitive Funktionsstörungen und die Infektanfälligkeit zu nennen. Eine überstandene Sepsis hat eine langfristige Wirkung auf das Immunsystem. Hierbei kommt es zur lang andauernden, unter Umständen einer permanent gestörten Immunantwort auf Krankheitserreger.

Essentiell für den Behandler ist es an diese Immunsuppression zu denken! Als Gedankenstütze können hier folgende Parameter – welche unter dem Akronym ELIVIS zusammengefasst werden – helfen.

E – Erreger (ungewöhnliche Spezies CMV, Candida spec., ungewöhnliche HSV-Infektionen), L – Lokalisation (polytop/invasiv/atypisch), V – Verlauf (protrahierter Verlauf, fehlendes Ansprechen auf Antibiotika), I – Intensität (Major-Infektionen: bspw. Sepsis, Pneumonie, Abszesse), S – Summe (Häufige Infektionen).

Prävention

Als erstes sei hier auf die Händehygiene hingewiesen. Durch regelmäßiges und gründliches desinfizieren der Hände lässt sich effektiv die Verbreitung von Keimen, besonders in Einrichtungen des Gesundheitssystems, verringern. Eine entsprechende Kampagne des Robert-Koch-Instituts (RKI) fordert vor und nach jedem Patientenkontakt, nach Kontakt mit potentiell erregerrhaltigem Material, nach Kontakt mit der Patientenumgebung und vor allen aseptischen Tätigkeiten eine hygienische Händedesinfektion.

Ein weiteres wichtiges Thema bei der Infektprophylaxe stellen Impfungen dar. Auch hier sei auf das RKI mit der ständigen Impfkommision (STIKO) verwiesen.

Wichtig ist es hier nicht nur bei Kindern, sondern auch bei erwachsenen und vorerkrankten Patienten auf die nötigen Impfungen zu achten. Besonders sei der Hinweis auf die Pneumokokkenimpfung und Gripeschutzimpfung ab dem 60. Lebensjahr erlaubt. Als auch die Impfungen für bestimmte Risikogruppen wie medizinisches Personal und Laborpersonal. Aber auch auf Auffrischimpfungen wie Tetanus, Diphtherie und Pertussis und Indikationsimpfungen z. B. nach Splenektomie sei hier verwiesen.

Zusammenfassung

Die Sepsis ist ein schweres und lebensbedrohliches Krankheitsbild, welches interdisziplinäre Zusammenarbeit bei Prävention, Früherkennung, Behandlung und auch Nachsorge einfordert.

Die Benigne Prostatahyperplasie

Therapie der gutartigen Prostatavergrößerung

Einleitung

Die Häufigkeit der gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH) steigt mit zunehmendem Alter und ist eine sehr weitverbreitete Erkrankung. Immerhin 60% der Männer sind früher oder später von einer BPH betroffen.

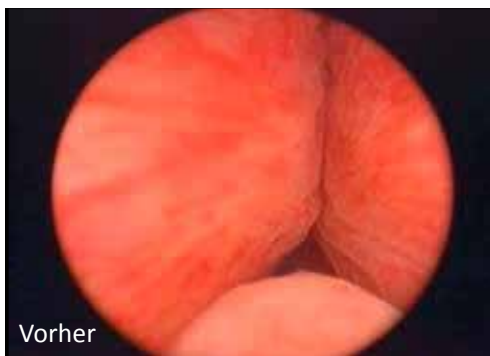
Die BPH kann belastende Symptome des unteren Harntrakts bedingen wie eine unvollständige Blasenentleerung, eine hohe Frequenz, einen unterbrochenen Harnstrahl, eine verkürzte Vorwarnzeit (Drang oder sogar Dranginkontinenz (mit Harnverlust) einen schwachen Harnstrahl sowie häufiges nächtliches Wasserlassen (Nykturie). Die belastenden Symptome beeinflussen die Lebensqualität betroffener Männer und wirken sich auch auf das soziale Umfeld aus. Je nach Schweregrad der Erkrankung bedürfen diese Symptome (Lower Urinary Trakt Symptoms= LUTS) einer Objektivierung (Diagnostik), die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung des Mannes (wie z. B. int. Prostata Symptome Score [IPSS]) mit Unterstützung von Fragebögen ab dem 45. Lebensjahr erfolgt: Digitale rektale Untersuchung (DRU), Harnstrahlmessung (Uroflow) und sonographische Restharnbestimmung sowie der transrektale Ultraschall (TRUS) und gegebenenfalls eine PSA Bestimmung.

