

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

für Arzt und Patient



4. Ausgabe 2015
3,50 Euro



Seltene und nicht diagnostizierte Erkrankungen

Spezialambulanzen



■ Pneumologie

Lungenhochdruck |
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
Lungenfibrose | *INPULSIS®-Studie*



■ Neurologie

Restless Legs Syndrom
Hirnfarkt



■ Augenheilkunde

Katarakt | *Linsen Chirurgie*
Glaukom | *Gel-Implantat*



Liebe Leser,

mehr als vier Millionen Menschen leiden unter einer seltenen Erkrankung – die Dunkelziffer dürfte weitaus höher sein. Verzweifelte Patienten, die bereits eine endlose Odyssee durch Arztpraxen der unterschiedlichsten Fachrichtungen ohne Diagnosestellung hinter sich gebracht haben, finden fachkompetente Hilfe in Spezialambulanzen, die in zwischen an einige Universitätskliniken angegliedert sind. Eine besondere Stellung nimmt in diesem Zusammenhang das „Zentrum für seltene und unerkannte Erkrankungen“ der Universitätsklinik Gießen/Marburg ein. Unter der Leitung von Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer und Oberarzt Dr. med. Andreas Jerrentrup werden dort auch Patienten umfassend betreut und behandelt, die unter einer nicht oder fehldiagnostizierten Krankheit leiden. Diese sind ganz klar von den sogenannten „rare diseases“ abzugrenzen. Unter Berücksichtigung aller Befunde, Unterlagen sowie der individuellen Symptomatik wird mithilfe einer umfangreichen Labor- und Differentialdiagnostik im interdisziplinären Team über die jeweiligen Auslöser der Krankheit diskutiert. Der Vergleich mit dem berühmt-berüchtigten TV Mediziner „Dr. House“ ist sicherlich berechtigt. Viele dieser nicht diagnostizierten Patienten werden erfahrungsgemäß aufgrund einer mangelhaften Diagnosestellung an einen Psychiater oder Psychologen verwiesen, der bei organisch bedingten Erkrankungen natürlich nicht der richtige Ansprechpartner ist. Pro Jahr wenden sich rund 4000 hilfesuchende Patienten an das Zentrum in Marburg. Die Warteliste ist lang, die Nachfrage nach derartigen Zentren enorm. Eine adäquate Förderung dieser Einrichtungen wäre wünschenswert und käme letztendlich neben den Patienten auch dem gesamten Solidarsystem zugute.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

- 03 ■ **Möglichkeiten der Telemedizin am Beispiel der Hämophilie**
Dr. med. Georg Goldmann
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
- 06 ■ **Der kryptogene Hirninfarkt – neue Kriterien und aktuelle Standards**
Prof. Dr. med. Darius G. Nabavi
- 09 ■ **Chronische neuropathische Schmerzen**
Prof. Dr. med. M.H. Morgalla
- 12 ■ **Die Idiopathische Lungenfibrose – eine behandelbare Erkrankung**
Dr. med. Christoph Tannhof
- 15 ■ **Neuroendokrine Neoplasie – eine Tumorerkrankung mit vielen Gesichtern**
Dr. med. Anja Rinke
- 18 ■ **Pulmonale Hypertonie – Lungenhochdruck: eine chronische Erkrankung**
Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig
Nicola Benjamin
- 21 ■ **Besseres Sehen im Alter – Möglichkeiten der modernen Augenlinsenchirurgie**
Prof. Dr. med. G. U. Auffarth,
F.E.B.O.
- 24 ■ **Diagnostik und medikamentöse Therapie des Restless Legs Syndroms**
Priv.Do. Dr. med. Oliver Höffken,
M.A.
- 27 ■ **Mikroimplantate für die Glaukomchirurgie – Der XEN Gel-Stent**
Univ.-Prof. Dr. med. Anselm G.M. Jünemann, F.E.B.O.
- 30 ■ **Seltene und unerkannte Erkrankungen**
Dr. med. Andreas Jerrentrup
- 33 ■ **Nachbetrachtung 8. Symposium Lunge 2015**
Patientenorganisation Lungenemphysem – COPD Deutschland,
Jens Lingemann
- 37 ■ **Schuppenflechte – aktuelle Therapiemöglichkeiten**
Dr. med. Christina Kellner

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 Druckergebnissen
Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 30.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
33719 Bielefeld
33818 Leopoldshöhe, Tel. 05208.958898
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. med. G. Auffarth, Dr. med. G. Goldmann
Prof. Dr. med. E. Grünig, Dr. med. A. Jerrentrup
Prof. Dr. med. A. Jünemann, PD Dr. med. O. Höffken
Dr. med. C. Kellner, Jens Lingemann
Prof. Dr. med. M.H. Morgalla, Prof. Dr. med. D. Nabavi
Dr. med. A. Rinke, Dr. med. U. Schulz
Dr. med. C. Tannhof

Layout

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

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Sandra Drösler

Webdesign

Heiko Garzosch

Webmaster|Internetservice

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

Bezug|Verteilung

Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,
Karl Wegener (Tel. 05251.153220)

Copyright

Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf.
Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art sind
– auch lediglich auszugsweise – nur mit Genehmi-
gung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren
gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig.
Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen
nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar.
Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bild-
material wird keine Haftung übernommen

Titelbild

©Kzenon – Fotolia.com

Möglichkeiten der Telemedizin am Beispiel der Hämophilie:



Begriffsdefinition:

Unter Telemedizin versteht man die Anwendung von Telekommunikationstechniken um damit Krankheiten über eine räumliche und zeitliche Distanz zu diagnostizieren bzw. zu behandeln.

Das bedeutet, dass Behandlungen und Diagnosestellung auch dann möglich sind, wenn Arzt und Patient, bzw. Arzt und Arzt weit voneinander entfernt sind.

Mittels Telemonitoring, also in der Regel drahtloser Datenübermittlung von medizinischen Messgeräten kann der Patient von seinem behandelnden Arzt jederzeit überwacht, beraten und medikamentös eingestellt werden.

In Deutschland ist der älteste telemedizinische Dienst, der auf das Jahr 1931 zurückzuführende „Telemedical Maritime Assistance Service (TMAS)“, der eine notfallmedizinische Beratung von Seeleuten anbietet.

Aktuell erlangt die Telemedizin insbesondere im Bereich der Behandlung von chronischen Erkrankungen immer mehr an Bedeutung, da hierdurch Arztbesuche deutlich reduziert werden können.

Der chronisch kranke Patient soll mit Hilfe moderner Kommunikationstechniken ein so weit wie möglich normales Leben führen können

Die Hämophilie:

Die Hämophilie, die im Volksmund auch Bluterkrankheit genannt wird, ist eine angeborene, zu meist vererbte Blutgerinnungsstörung, bei der lebenslang ein Gerinnungsfaktor der zur Blutstillung notwendig ist im Blut fehlt. Dadurch verläuft beim unbehandelten Hämophilen die Blutstillung verzögert und unvollständig. Bei Verletzungen, oft aber auch ohne erkennbaren Anlass kommt es zu ausgedehnten Blutungen. Die Blutungen betreffen vorwiegend Muskeln, Gelenke und Haut, seltener innere Organe.

Bei der klassischen Hämophilie unterscheidet man zwei Formen:

- die Hämophilie A, bei der der (Gerinnungs-) Faktor VIII und
- die Hämophilie B, bei der der Faktor IX fehlt.

Beide Bluterkrankheiten können in verschiedenen Schweregraden auftreten, wobei nur bei der schweren Hämophilie mit dem Auftreten von spontanen, also Blutungen ohne äußere Einwirkung, zu rechnen ist.

Die Hämophilie gehört zu den seltenen, vererbten Erkrankungen. Sie tritt bei einem von etwa 5000 bis 8000 männlichen Neugeborenen auf.

Die Hämophilie ist nicht heilbar, aber mit speziellen Medikamenten (Faktorkonzentraten), die den

fehlenden Gerinnungsfaktoren ersetzen, erfolgreich zu behandeln.

Es gibt zwei Arten der Therapie:

- Die Bedarfstherapie („On-Demand-Therapie“), bei der der fehlende Gerinnungsfaktor erst verabreicht wird nachdem sich der Patient verletzt hat und eine sichtbare Blutung auftritt oder befürchtet wird.
- Die prophylaktische Therapie, bei der der fehlende Gerinnungsfaktor regelmäßig gespritzt wird. Diese Form der Therapie wird vor allem bei Kindern bzw. schwereren Verlaufsformen der Hämophilie eingesetzt.

Versorgungssituation für Patienten

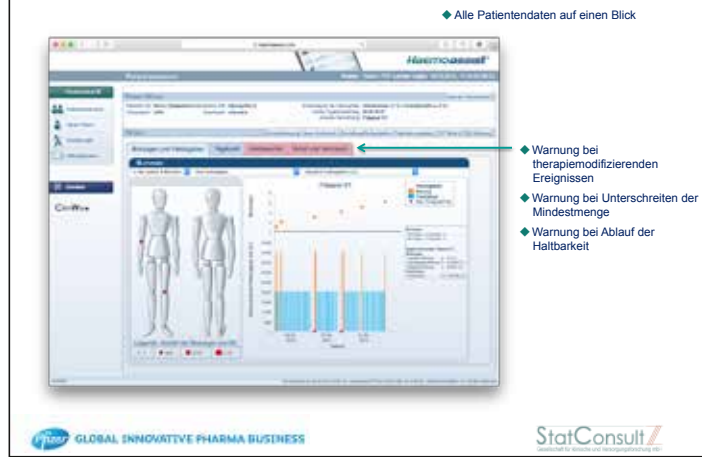
Im Rahmen der sogenannten „Ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung“ lernen die Patienten, bzw. bei Kindern zunächst die Eltern bis zu einem gewissen Umfang ihre Erkrankung selbst zu überwachen und werden angeleitet sich ihren Gerinnungsfaktor zu Hause eigenhändig in die Vene zu spritzen. Hierdurch wird gerade im Fall von Blutungen die Zeit zwischen der Einblutung und dem Beginn der Therapie deutlich verkürzt. Der Begriff der „Ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung“ bedeutet aber auch, dass der Patient ständigen Rückhalt über seinen Behandler erfährt.



Dr. med. Georg Goldmann



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg



Je nach Alter und Schweregrad der Erkrankung stellt sich der Patient zu regelmäßigen Kontrollterminen in seinem Hämophiliezentrum vor. Hier wird das aktuelle Befinden des Patienten persönlich besprochen, eine genaue körperliche Untersuchung

und spezielle Laboranalysen durchgeführt und daraus ggf. resultierende Therapieoptimierungen festgelegt.

Der Patient kann mithilfe moderner Telekommunikationstechniken jederzeit Kontakt zu seinem Behandler aufnehmen um insbesondere im Blutungsfall gezielte und individuelle medizinische Beratung zu erhalten.

Dadurch können Besuche beim Arzt mit oft langen Wartezeiten auf ein notwendiges Minimum reduziert und so ein deutlicher Zuwachs an Lebensqualität erreicht werden. Gerade im Fall der Hämophilie wohnen die meisten Patienten oft mehr als 100 km von ihrem Fachmediziner entfernt und profitieren

dadurch enorm von den neuen Techniken im Bereich der Telemedizin.