Das sogenannte PSA „Prostata-spezifische Antigen“ ist ein Eiweiß, das die Zellen der Prostata bilden. Das Antigen ist auch im Blut nachweisbar. Beim PSA – Test handelt es sich jedoch um eine „individuelle Gesundheitsleistung“, die nicht von den Krankenkassen übernommen wird und vom Patienten selbst getragen werden muss. Es hilft die BPH von einem möglichen Prostatakarzinom abzugrenzen.

Medikamentöse Behandlungsansätze

In den letzten Jahren wurden keine wirklich innovativen prostataspezifischen Medikamente zur Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung entwickelt. Spezifische Alpha-Blocker, die eine Entspannung der glatten Muskelfasern in der Prostata bewirken, bleiben weiterhin die Therapie der ersten Wahl, obwohl die Medikamente weder einen Einfluss auf das Fortschreiten der BPH haben, noch das Potenzial, eine chirurgischen Behandlung zu verhindern.

Neben den frei verkäuflichen Phytopharmaka (Pflanzenextrakte) werden spezifische Medikamente eingesetzt, die in den Leitlinien der Urologischen Fachgesellschaft empfohlen werden.



Pictures courtesy of Neotract Inc.

Diese Medikamente zielen in unterschiedliche Richtungen:

- A) Entspannung der glatten Muskulatur in der Prostata zur Verbesserung des Harnflusses,
- B) Verkleinerung des Prostatadrüsengewebes,
- C) bei entsprechender Überaktivität der Blasenmuskulatur kann auch diese in Richtung Entspannung/Sensorik medikamentös beeinflusst werden.

Viele Patienten fühlen sich von der medikamentösen Behandlung überfordert und zeigen sich wenig compliant, da diese Medikamente die Dauereinnahme bedingen.

Einer der häufigsten Gründe ist sicherlich die erforderliche konsequente Einnahme. Andere Gründe sind die Angst vor möglichen Nebenwirkungen, wie der retrograden Ejakulation (rückwärtiger Samenerguss in die Harnblase) und die eingeschränkte erektile Funktion (Impotenz, steif werden des Penis).

Symptome der benignen Prostatahyperplasie

- verzögerter Miktionsbeginn
- schwacher Strahl
- Restharngefühl
- Drang, bis hin zur Harndranginkontinenz
- häufiges und nächtliches Aufwachen zum Wasserlassen

Haben die Medikamente nicht die erhoffte Wirkung beziehungsweise wird das Medikament aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt oder nur unregelmäßig eingenommen, stehen für die Behandlung der benignen Prostatasyndromatik (BPS) verschiedene operative Verfahren zur Verfügung:

Operative Verfahren

Neben der klassischen elektrischen Prostataausschälung (transurethrale Resektion der Prostata= TURP) haben sich weitere Verfahren etabliert. Dazu gehören die Möglichkeiten der Enukleation der Prostata ab einer entsprechenden Größe und an-



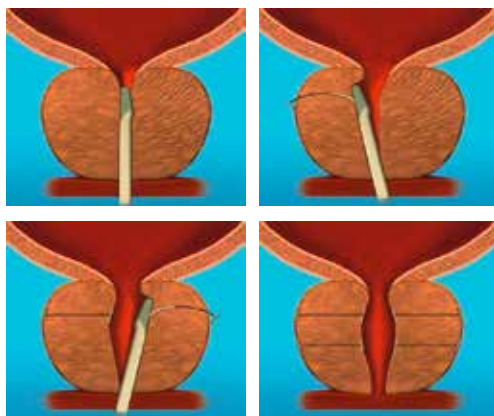
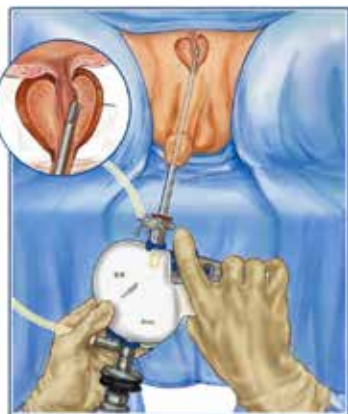
Prof. Dr. med.
Karl-Dietrich Sievert



Dr. med. Alfons Gunnemann

Das Urolift Verfahren

Pictures courtesy of Neotract Inc.



schließlich der Morcellierung (Zerkleinerung) des Gewebes in der Harnblase, die in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat. Zusätzlich finden sich Verfahren der Vaporisation (Verdampfung) des Prostatagewebes.

Daneben hat sich das Gebiet der minimal-invasiven Chirurgie zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) weiterentwickelt.

Neben der steigenden Anzahl an Übersichtsartikeln in der entsprechenden Fachpresse sind in den letzten zwei Jahren mehrere minimal-invasive Verfahren den Patienten – nach entsprechend erfolgreichen Studien – zugänglich gemacht worden. Dieses zeigt die hohe Dynamik, das Interesse und den Fortschritt in diesem Bereich der Urologie. Um sich gegen den sogenannten Goldstandard der etablierten Verfahren (TURP/offene transvesikale Adenomektomie, die mit Modifikationen seit Jahrzehnten die historische Referenz darstellen) durchsetzen zu können, wurden Studien zum Vergleich „neu gegen etabliert“ durchgeführt. Dieses erfolgte unter dem Aspekt, dass die neueren, minimal-invasiven Verfahren entweder ebenbürtig oder einen entsprechenden Vorteil gegenüber den klassischen Verfahren aufweisen müssen.

Darüber hinaus haben sich die Einstellung beziehungsweise die Anforderungen von Patientenseite bezüglich der Invasivität und Akzeptanz möglicher Nebenwirkungen deutlich geändert. Patienten wünschen einen kurzen Krankenhausaufenthalt oder möglichst eine ambulante Behandlung. Darüber hinaus soll die Behandlung eine Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringen, aber gleichzeitig möglichst keine oder nur geringe Nebenwirkungen zeigen.

Minimal-invasive Therapien

Bei den neu eingeführten minimal-invasiven Therapien handelt es sich um Technologien wie die Prostata-Seitenlappenstraffung (UroLift, Neotract, Kalifornien, USA, Teleflex), konvektive Wasserdampfbehand-

lung (Rezüm, Boston Scientific, USA) und die Wasserstrahlabtragung = Aquablation (AQUABEAM, PROCEPT Bio-Robotics, Redwood Shores CA, USA).

Das iTIND-Implantat ist eine spezielle aus Nitinol geformte Spange, die für 5 Tage über die Harnröhre in die Prostata eingebracht wird und durch die Spannung die prostatistischen Lappen auseinander drängt/zerschneidet. Anschließend wird diese wieder entfernt. In einer ersten Studie mit 30 Patienten konnte die Effektivität anhand der Verbesserung des IPSS um 45%, und des maximalen Harnflusses um 67% nach 12 Monaten belegt werden. Die Patientenzahlen sind jedoch noch gering und bedürfen der Bestätigung in vergleichenden Studien. Beim kurzzeitig einzusetzenden Nitinol-Implantat (iTIND, Boston Scientific) stehen noch (vergleichende) Langzeitstudien aus.

Durch das Aquabeam-System wird nach sonographischer Eingrenzung des zu resezierenden Prostatagewebes im Ultraschall computergesteuert ein Wasserstrahl bewegt, der das zu entfernende Gewebe abträgt und dann aus der Blase ausgespült. Aus diesem Grund handelt es sich bei Aquabeam um eine der TURP verwandten Therapie. Diese kann auch mit einer Enukleation und anschließender Morcellierung des Prostatagewebes verglichen werden (keine Enukleation in Bezug auf anatomisch vorgegebene Grenzen). Im Vergleich zu anderen Therapieverfahren, bei denen es zu einer Gewebeabtragung kommt, ist die signifikante Verkürzung der Operationszeit als großer Vorteil zu bewerten.