Geschichte der Telemedizin am Hämophiliezentrum Bonn

Die in den 1960er-Jahren in den USA mit Einführung der ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung begonnene Therapie der „Bluterkranken“ wurde in Deutschland Anfang der 70iger an der Universitätsklinik Bonn durch Prof. Dr. Hans Egli und Dr. Hans Hermann Brackmann erfolgreich etabliert. Das am Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin befindliche Hämophiliezentrum wurde im Verlauf der folgenden Jahre zu einem der weltweit größten Versorgungszentren für Patienten mit Hämophilie A und B, Von-Willebrand-Syndrom (vWS) und selteneren schweren Blutungsneigungen mit derzeit über 1500 Stammpatienten.

Aufgrund der über die gesamte Bundesrepublik und auch Luxemburg verteilten Patienten fand schon damals zusätzlich zu den ambulanten Patiententerminen in Bonn ein großer Teil der Kommunikation über das analoge Festnetztelefon statt. Die allermeisten Patienten – oder deren Angehörige – wurden durch Schulung in der sogenannten „Ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung“ in die Lage versetzt, sich im Blutungsfall nach telefonischer Anweisung den fehlenden Gerinnungsfaktor selber in die Vene zu applizieren.

Zudem konnte am Bonner Hämophiliezentrum der am Telefon beratende Arzt bereits ab den 80ziger Jahren auf ein speziell angepasstes EDV-System, das „Interaktive-Hämophilie-Informationen-System (IHIS)“, in dem alle für die Therapie relevanten Patientendaten hinterlegt waren, zurückgreifen.

Zusätzlich verfügte der damalige Leiter des Hämophiliezentrums Dr. Brackmann in den 80ziger Jahren über ein C-Netz Handy, so dass eine 24/7 Arzt-Erreichbarkeit für den Patienten garantiert wurde.

Die Patienten gewannen durch diese frühe Art der Telemedizin enorm an Lebensqualität, da nicht bei jedem fraglichen Blutungsereignis – oder anderen mit der Hämophilie in Zusammenhang stehenden Fragestellungen – ein Arzt bzw. Krankenhaus

Neues telemedizinisches Tool am Hämophiliezentrum Bonn

Haemoassist® 2 ist ein Smartphone-basiertes elektronisches Tagebuch für Patienten mit Hämophilie. Die Patienten-App und die dazugehörige Website mit Zugang für den behandelnden Arzt ermöglicht es, die laut Transfusionsgesetz vorgeschriebene Dokumentation der Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten (Substitutionstherapie) einfach und bequem vorzunehmen. Verantwortlicher Hersteller nach dem Medizinproduktegesetz ist die Firma StatConsult. Das elektronische Patiententagebuch ist eine Weiterentwicklung des Haemoassist® von 2006 (Mondorf, Pollmann et al. Haemophilia (2009), 15, 464–472).

Ende 2014 erhielt das Anwendungssystem das europäische Datenschutzgütesiegel EuroPriSe. Es belegt, dass personenbezogene Daten im Einklang mit dem EU-Datenschutzrecht verarbeitet werden. Damit wird dem Nutzer größtmögliche Sicherheit in Bezug auf die Vertraulichkeit seiner Daten gegeben, die insbesondere bei sensiblen gesundheitsbezogenen Angaben entscheidend ist.

Die intuitiv bedienbare Patienten-App erleichtert dem Patienten die regelmäßige und korrekte Dokumentation seiner Blutungen und Faktorgaben. Der behandelnde Arzt hat auf diese Daten über den Web-Zugang Zugriff. Das erlaubt eine zeitnahe und effiziente Auswertung aufgetretener Ereignisse. Übersichtliche Graphiken zeigen u. a. Blutungen, Faktorgaben und Vorrat beim Patienten. Auf einen Blick können z.B. die Regelmäßigkeit der Faktorgaben bei Prophylaxe-Patienten oder Häufungen von Blutungen in Zielgelenken erkannt werden. Auswertungsfunktionen (z.B. das Filtern der Grafiken nach Blutungen in Zielgelenken) und automatische Hinweisfunktionen (z.B. häufige Blutungen, hoher Faktorverbrauch) ermöglichen zeitnah Trends bei Blutungsereignissen zu erkennen und auf außergewöhnliche Ereignisse zu reagieren.

Haemoassist® 2 enthält verschiedene Funktionen zur Erhöhung der Patientensicherheit (z.B. Warnmeldungen beim Unterschreiten des Mindestvorrats an Faktorpräparat beim Patienten, Suche nach allen Patienten, die eine bestimmte Charge eines Produkts erhalten haben).

Der Patient wird aktiv online von seinem Arzt begleitet. Es ist somit ein moderner Weg, die Effektivität der Behandlung sicherzustellen. Die Therapie kann engmaschig und von jedem Ort mit Internetzugang verfolgt werden.

Für das Bonner Hämophiliezentrum wurde die Dokumentation der Behandlung auf dem Haemoassist 2 mit den seit vielen Jahren bestehenden Behandlungsprotokollen abgestimmt und harmonisiert, so dass eine Kontinuität der Dokumentation der gleichen Behandlungsdaten gewährleistet ist. Darüber hinaus bietet der Haemoassist 2 zusätzliche moderne Kommunikationstools an.

Die Hämophilie als seltene Erkrankung mit der Notwendigkeit der Behandlung in häufig weiter entfernt liegenden speziellen Zentren ist ein ideales Modell für die Verwendung telemedizinischer Technologien.

aufgesucht werden musste, was zum Teil auch aufgrund fehlender Infrastruktur am Wohnort des Patienten gar nicht so einfach möglich gewesen wäre.

Aktuelle telemedizinische Möglichkeiten

Eine erneute Ausweitung der Telemedizin in Form von Telekommunikation in der Hämophilietherapie erfolgte in den 90iger Jahren mit Verbreitung der Mobiltelefone (D-Netze) da auch sehr viele Patienten über ein Handy verfügten. Zusätzlich zur Telefonie, konnten jetzt auch Texte bzw. Schriftstücke und Bilder via Computer und Handy übertragen werden, so dass zur initialen Therapieempfehlung nicht die sofortige Anwesenheit des Patienten erforderlich war.

Mittlerweile nutzen viele Patienten des Bonner Hämophiliezentrums regelmäßig diese unkomplizierte Form der Datenübertragung, um Bilder von Blutungen bzw. Wundheilungsverläufen ins Hämophiliezentrum zu senden. Hier soll aber betont werden, dass diese telemedizinischen Verfahren eine persönliche Vorstellung beim Facharzt nicht ersetzen können, aber durchaus hilfreich in der Abschätzung des Ausmaßes eines Blutungsereignisses bzw. in der Überwachung des Wundheilungsverlaufs sind.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die gesetzliche Verpflichtung zur Überwachung des an die Patienten ausgegebenen Gerinnungsfaktors.

Die Patienten müssen jede einzelne verbrauchte Flasche ihres Gerinnungsfaktors protokollieren mit Zeitpunkt und Grund für die Gerinnungsfaktorgabe und diese Protokolle ihrem Behandler zeitnah zur Verfügung stellen.

Parallel dazu wird auch am Hämophiliezentrum die ausgegebene Menge Gerinnungsfaktor durch den behandelnden Arzt dokumentiert. Diese zweiseitige Dokumentation liefert einen lückenlosen Nachweis über den Verbrauch der sehr teuren Gerinnungsfaktoren. Die Behandlung eines Patienten mit schwerer Hämophilie kostet in Deutschland etwa 200.000 Euro pro Jahr.

Für diese aufwändige Dokumentation wurde bereits in den 80iger Jahren im Hämophiliezentrum Bonn das oben erwähnte Interaktive-Hämophilie-Informationen-System (IHIS) zur Verwaltung dieser Daten eingeführt.

Zudem protokollieren die Patienten nicht nur Datum, Uhrzeit und Menge des verabreichten Gerinnungsfaktors, sondern zusätzlich noch den Grund der Injektion, also Dauerbehandlung oder Blutungstherapie, und im Falle einer Blutung noch die Blutungslokalisation, Ausprägung und Dauer der Therapie, sowie natürlich alle unerwünschten mit der Therapie auftretenden Nebenwirkungen.

Neue Methoden zur Therapieoptimierung in der Hämophilie mittels elektronischem Patiententagebuch

Bisher war es so, dass dem Arzt die Behandlungsprotokolle in der Regel erst nach postalischer Zu-



Effizientes Therapiemanagement

Die intuitiv bedienbare Patienten-App erleichtert dem Patienten die regelmäßige und korrekte Dokumentation seiner Blutungen und Faktorgaben.
Der behandelnde Arzt hat auf diese Daten über den Web-Zugang Zugriff.
Übersichtliche Graphiken zeigen u. a. Blutungen, Faktorgaben und Vorrat beim Patienten. Auf einen Blick können z. B. die Regelmäßigkeit der Faktorgaben bei Prophylaxe-Patienten oder Häufungen von Blutungen in Zielgelenken erkannt werden.
Im Vergleich zum Substitutionsstagebuch aus Papier erlaubt das Haemoassist®-System eine zeitnahe und effiziente Auswertung der aufgetretenen Ereignisse.
So bleibt mehr Zeit für das, was wirklich zählt.

sendung oder persönlicher Abgabe durch den Patienten zur Verfügung standen.

Die Protokolle wurden per Hand vom Patienten geschrieben. Somit mussten enorme Mengen an Papier durch die Mitarbeiter des Hämophiliezentrums verarbeitet werden.

Genau an diesem Punkt kommen die Vorteile neuer Telemetrieplattformen – die mittlerweile zum Einsatz in der Hämophilietherapie auf Smartphones, PCs und Tablets zur Verfügung stehen – zum Tragen.

Jede Datenprotokollierung, hier verwenden die Patienten derzeit am liebsten das Smartphone, ist nach Sendung dank digitaler Datenübermittlung fast ohne zeitliche Verzögerung im Hämophiliezentrum abrufbar. Der behandelnde Arzt ist sofort im Falle eines Blutungsereignisses, bzw. auch bei sehr hohem Faktorverbrauch informiert und kann den Patienten ggf. rückkontaktieren. Zusätzlich kann der Patient auch das integrierte Photoprogramm zur Dokumentation und Übermittlung von Blutungen nutzen.

Sowohl Arzt als auch Patient sind immer über die noch vorrätigen Medikamente informiert und können per Erinnerungsfunktion bei zu geringem Medikamentenbestand automatisch benachrichtigt werden.

Viele händische Eingaben des Patienten, die in der Vergangenheit immer wieder zu Fehlprotokollierungen geführt haben, entfallen durch Nutzung der Scannerfunktion bei der Chargennummer sowie durch Vorabereinstellung von Datum, Uhrzeit, Menge und Name des Medikamentes bei regulärer Prophylaxebehandlung.

Zukünftig könnten sich wie bei anderen chronischen Erkrankungen noch weitere telemedizinische Nutzungsmöglichkeiten ergeben.

Im Bereich der Parkinsonerkrankung sind bereits Anwendungen in der Erprobung, die den Tremor des Patienten kontrollieren, um ggf. eine schnelle Anpassung der Medikation vornehmen zu können.

Im Hämophiliebereich kann das Smartphone (oder ähnliche Geräte) in der Beurteilung einer Blutung (Umfang, Tiefe, Ausdehnung) sinnvoll eingesetzt werden.

Informationen

■ Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT)

im Universitätsklinikum Bonn:

Sigmund-Freud-Str. 25,
53127 Bonn

Direktor Prof. Dr. med.

Johannes Oldenburg

Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann

Telefon: +49-(0)-228-287-15188

Telefax: +49-(0)-228-287-14320

24-Notfalltelefon:

+49-(0)-170-2144888

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.

Bundesgeschäftsstelle

Wilhelmstr. 2, D-53604 Bad Honnef

Telefon: +49 (0) 2224 980 5988

Telefax: +49 (0) 2224 980 5987

E-mail: mail@igh.info

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V.

www.dhg.de

■ Broschüren und Infomaterial zur Hämophilie

<http://www.pfizer.de/services/haemophilie.htm>

■ StatConsult Helpdesk:

Telefonnummer: 0391 5497- 009

E-Mail: haemoassist@statconsult.de

■ Anwenderbroschüre:



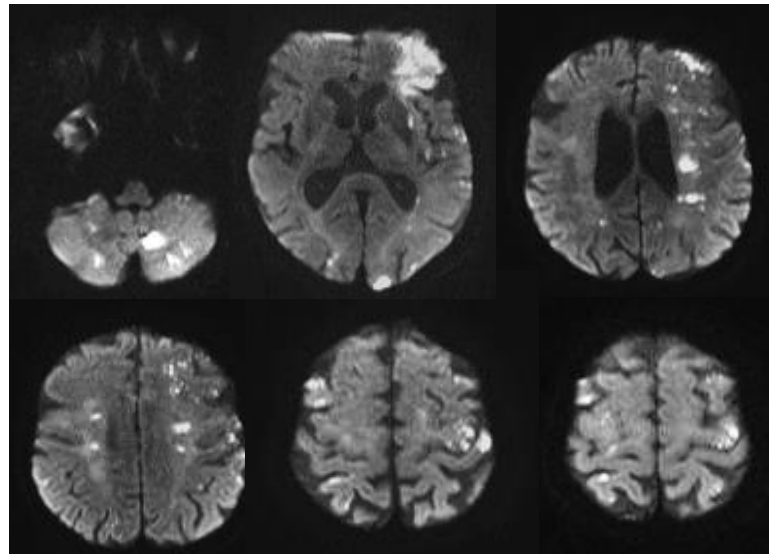
Willkommen bei Haemoassist®

Intelligentes Therapiemanagement in der Hämophilie
CE-konformes Medizinprodukt

Der kryptogene Hirninfarkt – neue Kriterien und aktuelle Standards

Einem Schlaganfall liegt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (ca. 90 %) ein Hirninfarkt durch plötzlichen Verschluss einer Schlagader, in den übrigen ca. 10 % eine Hirnblutung zugrunde. Ziel der apparativen Diagnostik nach einem Schlaganfallereignis ist es, die individuelle Ursache zu identifizieren und diese gezielt auszuschalten. Die Bedeutung dieser Strategie wird vor dem Hintergrund epidemiologischer Fakten besonders deutlich: Von den 250.000 jährlichen Schlaganfällen in Deutschland sind 50.000 (20 %) Wiederholungs-Ereignisse, die als besonders vermeidbar einzuschätzen sind. Dabei gilt: Nur wenn die Ursache des Schlaganfalls bekannt ist, besteht die Chance, diese gezielt unschädlich zu machen und das Rezidivrisiko zu minimieren. Insofern ist die Situation für Patient und Behandler dann besonders unbefriedigend, wenn nach aufwändiger Zusatzdiagnostik und Untersuchungsmaßnahmen keine überzeugende Ursache nachgewiesen werden kann. Dies ist leider gar nicht selten der Fall: Trotz massiver Fortschritte in den diagnostischen Möglichkeiten, bleibt die Ursache von Hirninfarkten auch heute noch bei etwa jedem 4. bis 5. Betroffenen unentdeckt. Letzteres wird als kryptogener Hirninfarkt (kryptisch = verborgen) bezeichnet, der im Fokus der aktuellen Übersicht stehen soll.

Nachweis eines massiven Embolie-Schauers in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung (jede helle Signalstörung entspricht einem embolischen Infarkt). Trotz intensiver Diagnostik konnte die Ursache nicht identifiziert werden. Das disseminierte Verteilungsmuster mit Beteiligung sämtlicher Gefäßterritorien spricht eindeutig für eine fragmentierte kardiogene Embolie (Institut für Neuroradiologie, Vivantes-Klinikum Neukölln, CA Dr. A. Bock).



1. Risikofaktoren und Ursachen des Hirninfarktes

Wenn man über die Entstehungsmechanismen des Hirninfarktes spricht, müssen prinzipiell zwei Gruppen unterschieden werden:

a) Risikofaktoren: Zu den klassischen Risikofaktoren des Hirninfarktes zählen u.a. der Bluthochdruck, das Zigarettenrauchen, die Blutzuckerkrankheit, die Fettstoffwechselstörung sowie auch Übergewicht und Bewegungsmangel. Diese Faktoren begünstigen auf längere Sicht das Auftreten eines Hirninfarktes, indem sie z. B. die Entwicklung von Arteriosklerose beschleunigen oder das Auftreten von Herzerkrankungen begünstigen.

b) Ursachen: Hierbei handelt es sich um die Krankheiten oder Störungen im Körper, die das Auftreten eines Hirninfarktes verursachen und unmittelbar auslösen. Im Gegensatz zum Herzinfarkt, der fast ausschließlich durch arteriosklerotische Einengungen hervorgerufen wird, müssen beim Hirninfarkt mindestens 5 große Ursachengruppen differenziert werden. Zu diesen zählen:

– **Mikrogefäßkrankheit (ca. 25–30 % der Fälle):** Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung der

kleinsten Schlagadern im Gehirn (sog. zerebrale Mikroangiopathie), die einen Durchmesser von < 0,5 mm besitzen, tief im Hirngewebe liegen und unmittelbar zur Ernährung des Hirngewebes beitragen.

– **Arteriosklerotische Gefäßverengungen (10–15 %):** Arteriosklerotische Einengungen (sog. Plaques) der großen hirnversorgenden Schlagadern entwickeln sich ebenfalls über einen längeren Zeitraum von meist vielen Jahren und sind typischerweise an Gefäßaufzweigungen lokalisiert.

– **Kardiogene Embolien (ca. 30 – 35 %):** Verschiedene Herzerkrankungen, die den Herzmuskel, die Herzklappen oder den Herzrhythmus betreffen, können zu einer Gerinnselbildung im Herzen führen. Werden diese Gerinnsel mit dem Blutstrom fortgeschleppt können sie eine Schlagader im Hirnstromkreislauf verschließen (sog. kardiale Embolie) und einen Hirninfarkt erzeugen. Dabei stellt das Vorhofflimmern (VHF) die mit Abstand häufigste Ursache für kardiale Embolien dar: Etwa jeder 4. Hirninfarkt insgesamt ist mit VHF assoziiert. VHF führt zu einer starken Verlangsamung der Blutströmung im linken Vorhof und begünstigt damit eine spontane Gerinnselbildung und Embolie. Besonders heimtückisch ist das VHF, da es bei zahlreichen Be-



Prof. Dr. med. Darius
G. Nabavi

troffenen nicht zu Beschwerden führt und lange unbemerkt bleibt. Eine solche Gerinnselbildung kann auch an ausgedehnten Infarktarnen am Herzmuskel oder an stark verkalkten oder entzündeten Herzklappen entstehen.

– Seltene Ursache

- Gefäßdissektionen: Verletzung einer Gehirnschlagader
- Zerebrale Vaskulitis: Rheumatische Entzündung einer Hirnschlagader
- Thrombophilie: Blutgerinnungsstörung mit erhöhter Neigung zur Gerinnselbildung.

– Kryptogener Hirninfarkt (ca. 20 – 25 %):

Bleibt die Ursache ungeklärt, wird von einem kryptogenen Hirninfarkt gesprochen. Trotz aufwendiger Diagnostik unter Einschluss verfeinerter Methoden ist dies – auch nach schweren Schlaganfallereignissen – bei etwa jedem 4. – 5. Betroffenen der Fall.

2. ESUS – neue Klassifikation für kryptogene Hirninfarkte

Die bis vor kurzem noch gültige Definition des kryptogenen Hirninfarktes ist mittlerweile 25 Jahre alt und inzwischen veraltet. In der neuen, aktuellen Klassifikation wurde als Diagnosebegriff für ungeklärten Hirninfarkt der sog. ESUS eingeführt: Als ESUS (engl. = Embolic Stroke of Undetermined Source) werden nur noch Schlaganfall-Ereignisse bezeichnet, die folgende Mindestkriterien erfüllen:

- Hirninfarktnachweis im CT oder MRT, der kein sog. mikroangiopathisches Muster aufweist.
- die diagnostische Untersuchungen sind vollständig erfolgt
- Ausschluss einer ≥ 50 %igen Stenose einer hirnzuführenden Schlagader
- Ausschluss einer kardialen Emboliequelle
- kein Anhalt für seltene Schlaganfallursache.

Erstmalig wurden dafür auch diagnostische Mindestanforderungen definiert. Um ein ESUS diagnostizieren zu können, müssen mindestens folgende Zusatzuntersuchungen durchgeführt sein:

- zerebrale Bildgebung mittels CT oder MRT
- Darstellung der hirnversorgenden Arterien mittels Farbduplexsonographie (oder: CT- oder MRT-Angiographie)
- kardiale Diagnostik mittels EKG, Langzeit-EKG und Echokardiographie (transthorakal oder transösophageal).