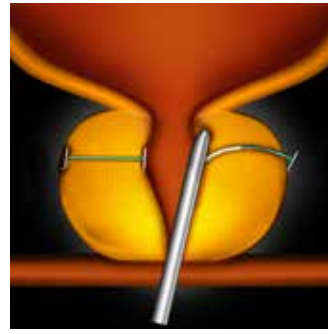
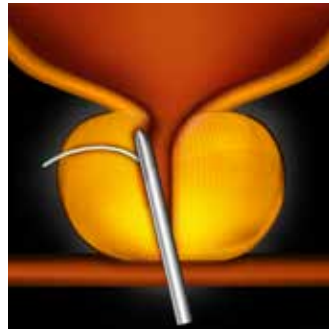
Demgegenüber steht die Behandlung mit heißem Wasserdampf (103°C) durch das Rezüm. Eine im 90° Winkel platzierte Nadel appliziert 9 sec. Wasserdampf in das Prostatagewebe. Resultierend tritt eine Zellnekrose ein, die nach einer entsprechenden Zeit vom Körper abgebaut wird. Je nach Prostatagröße sind mehrfache Einstiche und Wasserdampfapplikationen in einer Sitzung notwendig. In einer prospektiven randomisierten Studie konnte belegt werden, dass innerhalb von 3 Monaten Verbesserungen für die Patienten entstanden, die auch in der Folgebeobachtung über 12 Monate anhielten. Der IPSS verringerte sich nach 2 Wochen signifikant und blieb auch nach 3, 6 und 12 Monaten mehr als 50 % vermindert. Die Studie belegte, dass die Ejakulation nicht beeinflusst wird – wie das als mögliche Nebenwirkung bei den gewebeabtragenden Therapien bekannt ist.

Das Uroliftverfahren, bei dem Implantate mit einem Anker und einem Gegenanker so appliziert werden, dass es zu einer Erweiterung der bisher eingengten prostatistischen Harnröhre kommt, hat sehr gute Ergebnisse mit wenig Nebenwirkungen oder Folgeerscheinungen.

Dabei werden kleine, permanente Implantate in die Prostata eingesetzt, um das vergrößerte Gewebe anzuheben, sodass die Harnröhre wieder eröffnet und ein ungehinderter Harnfluss ermöglicht wird.

Bei diesem minimal-invasiven, unkomplizierten Verfahren ist kein Schneiden, Erhitzen oder Entfer-





Pictures courtesy of Neotract Inc.

nen von Prostatagewebe erforderlich, was eine schnelle Erholung gewährleistet.

Resultierend aus der jeweiligen Größe der Prostata sind z. B. bei einer 50 g Drüse meist 4 Implantate notwendig. Diese werden entsprechend der obstruktiven Situation beidseits entsprechend positioniert.

Dieser Eingriff kann schonend in Lokalanästhesie durchgeführt werden und nach den verschiedenen internationalen Publikationen ggf. auf eine Kathetereinlage verzichtet werden. In der Regel wird in Deutschland der transurethrale Katheter nach 24–48 Stunden entfernt. Es hat sich nach Studienlage gezeigt, dass die meisten Patienten nach der Katheterentfernung Wasser lassen können und eine subjektive Verbesserung des Harnstrahls nach 2 Wochen feststellten. Neben der verbesserten Miktion, die sich auch im IPPS (Fragebogen) dokumentieren lässt, zeigte sich in den Studien auch, dass die Patienten nicht über eine retrograde Ejakulation als Nebenwirkung klagten. Die erektile Funktion war bei den meisten Patienten unverändert. Über den Zeitraum der Nachuntersuchungen (von aktuell bis zu 5 Jahren) wurde eine Verbesserung der Lebensqualität von annähernd 50% und eine Verbesserung des Harnflusses von 53% belegt. Die sicherlich wichtigste Studie (BPH 6) verglich UroLift mit der konventionellen TURP. Die prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (BPH6-Studie: 10 europäische Zentren mit 80 Männern) zeigte, dass eine signifikante Linderung der Symptome in beiden Therapiearmen (TURP- als auch in den UroLift) erreicht wurde. UroLift ist im Vergleich zur TURP im Bezug auf den Erhalt der Ejakulation und Lebensqualität mit einem sig. Vorteil verbunden ($p < 0,01$). Die Studie zeigte eine signifikante Überlegenheit von UroLift gegenüber TURP in Bezug auf einen zusammengesetzten Endpunkt der Symptomlinderung, Wiedererlangen der Lebensqualität, Erhalt der Erektion und Ejakulation sowie Kontinenz. Obwohl es im Hinblick auf wichtige Aspekte der Lebensqualität und minimalen bis milden Komplikationen von Vorteil ist, scheint UroLift die IPSS, QoL (Lebensqualität) oder Qmax (Harnfluss) nicht stärker zu verbessern als die TURP- und Holmium-Laser-Ausschälung der Prostata (HoLEP) (non inferior).