3. Aktuelle Erkenntnisse zu ESUS-Hirninfarkten

Zunächst gilt die einfache Feststellung: jeder Hirninfarkt hat eine Ursache – auch ein ESUS-Ereignis. Das bedeutet aber nicht gleichsam, dass man diese Ursache immer identifizieren kann. Als wichtigste Ursachen für einen ESUS-Hirninfarkt werden die folgenden zwei Mechanismen angesehen:

– Unentdecktes paroxysmales Vorhofflimmern:

Es ist bekannt, dass VHF – insbesondere in der An-

fangsphase des Krankheitsverlaufes – häufig nur flüchtig auftritt, was als paroxysmales VHF bezeichnet wird. Diese VHF-Episoden treten anfangs nur sehr selten auf und halten mitunter nur wenige Minuten an. Es ist unschwer nachvollziehbar, dass ein paroxysmales VHF, das z.B. 1 x pro Monat für 20 Minuten auftritt, praktisch ein Phantom darstellt, das diagnostisch nur sehr schwer nachzuweisen ist. Es verwundert daher nicht, dass ein einmaliges Langzeit-EKG für 24 Stunden – das ist nach wie vor der diagnostische Standard – in der überwiegenden Mehrzahl (> 95 %) unergiebig bleibt: ohne VHF-Nachweis. Im Jahre 2014 wurden 2 bedeutende Studien zu dieser Thematik publiziert: es wurde untersucht, ob die Nachweisrate von VHF nach einem ESUS-Ereignis durch eine verlängerte EKG-Aufzeichnung gesteigert werden kann. Die EKG-Aufzeichnung erfolgte dabei entweder mit einem um den Brustkorb angelegten Gurt (EMBRACE-Studie) oder durch die subkutane Implantation eines sogenannten Event-Recorders (CRYSTAL-AF-Studie). Dabei erscheint die Einbringung eines Eventrecorders – quasi der Flugschreiber für den Herzrhythmus – nicht nur wesentlich komfortabler, sondern ermöglicht auch eine lückenlose EKG-Aufzeichnung. Der Gurt hingegen wurde nur durchschnittlich 18 Stunden pro Tag angelegt. Bereits nach einem Aufzeichnungszeitraum von 3 Monaten konnte bei etwa jedem 10. ESUS-Patienten VHF nachgewiesen werden, was deutlich höher lag als mit dem konventionellen Verfahren (1-3 %). Bei einem Teil der Patienten zeichnete der Event-Recorder das EKG über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten auf. In diesem Zeitraum war sogar bei nahezu jedem 3. ESUS-Patienten eine zumindest kurzzeitige VHF-Phase nachweisbar.

Fazit: Bei einem relevanten Anteil an ESUS-Patienten lassen sich durch verlängerte EKG-Aufzeichnung kurze Episoden von VHF nachweisen, die als ernstzunehmende Hirninfarkt-Ursache anzusehen sind und ein anderes therapeutisches Vorgehen und eine verstärkte Blutverdünnung erfordert.

– Instabile nicht-stenosierende Gefäßplaque:

Es kann als erwiesen angesehen werden, dass die Bedrohung durch arteriosklerotische Plaques mit dem Grad der Gefäßeinengung zunimmt. So ist eine Gefäßstenose von 90 % in der Regel bedrohlicher als eine von 70 % oder von nur 50 %. Allerdings ist die Definition einer „signifikanten“ Stenose ab einer Einengung von 50 % ein Stück weit willkürlich, da auch Einengungen von < 50 % in Einzelfällen auch zu einer Gerinnselbildung führen und einen Hirninfarkt auslösen können. Neben dem Grad der Gefäßeinengung spielen auch Struktur und Materialzusammensetzung der Plaque eine große Rolle.

Ursachen des Hirninfarktes die 5 Gruppen (sog. TOAST-Kriterien)



1. Zerebrale Mikroangiopathie: 30 %

- Verdickung kleinster Haargefäße im Gehirn
- viele kleine Hirninfarkte

2. Arteriosklerose der großen Arterien: 15 %

- Gerinnselbildung an Gefäßauflagerungen

3. Herzerkrankungen: 30 - 35 %

- große Gerinnselbildung in den Herzhöhlen
- Vorhofflimmern: Hauptursache mit 25 %

4. Seltene Ursachen: 5 %

- Vasculitis, Thrombophilie, Dissektion, ...

5. Unbekannte Ursache (kryptogen): 20 %

- paroxysmales Vorhofflimmern
- nicht-stenosierende Plaque



Stroke 1993;24:35-41



Herzmonitore, auch implantierbare Event-Recorder genannt, unterstützen den behandelnden Arzt bei der Diagnostik von Herzrhythmusstörungen. Einmal unter die Haut geschoben, überwachen sie die Herzaktivitäten des Patienten – wie ein „mobiles“ EKG-Gerät – bis zu 3 Jahre lang, 24 Stunden täglich. Vorhofflimmern oder andere Unregelmäßigkeiten erkennt und speichert das Gerät selbstständig. Das gesamte System besteht aus einem implantierbarem Herzmonitor und einem Aktivierungsgerät zur Markierung besonderer Symptome durch den Patienten.



Ohne Kabel und Elektroden liefert der Herzmonitor wichtige Diagnosedaten. Mit Hilfe eines Patientenmonitors werden diese Daten automatisch täglich an den behandelnden Arzt geschickt.

Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der ESUS-Ereignisse durch nicht-stenosierende, instabile Gefäßplaques verursacht werden, die nicht die Kriterien einer signifikanten Gefäßverengung ($\geq 50\%$) erfüllen.

4. Aktuelle Studien zu ESUS-Patienten

Gegenstand der Diskussion von ESUS-Hirnfarkten sind derzeit v.a. zwei Aspekte:

(a) Wie ist das weitere diagnostische Vorgehen nach ESUS zu gestalten?

(b) Wie sieht der adäquate medikamentöse Schutz (sog. Sekundärprävention) nach ESUS aus?

a. Bezüglich der Diagnostik fokussieren die derzeit laufenden Studien auf das verlängerte EKG-Monitoring zur verbesserten VHF-Detektion. Dabei geht es einerseits um den optimalen Aufzeichnungsmodus (Klebeelektroden versus Event-Recorder) und andererseits um die adäquate Dauer der EKG-Überwachung (Tage-Wochen-Monate-Jahre). Derzeit gibt es bundesweit noch kein einheitliches Vorgehen. Allerdings ist bereits eine Anpassung der offiziellen Leitlinien zur Diagnostik nach Hirnfarkt festzustellen: In den amerikanischen Leitlinien wird eine verlängerte Rhythmusdiagnostik nach ESUS zur Aufdeckung von VHF empfohlen, die über ein einmaliges 24-Stunden-Langzeit-EKG hinausgeht. Eine entsprechende Anpassung wird auch für die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft in Kürze erwartet. Auch schlägt sich dies bereits in den aktualisierten Kriterien zur Zertifizierung von Schlaganfallstationen (sog. Stroke Units) nieder: Erstmals wird nun die Etablierung eines speziellen Standards zur VHF-Diagnostik gefordert und eine verlängerte EKG-Aufzeichnung empfohlen. Therapeutisch erfolgt bei diesem differenzierten Ansatz nur bei VHF-Nachweis eine intensivierte Blutverdünnung. Insgesamt zeichnet sich klar ab, dass ein einmaliges LZ-EKG nach ESUS diagnostisch nicht mehr ausreichend ist.

b. Bezüglich der adäquaten medikamentösen Sekundärprävention laufen derzeit Studien, die die Wirksamkeit von zwei unterschiedlichen Therapieregimen nach ESUS vergleichen: die derzeitige Standard-Blutverdünnung mit ASS (1 x 100 mg tgl.) im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit einem sogenannten NOAK (Non-Vitamin-K-Antagonist).

5. Pragmatisches Vorgehen nach ESUS-Hirnfarkt

Es wird noch einige Jahre dauern, bis die Ergebnisse der oben skizzierten Studien vorliegen. Bis dahin müssen die betroffenen Patienten nach ESUS-Hirnfarkt auch heute bestmöglich beraten und therapeutisch begleitet werden. Folgendes Vorgehen erscheint dabei angemessen:

Zunächst ist eine konsequente und ausführliche Ursachen-Diagnostik nach jedem Hirnfarkt zu fordern. Letzteres ist auf den ca. 270 zertifizierten Stroke Units in Deutschland seit vielen Jahren auf

höchstem qualitativem Niveau sichergestellt. Sofern sich hier keine überzeugende Ursache findet, sollten kryptogene Ereignisse als ESUS bezeichnet werden, sofern die dargelegten Kriterien erfüllt sind. Sofern die Möglichkeit besteht, sollte der Einschluss in eine der derzeitigen ESUS-Studien erfolgen bzw. eine Kontaktaufnahme mit dem nächst gelegenen Studienzentrum vermittelt werden. Sofern das nicht möglich ist, ist eine intensivierte VHF-Detektion mittels verlängertem EKG-Monitoring oder durch Implantation eines Event-Recorders angezeigt. Welches Verfahren hier zu präferieren ist wird in Deutschland noch nicht einheitlich gehandhabt, wobei auch Kostenaspekte eine Rolle spielen. Zahlreiche Stroke Units haben sich daher für ein zweigleisiges Vorgehen entschieden: (1) zunächst verlängerte, mehrtägige Langzeit-EKG-Ableitung; (2) sofern dies unergiebig verbleibt, dann Implantation eines Event-Recorders für 1–2 Jahre, um unerkanntes VHF aufzudecken. Für einen reibungslosen Ablauf empfiehlt es sich, hier feste interdisziplinäre Standards zu etablieren.

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie stellt die ASS-Gabe bei ESUS weiterhin den Evidenzbasierten Standard dar. Handelt es sich jedoch um ein Wiederholungsergebnis ohne fassbare Ursache (Rezidiv-ESUS), kann eine probatorische orale Antikoagulation als individueller Heilversuch erwogen werden. Dies erfordert allerdings die Einbindung eines Schlaganfall-Spezialisten und muss entsprechend begründet werden. Spätestens dann sollte aber auch die Implantation eines Event-Recorders vorgenommen werden. Unabhängig davon sind die zusätzlich nachweisbaren Risikofaktoren mit der gebotenen Intensität und Nachhaltigkeit zu behandeln, wie dies bei den anderen Hirnfarkt-Gruppen der Fall ist. Das neue Konzept des ESUS darf nicht davon ablenken, dass auch in dieser Gruppe die klassischen Risikofaktoren hoch relevant sind.

Zusammenfassung:

Bei jedem 4.–5. Hirnfarkt bleibt die Ursache – und damit auch dessen langfristige Behandlung und Prognose, trotz akribischer Untersuchungen, unbekannt. Diese unbefriedigende Situation begleitete die Schlaganfall-Medizin seit vielen Jahren. Erschwerend wies die langjährig gültige Klassifikation kryptogener Hirnfarkte erhebliche Schwächen auf und stand dem wissenschaftlichen Fortschritt entgegen. Mit Etablierung des ESUS-Konzeptes wurde die Definition des kryptogenen Hirnfarktes enger und präziser gefasst. Insofern stellt das ESUS-Konzept eine klare Verbesserung der Hirnfarkt-Klassifikation dar, die auch den wissenschaftlichen Anspruch weiter beflügelt. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass flüchtiges, noch unerkanntes VHF eine bedrohliche und behandelbare ESUS-Ursache darstellt und fordern zu Recht intensivere diagnostische Bemühungen, die über ein einmaliges 24-Std.-EKG hinausgehen. Letzteres kann durch Implantation eines Event-Recorders erfolgen.

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Darius G. Nabavi**
Chefarzt der Klinik für Neurologie mit Stroke Unit
Vorsitzender Stroke Unit Kommission der DSG (Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft)
Kuratoriumsmitglied der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
Vivantes Klinikum Neukölln
12351 Berlin
Tel.: 030-13014 – 0 Zentrale
www.vivantes.de/knk/neuro/

■ **Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V.**
Mendelstraße 11
48149 Münster
Tel.: 0251 980 1340
Fax: 0251 980 1349
www.kompetenznetzvorhofflimmern.de

■ **Medtronic GmbH**
Earl-Bakken-Platz 1
40670 Meerbusch
Telefon: +49-2159-81 49-0
Telefax: +49-2159-81 49-100
deutschland@medtronic.com

Broschüre



Dorsalganglienstimulation: ein neues Verfahren zur gezielten Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen

Chronische neuropathische Schmerzen

Chronische neuropathische Schmerzen stellen eine erhebliche Belastung und Einschränkung der Lebensqualität für Patienten dar.

Etwa 6 % der deutschen Bevölkerung leiden an neuropathischen Schmerzen, das entspricht etwa 5 Millionen Menschen. Laut der Deutschen Schmerzgesellschaft sind etwa 19 % der Patienten der Meinung, dass ihr Schmerz nicht angemessen behandelt wird. Nach einer Schätzung aus dem Jahr 2012 entfallen 6 – 8 % der Gesundheitsausgaben auf die Behandlung chronischer Schmerzen. Vor diesem Hintergrund erscheint die Behandlung chronischer Schmerzen eine vordringliche Aufgabe.

Man unterscheidet dabei unterschiedliche Schmerzarten.

Akute Schmerzen werden häufig durch direkte Gewebeverletzung nach Traumen, oder Operationen hervorgerufen. Diese Schmerzen klingen in der Regel rasch ab und können mit Medikamenten sehr gut behandelt werden. Bei diesen Schmerzen ist das schmerzleitende Nervensystem intakt und die Schmerzen werden durch eine Reizung der Schmerzrezeptoren in den geschädigten Geweben hervorgerufen. Ist das Gewebe geheilt, werden die Rezeptoren nicht mehr stimuliert und der Schmerz ist dann auch nicht mehr vorhanden.

Neuropathische Schmerzen entstehen, wenn das schmerzleitende Nervensystem selbst geschädigt ist und die Impulse nicht mehr korrekt weitergeleitet werden.

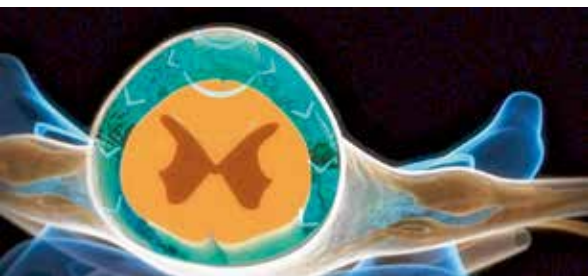
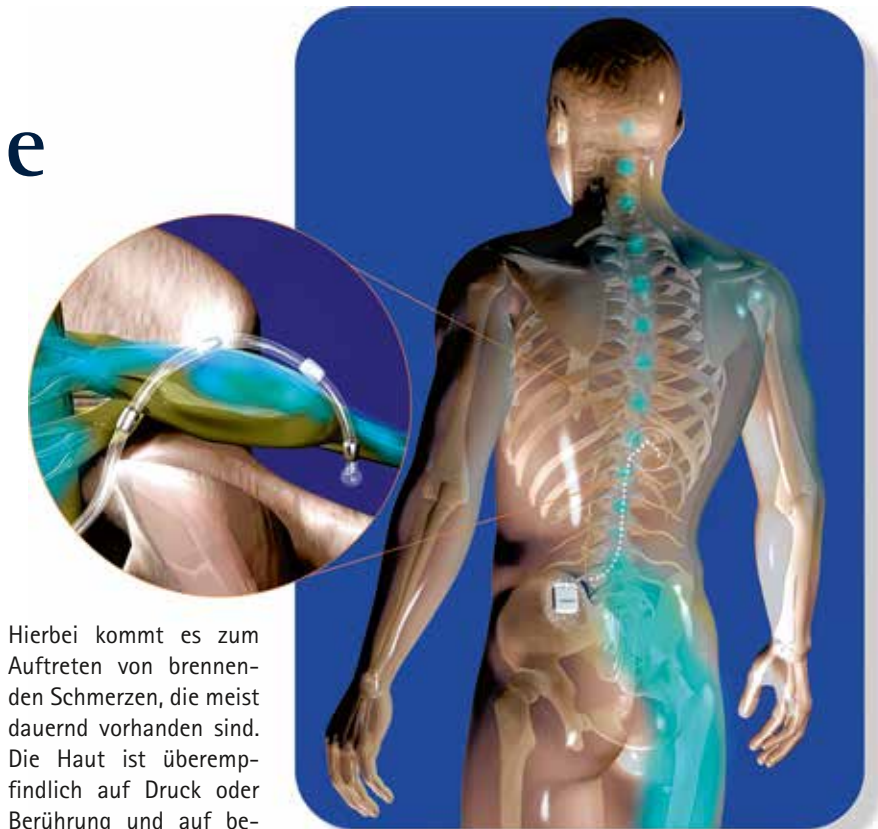


Abb. 2: Rückenmarkstimulation: hier werden definierte Areale des Rückenmarks zur Schmerzlinderung stimuliert



Hierbei kommt es zum Auftreten von brennenden Schmerzen, die meist dauernd vorhanden sind. Die Haut ist überempfindlich auf Druck oder Berührung und auf bestimmte Reize wie Kälte und Wärme. Durch die ständige Übermittlung falscher Impulse der geschädigten Nerven kann es hierbei mittel- und langfristig zu zusätzlichen Schäden im Bereich des Rückenmarkes selbst kommen, wodurch die Schmerzen sich noch verstärken und auf andere Körperregionen ausdehnen können. Auf diese Weise können die Schmerzen im Verlauf deutlich an Stärke zunehmen. Dieser Prozess der zunehmenden Chronifizierung der Schmerzen muss jedoch unter allen Umständen verhindert werden.

Neuromodulation

Lassen sich neuropathische Schmerzen durch die Gabe von Medikamenten oder anderen schmerzlin- dernden Maßnahmen nicht ausreichend reduzieren, sollte ein neuromodulatives Verfahren Anwendung finden. Diese Verfahren sollten deutlich früher eingesetzt werden als bisher, um die fortschreitende Chronifizierung der Schmerzen aufzuhalten.

Dabei werden entweder das Rückenmark oder vom Rückenmark ausgehende Ganglien oder Nerven mit geringen Stromimpulsen stimuliert.

Durch diese Stimulation wird die Weiterleitung von Schmerzimpulsen verringert oder gänzlich unterbrochen.

Die erste Rückenmarkstimulation wurde bereits 1967 von Shealy durchgeführt [3]. Im Verlauf wurde das Verfahren erheblich verbessert. Derzeit existieren eine Reihe unterschiedlicher neuromo-

Abb. 1: Implantation des Generators des Dorsalganglienstimulation-Systems

Foto: St. Jude Medical



Prof. Dr. med. MH Morgalla

Eschborn, den 12. Juni 2015 – St. Jude Medical, ein weltweit tätiges Medizintechnik-Unternehmen, hat bekannt gegeben, dass die Stimulation des Spinalganglions (DRG) mit dem Axiom™ Neurostimulatorsystem im Vergleich zu herkömmlicher Rückenmarkstimulation (SCS) eine überlegene Linderung von Schmerzen der unteren Extremitäten ermöglicht, wie Daten aus der ACCURATE-Studie zeigen.

Die ACCURATE-Studie soll die Zulassung der DRG-Stimulation in den USA unterstützen und stellt die bislang größte Studie der Medizintechnik-Branche dar, in der Patienten mit chronischen Schmerzen der unteren Extremitäten in Verbindung mit dem komplexen regionalen Schmerz-syndrom (CRPS) oder peripherer Kausalgie (Nervenschädigung) ausgewertet werden; dies sind nur zwei von vielen Schmerzerkrankungen, die gegenwärtig durch die herkömmliche SCS-Therapie unzureichend therapiert werden. Neuropathischer Schmerz stellt eine der häufigsten und dabei am meisten unterversorgten Schmerzerkrankungen dar, von denen Patienten in den USA heutzutage betroffen sind. In die Studie wurden insgesamt 152 Patienten an 22 Zentren in den USA aufgenommen.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder eine DRG-Stimulation mit dem Neurostimulatorsystem Axiom oder eine herkömmliche SCS-Therapie. Nach drei Monaten stellten die Forscher in der ACCURATE-Studie fest, dass die primären Endpunkte sowohl für die Nicht-Unterlegenheit als auch für die Überlegenheit gegenüber herkömmlichem SCS erreicht waren.

dulativer Techniken zur Behandlung neuropathischer Schmerzen: die klassische Rückenmarkstimulation, die periphere Nervenfeldstimulation, die Hochfrequenzstimulation und die Dorsalganglienstimulation. Es gibt mittlerweile eine große Anzahl unterschiedlicher Sondentypen und Generatoren, die sich alle durch eine hohe Qualität und Zuverlässigkeit auszeichnen.

Ein neuromodulatives System besteht immer aus drei Komponenten: einer Stimulationssonde, die eine neurale Struktur z.B. einen Nervenbereich oder das Rückenmark stimuliert und einem Generator, der die Stimulationsimpulse generiert und einen Akku enthält. Zusätzlich wird ein externes Steuergerät verwendet, mit dem das System bequem und einfach durch die Patienten bedient werden kann.

Dorsalganglienstimulation

Die herkömmliche Rückenmarkstimulation, auch SCS (Spinal Cord Stimulation) genannt, ist eine sehr effektive Methode um neuropathische Schmerzen zu behandeln (Abb. 2). Häufig ist es jedoch schwierig, abgegrenzte Schmerzregionen wie z. B. einen Bereich des Fußes, des Knies, der Leiste, der Hand oder des Armes mit dieser Stimulation ausreichend zu erfassen.

Hierfür wurde ein neues Verfahren entwickelt, wobei ein Nervenbereich kurz vor Eintritt in das Rückenmark, das sogenannte Dorsalganglion stimuliert wird. Dieses Dorsalganglion befindet sich außerhalb des Rückenmarkes und in unmittelbarer Nachbarschaft zum Wirbelkanal (Abb. 3).



Abb. 3: Das Dorsalganglion Foto: St. Jude Medical

Bei der Dorsalganglienstimulation wird eine kleine Sonde direkt auf das Dorsalganglion aufgebracht. Dieser Eingriff lässt sich sehr einfach durch eine Punktion in Lokalanästhesie oder auch Vollnarkose durchführen. Durch die Stimulation dieses Ganglions können dann ganz gezielt Schmerzgebiete im Versorgungsgebiet dieses Nerven direkt erreicht werden. Dadurch ist es erstmals möglich, auch kleinere Bereiche wie beispielsweise die Leiste oder einzelne Zehen des Fußes, den Kniebereich oder Finger der Hand („eine Hand voll Schmerz“) gezielt zu stimulieren (Abb. 4).

Die Stimulation des Dorsalganglions und der dort lokalisierten Nervenzellen bewirkt dabei, dass die Schmerzsignale unterbrochen werden, bevor sie das Rückenmark erreichen können.



Abb. 4: Die Dorsalganglienstimulation erlaubt die gezielte Stimulation lokal begrenzter Schmerzareale

Foto: St. Jude Medical

Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber der herkömmlichen Rückenmarkstimulation, weil dadurch eine mögliche Schädigung des Rückenmarkes durch die konstanten Schmerzsignale verhindert wird. Aktuelle Untersuchungen unserer Forschergruppe in Tübingen mit laserevozierten Potentialen (LEP) konnten zeigen, dass hierdurch offensichtlich auch Prozesse in Gang gesetzt werden, die eine Wiederherstellung geschädigter Schmerzbahnen ermöglichen [2].