Selbst 2 Jahre nach der Therapie war die UroLift Behandlung signifikant im MSHQ-EJD (Ejakulationsfragebogen) der TURP überlegen. Die Kontinenzrate war über den Beobachtungszeitraum von

2 Jahren zur präoperativen Situation unverändert.

In einer weiteren Beobachtungsstudie konnte durch die zusätzliche minimale Resektion von Prostatagewebe eine weitere Verbesserung bei Patienten erzielt werden, die entweder eine Barre bzw. einen kleinen Mittellappen hatten. Dieses hatte ähnlich der BPH 6-Studie keinen Einfluss auf die Kontinenz wie auch die Ejakulationsfunktion. In einer weiteren Untersuchung parallel zur BPH 6-Studie wurden Patienten nachbeobachtet, die nicht in die BPH 6 Studie aufgenommen werden konnten oder wollten. Diese belegte, dass auch größere Prostatavolumina über 80 ml behandelt werden können. Interessanterweise wurden auch Patienten effektiv mit UroLift behandelt, die aufgrund eines Harnverhaltes mittels eines transurethralen Katheters über einen langen Zeitraum versorgt waren, und bei denen zuvor der Auslassversuch frustriert verlaufen war.

Neben den verschiedenen minimal-invasiven Verfahren liegen für UroLift die längsten klinischen Nachuntersuchungen unter Studiensituation vor. Neben den anderen Verfahren besteht die sehr kurze Notwendigkeit (max. 24–48 Std) einer transurethralen Harnableitung. Gleichzeitig ist belegt, dass behandelte Patienten sehr schnell zu ihren gewohnten Schlafrhythmen (innerhalb von 2 Wochen gegenüber der TURP 3 Monate) zurückfinden können (BPH 6 Studie), welches zum gegenwärtigen Zeitpunkt in vielen anderen Studien noch nicht mit untersucht, aber sicher ein weiterer wichtiger Faktor für eine effektive Prostatabehandlung darstellt. Der Erhalt der sexuellen Funktion (Ejakulation, Erektion) ist besonders für viele jüngere Patienten, die eine medikamentöse Therapie aufgrund von Nebenwirkungen gegebenenfalls frühzeitig abbrechen, ein sehr wichtiges Argument.

Fazit

Das Gebiet neuartiger minimal-invasiver Technologien zur Behandlung von LUTS aufgrund von BPH/BPS ist ein interessantes und dynamisches Gebiet. Die meisten minimal-invasiven Technologien setzen auf geringe Erholungszeit und geringe Morbidität für den Patienten. Das UroLift-Verfahren hat gleichbleibend gute funktionelle Ergebnisse wie TURP gezeigt, mit dem Vorteil, die LUTS aufgrund von BPH/BPS zu verbessern und gleichzeitig die erektile und ejakulatorische Funktion zu erhalten.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med.**
Karl-Dietrich Sievert
Sektionsleiter NeuroUrologie
Dr. med. Alfons Gunnemann
Chefarzt Urologische Klinik
Klinikum Lippe GmbH
Röntgenstr. 18 | 32756 Detmold
Fon +49 5231 72- 0 Zentrale
www.klinikum-lippe.de

■ **Deutsche Kontinenz**
Gesellschaft e.V.
Friedrichstrasse 15
60323 Frankfurt
Fon +49 69 - 795 88 393
www.kontinenz-gesellschaft.de