Die Dorsalganglienstimulation stellt damit eine entscheidende Verbesserung und Weiterentwicklung im Bereich der neuromodulativen Verfahren dar.

Klinische Anwendung der Dorsalganglienstimulation

Mit neuromodulativen Verfahren lassen sich insbesondere neuropathische Schmerzen sehr gut behandeln. Aus diesem Grunde ist es sehr wichtig, diese Schmerzform klar zu erkennen und die Patienten, die für eine derartige Behandlungsform geeignet sind, zu identifizieren. Vor allem die Inzidenz neuropathischer Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen wird nach unserer Erfahrung stark unterschätzt, weil eine direkte Rückmeldung vom Patienten zum Operateur nicht immer konsequent gewährleistet ist.

Der nächste Schritt besteht in der Vorstellung der Patienten in einer Klinik, die derartige Behandlungsformen anbietet. Unsere Klinik in Tübingen verfügt über das gesamte Spektrum neuromodulativer Verfahren zur Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen.



Uniklinik Tübingen

Bei der ambulanten Behandlung werden zunächst sämtliche relevanten anamnestischen und klinischen Befunde, die zur Diagnosesicherung notwendig sind, erhoben. Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen wie beispielsweise Röntgenuntersuchungen notwendig, die dann noch durchgeführt werden. Wir arbeiten interdisziplinär eng mit anderen Fachdisziplinen zusammen, um eine genaue Abklärung der Schmerzerkrankung zu erreichen. Dies ist uns sehr wichtig.

Zeigt es sich, dass ein Patient von der Anwendung der Dorsalganglienstimulation profitieren kann, wird dann mit dem Patienten ein Termin zur Implantation der Stimulationssonde vereinbart.

Die Implantation erfolgt unter stationären Bedingungen. Der Patient wird für 2 Tage in unserer Klinik aufgenommen. Die Sonde wird unter lokaler Betäubung oder in Vollnarkose implantiert. Dabei wird der Spinalkanal mit einer Kanüle punktiert und die Sonde unter Röntgenkontrolle auf das Dorsalganglion platziert. Das Stimulationskabel wird unter der Haut nach außen ausgeführt und hier an ein Stimulationsgerät angeschlossen. Nun wird mit der Teststimulation begonnen. Dabei verspürt der Patient ein angenehmes leichtes Kribbelgefühl in der Schmerzregion. Durch diese Stimulation kommt es in der Regel bereits rasch zu einer Linderung der Schmerzen.

Der Patient geht daraufhin mit diesem Testgerät für eine Woche nach Hause und kann hier in der häuslichen Umgebung zunächst für sich selbst testen, inwiefern eine Besserung der Schmerzen verspürt wird. Dadurch hat der Patient die Möglichkeit, sich ausgiebig mit dem System vertraut zu machen und die Schmerzlinderung selbst an sich unter unterschiedlichen Belastungen auszuprobieren.

Nach einer Woche kommt der Patient wieder in die Ambulanz zur Kontrolle. Das Stimulationskabel wird nun gekürzt und wenn der Patient es wünscht, wird ein Termin zur Implantation eines permanenten Generators vereinbart. Sollte der Patient keine ausreichende Schmerzlinderung verspüren, wird die Sonde wieder entfernt und alles ist so, wie zuvor.

Die Implantation des Generators erfolgt dann in der Regel 1 – 2 Wochen später (Abb. 1). Die Generatoren sind mittlerweile sehr klein und werden von den Patienten gut toleriert.

Sowohl die Sonden als auch der Generator sind unter der Haut implantiert und von außen nicht sichtbar. Das System kann durch die Haut hindurch ein- und ausgeschaltet werden und es können zusätzliche Einstellungen vorgenommen werden. Die Bedienung ist sehr einfach. Man kann sämtliche Breitensportarten wie Schwimmen, Fahrradfahren oder Joggen durchführen. Auch besteht keine Einschränkung hinsichtlich Sauna oder Fliegen.

Ergebnisse

Es liegen ausreichende Ergebnisse in der Literatur vor, die den Wert der Rückenmarkstimulation zur Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen belegen. In großen Studien konnte eine

Haben Sie neuropathische Schmerzen?

Im Folgenden können Sie selbst herausfinden, ob Sie mit großer Wahrscheinlichkeit an neuropathischen Schmerzen leiden. Beantworten Sie dazu die folgenden Fragen:

1. Haben Sie in einem umschriebenen Areal am Körper Schmerzen?
2. Haben Sie in dem Schmerzareal ein brennendes Gefühl?
3. Ist leichte Berührung (Kleidung, Bettdecke) in diesem Areal schmerzhaft?
4. Ist Kälte oder Wärme in diesem Bereich gelegentlich schmerzhaft?
5. Haben Sie in dem schmerzhaften Areal zusätzlich auch ein Taubheitsgefühl?
6. Verursacht leichter Druck in dem Schmerzareal zusätzlich Schmerzen?
7. Haben Sie einen Unfall erlitten, und danach in diesem Areal Schmerzen entwickelt?
8. Sind Sie in dem Areal vorher operiert worden und haben sich später dort Schmerzen entwickelt?
9. Haben Sie die Schmerzen länger als 6 Monate?
10. Haben Sie das Gefühl, dass die Schmerzen im Verlauf zugenommen haben und sich das Schmerzareal vergrößert hat?

Wenn Sie mehr als 6 Fragen mit ja beantwortet haben, liegen bei Ihnen mit hoher Wahrscheinlichkeit neuropathische Schmerzen vor. Diese können mit neuromodulativen Techniken wirkungsvoll behandelt werden.

Schmerzlinderung zwischen 60 % und 70 % auch im Langzeitverlauf dokumentiert werden [1].

Die Dorsalganglienstimulation wurde im April 2011 zunächst in Belgien und den Niederlanden und anschließend in Deutschland, England und mittlerweile auch in Schweden eingeführt. Auch in den USA wird diese Technologie demnächst eingesetzt werden können.

In Tübingen wird die Dorsalganglienstimulation bereits seit 2012 ständig angewandt, wobei wir bei unseren Patienten ebenfalls eine Schmerzlinderung zwischen 60 % und 70 % erreichen konnten.

Bei der Dorsalganglienstimulation handelt es sich somit um ein schonendes, minimalinvasives Verfahren, mit dem chronische, neuropathische Schmerzen sehr effektiv behandelt werden können.

Literatur

1. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milboud G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation.

Neurosurgery. 2008 Oct;63(4):762-70; discussion 770.

2. M.H. Morgalla, M. Fortunato de Barros Filho, B. Subhash Chander, S. R. Soekadar, M. Tatagiba, L. Garcia-Larrea, D. Ciampi de Andrade, G. Lepski

Restoration of laser evoked potentials (LEP) in patients receiving dorsal root ganglion (DRG) stimulation for chronic localized neuropathic pain.

12th INS World Congress, 6 -11th June, 2015, Montreal.

3. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB.

Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. Anesth Analg. 1967 Jul-Aug; 46(4): 489-91.

Informationen

■ **Prof. Dr. med. MH Morgalla**
Leiter des Bereiches Neurochirurgische Schmerztherapie
Neurochirurgische Klinik
Universitätsklinikum Tübingen
Bereich Neurochirurgische Schmerztherapie
Neurochirurgische Ambulanz
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
www.neurochirurgie-tuebingen.de
Terminvereinbarung:
Tel: 07071-2986679
07071-2986449

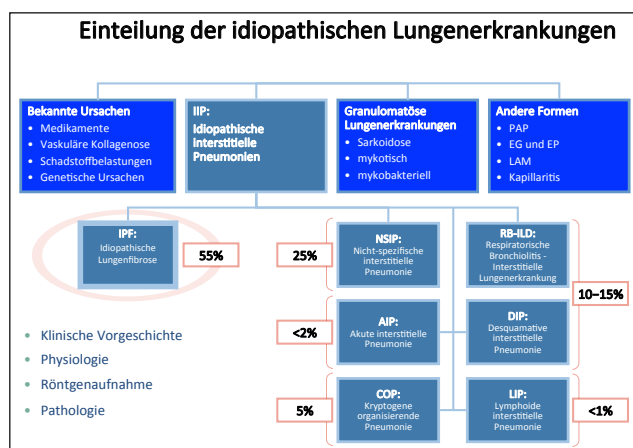
■ **St. Jude Medical GmbH**
Helfmann-Park 7
65760 Eschborn
Tel.: 06196 / 77 11 0
E-Mail: info-germany@sjm.com
www.info-chronische-schmerzen.de
www.sjm.de

Die Idiopathische Lungenfibrose – heute eine behandelbare Erkrankung

Unter dem Synonym „fibrosierende Lungenerkrankungen“ oder Lungenfibrose werden mehr als 100 akut oder chronisch verlaufende Krankheiten zusammengefasst, deren Ursache teils bekannt, teils aber auch unbekannt (idiopathisch) ist.

Letzteren gemeinsam ist, dass sie weder infektiös noch bösartig sind und mit einer entzündlichen Reaktion und/oder „Vernarbung“ (Fibrose) des Lungengewebes einhergehen. Die idiopathische Lungenfibrose bzw. idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist in dieser Erkrankungsgruppe eine der häufigsten Formen und zugleich die aggressivste. Aktuell stehen zwei Medikamente (Nintedanib und Pirfenidon) zur Verfügung, die in der Lage sind, den bislang fatalen Verlauf der IPF positiv zu beeinflussen.

Die fibrosierenden Lungenerkrankungen im Überblick



Grundlagen zur Entstehung und Häufigkeit

Die IPF macht ca. ein Drittel aller interstitiellen, das Zwischengewebe (Interstitium) betreffenden, Lungenerkrankungen aus. Sie ist dabei die häufigste Erkrankung mit unbekannter Ursache. In Deutschland leiden derzeit etwa 20.000 Patienten und Patientinnen darunter, mit steigender Tendenz. Es handelt sich um eine Erkrankung des älteren Menschen, die in der Regel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr auftritt. Männer und Raucher bzw. Ex-Raucher sind häufiger betroffen. Zwischen 5 und 15 % sind familiäre, d. h. genetisch bedingte Formen, deren zu Grunde liegenden Mutationen bisher nur zum Teil bekannt sind.

Die IPF wird als gestörter Wundheilungsprozess verstanden. Durch kleinste Verletzungen, sogenannte Mikrotraumata, der Deckzellen (Epithelien) in den Lungenbläschen (Alveolen) kommt es zur vermehrten Produktion von Botenstoffen. Diese

Mediatoren rufen eine Umwandlung von regulären Zellen hervor, die durch Bildung von kollagenen Fasern den narbigen Umbau, die Fibrose, verursachen.

Symptome und Diagnostik

Die typischen, aber nicht beweisenden Symptome sind Luftnot – zunächst unter Belastung, später auch in Ruhe – und trockener Husten. Diese treten aber auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen auf, wie dem viel häufiger vorkommenden Asthma bzw. der COPD und auch bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Diese Vielzahl der in Frage kommenden Krankheitsbilder erschwert die Diagnosestellung gerade im Anfangsstadium.

Neben einer Vielzahl möglicher Verfahren ist die körperliche Untersuchung unerlässlich. Hierbei tritt in nahezu allen Fällen bei tiefer Einatmung ein typisches Knisterrasseln (Sklerosiphonie) über beiden Lungenunterfeldern auf, das sich beim Abhören ähnlich wie das Öffnen eines Klettverschlusses anhört. Zwischen 60 und 70 % der Patienten und Patientinnen weisen bei der Diagnosestellung bereits Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger als Ausdruck eines chronischen Sauerstoffmangels auf.

Lungenfunktionell, d. h. bei der Lungenfunktionsprüfung mit Hilfe der Spirometrie, findet sich eine restriktive Ventilationsstörung als Ausdruck des fibrotischen Gewebeumbaus. Das bedeutet, dass die Lungenbelüftung gestört ist, weil sich das vernarbte Lungengewebe weniger gut ausdehnen kann. Bei Frühformen der Erkrankung kann diese allerdings noch fehlen.



Zyanose der Finger



Uhrglasnägel



Dr. med. Christoph Tannhof

Empfindlicher (sensibler) ist der Nachweis einer Gasaustauschstörung durch eine Blutgasanalyse in Ruhe oder unter Belastung.

Im ersten Schritt werden diagnostisch zunächst Erkrankungen mit bekannter Ursache ausgeschlossen.

Medikamente, die als Auslöser in Betracht kommen (z. B. Amiodaron oder Zytostatika) werden im Gespräch mit dem Patienten zur Krankengeschichte (Anamnese) ebenso erfragt wie bekannte Systemerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Auch muss eine mögliche Exposition gegenüber eingeatmeten (inhalativen) Schadstoffen in Freizeit (Haltung von Tauben oder Wellensittichen) oder Beruf (Quarzstaub, Asbest) geklärt werden.

Nach der Anamnese folgt die Ausschlussdiagnose durch eine Blutbestimmung. Die derzeitige Bestimmung der Rheumafaktoren und antinukleären Antikörper werden als zusätzlicher Hinweis auf eine auslösende Systemerkrankung empfohlen. Bei konkretem Verdacht werden die Bluttests noch erweitert (anti-Jo-1, ANCA, Bluteosinophile, Präzipitine).

Im nächsten Schritt erfolgt dann die radiologische Untersuchung der Organe des Brustkorbs (Thorax). Dabei liefert die konventionelle Röntgenuntersuchung zwar Hinweise auf eine mögliche Fibrose, bietet aber keinesfalls eine ausreichende diagnostische Sicherheit. Standard ist heute die Durchführung einer hochauflösenden Computertomographie (HRCT). Typisch für die IPF ist der Nachweis eines bestimmten Musters, das sogenannte UIP („usual interstitial pneumonia“-Muster).

Der Befund wird nach vier definierten Kriterien den Kategorien „sicher“, „möglich“ und „unverein-

sils mit Pneumologen, Radiologen und Pathologen – gestellt werden.

Falls der radiologische Befund gemäß der oben genannten Einteilung „möglich“ oder „unvereinbar“ lautet, kann zu dessen Sicherung eine Lungengewebeentnahme mittels einem in aller Regel endoskopisch durchgeführten, chirurgischen Eingriff sinnvoll sein. Eine Lungenbiopsie wird jedoch nicht grundsätzlich empfohlen.

Der nächste Schritt sollte das intensive Gespräch zwischen Arzt und Patient sein. Die Diagnose einer IPF hat in Anbetracht von Prognose und Verlauf weitreichende Konsequenzen für die Betroffenen und ihre Angehörigen. Die Aufklärung darüber muss umfassend und ausführlich sein, sowie der Person und deren Lebensumständen angemessen. Nur auf dieser Basis ist es möglich, ein individuell abgestimmtes therapeutisches Konzept festzulegen.

Therapie

Die Behandlung der IPF beinhaltet neben medikamentösen (pharmakologischen) auch nicht-pharmakologische Maßnahmen sowie die Symptomkontrolle. Es stehen zwei zugelassene Substanzen für die Therapie der IPF zur Verfügung: Pirfenidon und Nintedanib. Diese werden auch in der aktualisierten internationalen Leitlinie von 2015 empfohlen.

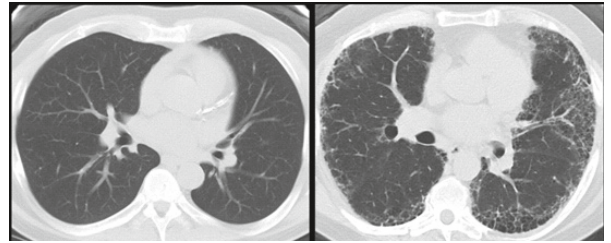
Pirfenidon ist ein Wirkstoff mit antifibrotischen, antientzündlichen und antioxidativen Eigenschaften. Die Wirksamkeit hinsichtlich eines verlangsamten Krankheitsfortschritts (Progression) kann als sicher angenommen werden. Wahrscheinlich reduziert der Wirkstoff auch die Sterblichkeit.

Unerwünschte, aber allgemein beherrschbare Nebenwirkungen, unter denen insgesamt ein Drittel der so Behandelten leiden, sind gastrointestinaler Natur (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Völlegefühl), Hautausschlag, eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit und anhaltende Müdigkeit. Auch die anzustrebende Tagesdosis auf 3 mal 3 Tabletten verteilt erfordert Disziplin.

Nintedanib hemmt die Signalwege unterschiedlicher Botenstoffe (insbesondere die Wachstumsfaktoren PDGF, VEGF und FGF), die an der Entstehung der IPF beteiligt sind. Bewiesen ist, dass Nintedanib den Krankheitsverlauf bremst. Außerdem kann der Wirkstoff – ähnlich wie Pirfenidon – wahrscheinlich die Sterblichkeit um etwa ein Drittel reduzieren. Zusätzlich konnte Nintedanib in zwei Studien die Exazerbationsrate senken. Eine akute Exazerbation ist eine nicht anderweitig, zum Beispiel durch eine Infektion, erklärbare Verschlechterung der Dyspnoe oder anderer Symptome, die jederzeit im Verlauf der IPF auftreten kann.

Als Nebenwirkung treten häufig Durchfälle (Diarrhoe) auf (bei ca. 60% aller Behandelten), die in der Regel gut zu beeinflussen sind.

Und die erforderliche Einnahme von einer Kapsel



CT-Aufnahme – normal und IPF



HRCT-Aufnahme eines IPF-Patienten

bar“ zugeordnet. Die deutsche Leitlinie empfiehlt zusätzlich noch die Durchführung einer Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL). Durch das Zellverteilungsbild in der gewonnenen Flüssigkeit soll in erster Linie eine durch ein Allergen bedingte Erkrankung (exogen allergische Alveolitis) ausgeschlossen werden.

Findet sich nach Ausschluss einer Erkrankung mit anderer Ursache ein typisches UIP-Muster im CT-Thorax, sind keine weiteren diagnostischen Schritte erforderlich und die Diagnose IPF kann – möglichst im Rahmen eines interdisziplinären Kon-



Schematische Darstellung einer Lunge, links gesund, rechts fibrotisch (Honigwaben).



Pressemitteilung

Bislang gab es für Ärzte und Patienten nur wenige Behandlungsmöglichkeiten für die idiopathische Lungenfibrose (IPF) – einer schweren, lebensbedrohlichen Erkrankung. Seit Jahresbeginn steht eine neue Therapieoption für ein breites Patientenkollektiv zur Verfügung: Nintedanib ist in der Europäischen Union (EU) seit dem 15. Januar 2015 bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen.

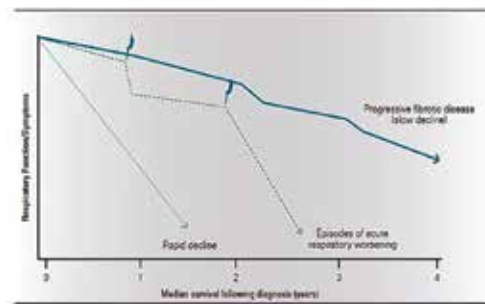
Der Wirkstoff ist zur Langzeittherapie der IPF geeignet. Die in den INPULSIS®-Studien nachgewiesene Wirksamkeit ging mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil einher.

Informationen

■ **Dr. med. Christoph Tannhof**
Chefarzt der Medizinischen Klinik III
Johanniter-Krankenhaus Rheinhausen GmbH
Kreuzacker 1-7
47228 Duisburg
Telefon (02065) 97- 0 Zentrale
Telefax (02065) 971380
<http://www.johanniter-rheinhausen.de>

■ **Boehringer Ingelheim**
55216 Ingelheim
Telefon:
+49 6132 77 -0 Zentrale
E-Mail:
presse@boehringer-ingelheim
www.inIPF.com
www.soundsofipf.de

■ **Geschäftsstelle Lungenfibrose e. V.**
Dagmar Kauschka
Postfach 150208
45242 Essen
Tel.: 0201 – 48 89 90
Fax: 0201 – 94 62 48 10
Der Lungenfibrose e.V. gestaltet bundesweit Patiententage zur Lungenfibrose.
www.lungenfibrose.de



2-mal täglich ist aus Sicht des Patienten recht komfortabel.

Bei einer Hypoxämie (Sauerstoffmangel im Blut) mit einem gemessenen Teildruck (Partialdruck) von 55 mmHG oder darunter ist gemäß Leitlinie die Einleitung einer entsprechenden Sauerstoff-Langzeittherapie erforderlich. Dabei wird der Bedarf in Ruhe und unter Belastung ermittelt. Es stehen unterschiedliche Systeme zur Verfügung, die ebenfalls der persönlichen Situation angepasst verordnet werden. Damit kann ein Rückgang der Beschwerden und Gewinn an Lebensqualität erreicht werden.

Ein wichtiger Bestandteil der nicht medikamentösen Behandlung ist die pulmonale Rehabilitation. Diese beinhaltet, den individuellen Möglichkeiten angepasst, eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining begleitet von Schulungen. Dadurch können negative Auswirkungen der Erkrankung vermindert werden: Die Lebensqualität und die Teilnahme am alltäglichen Leben kann zunehmen. Außerdem kann das Verständnis für die Erkrankung sowie der Umgang mit den dadurch bedingten Einschränkungen verbessert werden. Die Durchführung bedarf eines multiprofessionellen Teams bestehend aus Ärzten, Pflegenden, Physiotherapeuten, Psychologen, Ergotherapeuten und ggf. Ernährungsberatern. Sie kann stationär oder ambulant in einer qualifizierten Einrichtung stattfinden. Der erreichte Effekt kann stabilisiert werden, wenn das Training auch nach der Maßnahme weiter geführt wird. Dies kann auch im Rahmen einer Lungensportgruppe erfolgen.

Eine Behandlungsmöglichkeit, die allerdings nur für eine kleine Patientengruppe in Betracht kommt, ist die Lungentransplantation. Möglichst zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, spätestens aber im Falle einer rasch fortschreitenden Verschlechterung, sollte die Eignung des Betroffenen für eine Transplantation durch den Arzt überprüft werden.