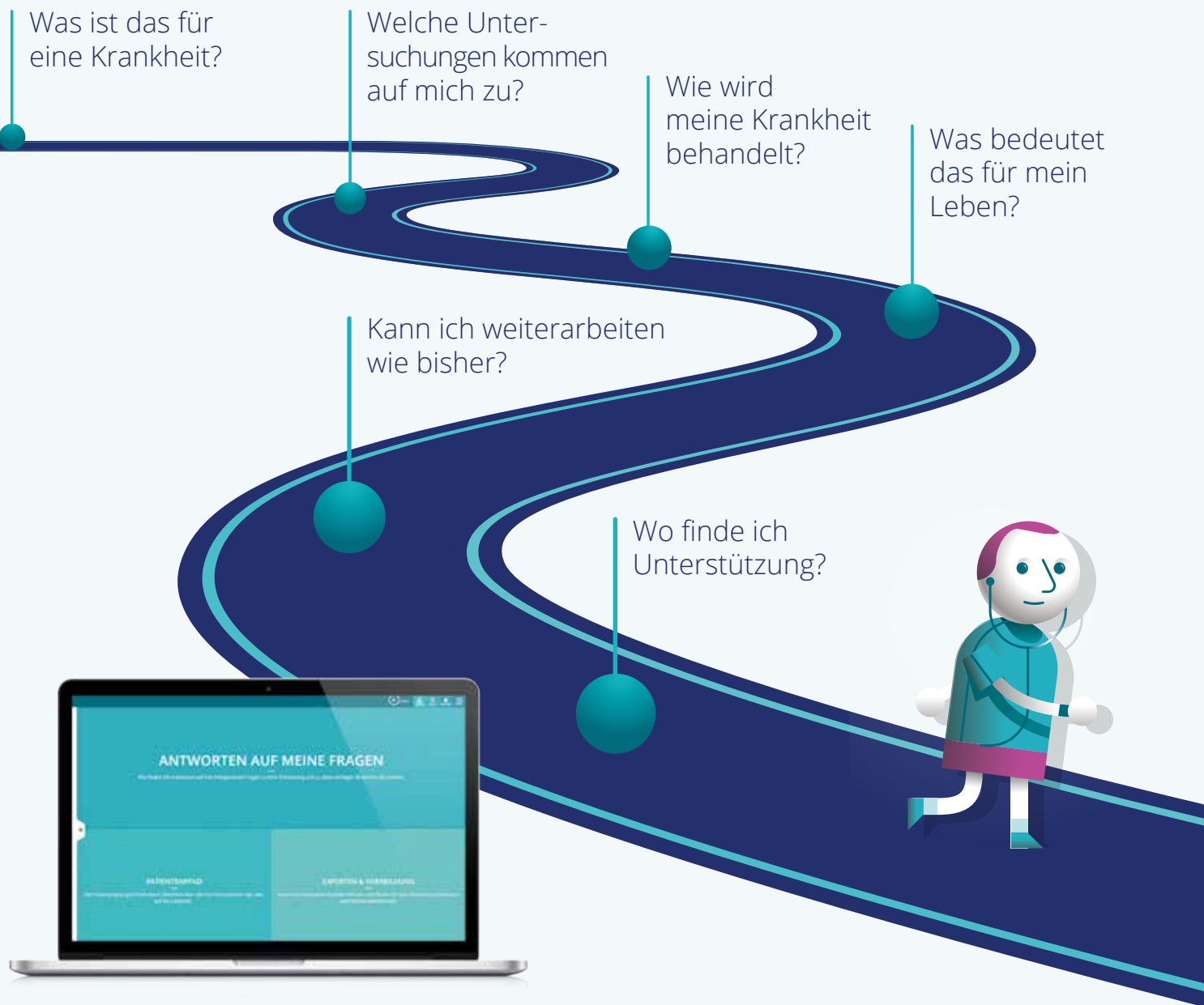
■ **NeoTract / Teleflex**
4473 Willow Road
Suite 100
Pleasanton
CA 94588
USA
www.UroLift.de
Patientenbroschüre



Der Online-Wegweiser für Patienten mit chronischen Erkrankungen – www.hilfefuermich.de

NEU!
Jetzt auch
für Patienten
mit Colitis
ulcerosa.

Patienten mit Colitis ulcerosa haben viele Fragen.



Auf www.hilfefuermich.de finden Patienten Informationen, Orientierung und Unterstützung.

Alle Inhalte entstehen in Zusammenarbeit mit Betroffenen, Patientenorganisationen, Fachärzten und Experten aus dem Gesundheitswesen.