Wesentlich ist auch die Vermeidung von Infektionen der Atemwege und Lunge, die den Verlauf negativ beeinflussen können. Dazu gehört die Impfung gegen Virusgrippe und Pneumokokken (die häufigsten Erreger von Lungenentzündungen). Auch birgt der Kontakt mit erkrankten Personen ein erhöhtes Ansteckungsrisiko und sollte gemieden werden. Hinzuweisen ist auch auf eine ausreichende Händehygiene, die bereits durch regelmäßiges Händewaschen, besonders nach Kontakt mit möglichen Erkrankten, erreicht werden kann.

Prognose und Verlauf

Trotz der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten ist die Prognose der IPF ernst. 5 Jahre nach Diagnosestellung leben noch zwischen 20 und 40% der Betroffenen. Dabei unterscheidet man zwischen langsam und rasch fortschreitenden Erkrankungen gemessen am Verlust von Lungenfunktion. Einen zusätzlichen, negativen Einfluss haben häufig auftretende Begleiterkrankungen wie eine Erkrankung der Herzkranzgefäße (koronare Herzkrankheit), Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie) und Lungenkrebs.

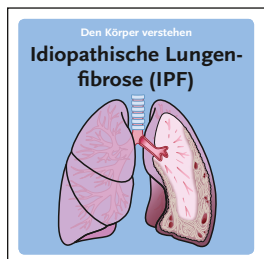
Als besonders schwerwiegend sind akute Verschlechterungen (Exazerbationen) anzusehen. Zwi-



HRCT-Befund vor, während und nach akuter Exazerbation

schen 5 und 15% der Erkrankten sind jährlich davon betroffen. Das Ereignis kann in jedem Stadium auftreten, allerdings besteht mit zunehmender Schwere der Erkrankung auch ein erhöhtes Risiko. Als Auslöser werden unerkannt verlaufende Ereignisse wie Infekte, Einatmen von Magensäure (Magensäureaspiration), Luftverschmutzung und mechanischer Stress zum Beispiel im Rahmen einer lungenchirurgischen Operation vermutet. Etwa die Hälfte der Patienten verstirbt noch im Krankenhaus und das durchschnittliche Überleben nach dem ersten Ereignis beträgt lediglich 2 Monate. Es erfolgt ein Behandlungsversuch mit Cortison und Antibiotika. Eine mechanische Beatmung sollte in Anbetracht einer noch erhöhten Sterblichkeit in der so behandelten Patientengruppe vermieden werden.

Zusammenfassend ist die idiopathische Lungenfibrose eine seltene Erkrankung mit nach wie vor ernster Prognose. Eine Heilung kann nicht erreicht werden, jedoch lassen sich durch medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen sowohl die Symptome als auch der Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Diagnose, Therapie und auch der Verlauf stellen eine Herausforderung für Ärzte und Pflegende aber besonders für Betroffene und Angehörige dar.



Die Patientenbroschüre zum Thema IPF kann beim Kundenservice-Center bestellt werden unter: 0800 7790900

Die Neuroendokrine Neoplasie –

eine Tumorerkrankung mit vielen Gesichtern

Vor gut 100 Jahren beschrieb der deutsche Pathologe Oberndorfer erstmals eine Tumorerkrankung im Dünndarm, die er Karzinoid „Geschwülstchen“ nannte, um zum Ausdruck zu bringen, dass dieser Tumor zwar Ähnlichkeiten mit dem Karzinom als bösartigem Tumor aufweist, aber weniger aggressiv ist.

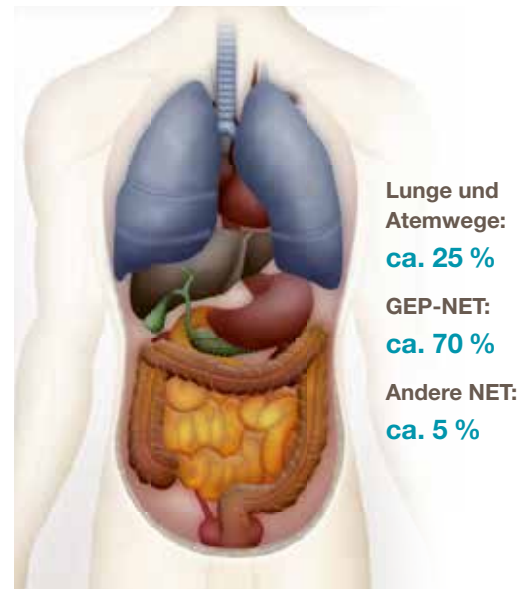


Abbildung 1: Häufigkeit von NET

Heute schlägt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Oberbegriff für Tumoren, die sich aus neuroendokrinen Zellen entwickeln, Neuroendokrine Neoplasie (NEN) vor und unterteilt weiter in die Untergruppen gut-differenzierter Neuroendokriner Tumor (NET) und schlecht-differenziertes Neuroendokrines Karzinom (NEC).

Mit einer Neuerkrankungsrate von etwa 2-4 / 100.000 Einwohnern ist die Erkrankung eher selten, aber verschiedene Register weisen eine ständige Zunahme auf. Dies hängt sicherlich auch mit einer besseren Diagnostik zusammen.

Was sind die Besonderheiten dieser Tumoren?

- **Unterschiedliche Ursprungsorgane**
Neuroendokrine Neoplasien können ihren Ursprung beinahe in jedem Organ des Körpers nehmen, am häufigsten stammen sie aber aus dem Magen-Darm-Trakt und der Bauchspeicheldrüse (ca. 70 % der Fälle) sowie der Lunge (ca. 25 %).
- **Funktionelle Aktivität– Hormonsyndrome**
Wie der Name neuroendokrine Neoplasie schon vermuten lässt (endokrin: Hormone bildend), können diese Tumore Hormone bilden und unkontrolliert freisetzen. Lässt sich so eine Hormonaktivität nachweisen, spricht der Kliniker auch von einer „funktionellen Aktivität“. Beispiele für solche Hormonsyndrome sind das Insulinom (die Betroffenen leiden an Unterzuckerungen (Hypoglykämien) bis hin zum Bewusstseinsverlust), oder das Karzinoid-Syndrom mit den Leitsymptomen Flush (plötzliche Gesichtsrötung) und Diarrhoe (Durchfall). Weitere Hormonsyndrome fasst die Tabelle 1 zusammen.

Auch wenn die Hormonproduktion eine besonders charakteristische Manifestation der NET darstellt, ist die Mehrzahl der Tumoren „funktionell inaktiv“, also ohne ein Hormonsyndrom einhergehend. Hier ist die Diagnose

nicht selten ein Zufallsbefund oder es treten unspezifische Symptome z. B. Bauchschmerz auf.

- **Vorhandensein von Somatostatinrezeptoren**
Die Mehrzahl der neuroendokrinen Tumorzellen tragen auf ihrer Oberfläche Bindungsstellen für den körpereigenen Botenstoff Somatostatin, sogenannte Somatostatinrezeptoren. Diese Tatsache macht man sich bei der Diagnose und Therapie neuroendokriner Tumoren zu Nutze (siehe unten).
- **Großes prognostisches Spektrum, NET in der Regel gute Prognose**

Nicht nur in den klinischen Erscheinungsformen, auch in der Prognose weisen die Neuroendokrinen Neoplasien ein weites Spektrum auf: So gibt es auf der einen Seite kleine NET, die häufig Zufallsbefunde bei der Endoskopie oder einer Blinddarmoperation sind und die in der Regel mit der endoskopischen Abtragung bzw. der Operation geheilt sind. Auf der anderen Seite zeigen insbesondere die kleinzelligen neuroendokrinen Karzinome ein sehr aggressives Verhalten, haben häufig bereits bei Diagnosestellung schon Streuherde gesetzt (metastasiert) und gehen mit einer ungünstigen Prognose einher. Bemerkenswert ist, dass gut-differenzierte NET, die bei Diagnosestellung schon metastasiert waren, dennoch in der Mehrzahl eine günstige Prognose aufweisen und unbehandelt oder unter milden Therapien über Jahre einen stabilen Krankheitszustand zeigen können (s. Abbildung 2).

Wie werden Neuroendokrine Neoplasien behandelt?

Interdisziplinäre Behandlung

Aufgrund der Vielfältigkeit dieser Tumorerkrankungen kann eine umfassende Betreuung nur gewährleistet werden, wenn Experten aus verschiedenen Fachdisziplinen (interdisziplinäres Team) ein für



Dr. med. Anja Rinke

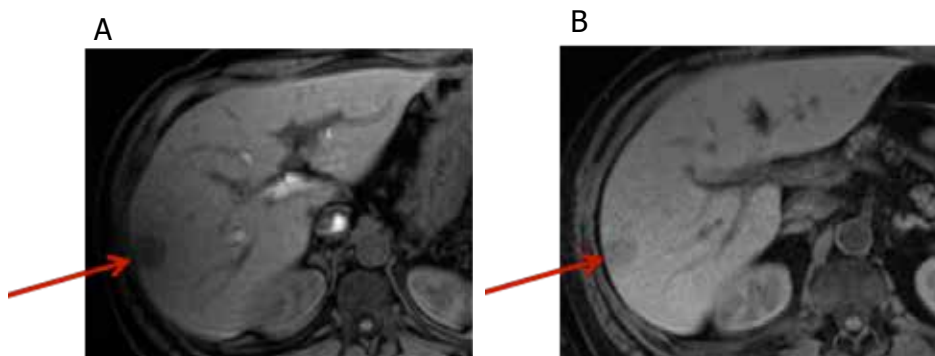


Abbildung 2: Lebermetastase eines NET des Dünndarmes (weitere Herde nicht dargestellt)

- a) Bei Therapiebeginn
b) Nach 8 Jahren Behandlung mit SSA: Keine wesentliche Größenänderung

den Einzelfall sinnvolles Therapiekonzept erarbeiten. Dies geschieht z.B. im Rahmen von interdisziplinären Tumorkonferenzen. Wie bei anderen seltenen Erkrankungen haben sich Zentren etabliert, die sich seit 2009 von der Europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumoren (ENETS) als „Europäische Exzellenzzentren“ zertifizieren lassen können, wenn ein umfassender Anforderungskatalog erfüllt wird. Derzeit gibt es in Deutschland sieben solcher ENETS-Exzellenzzentren.

Wie werden Neuroendokrine Neoplasien diagnostiziert?

Der diagnostische Pfad ist abhängig von der klinischen Situation, die zur Diagnosestellung führt. Liegen typische Symptome vor, die an das Vorliegen eines Hormonsyndroms denken lassen, steht zunächst die endokrinologische Diagnostik, d.h. die Bestimmung von Hormonparametern in Blut oder Urin im Vordergrund, um das Hormonsyndrom zu sichern, bzw. auszuschließen (siehe auch Tab.1).

Wie bei jeder anderen Tumorerkrankung auch, erfolgt die endgültige Diagnosestellung durch den Pathologen an Gewebeproben, die bei einer Operation oder Punktion (Biopsie) gewonnen wurden.

Manchmal finden sich Lebermetastasen, deren Ursprungsort unklar ist. Dann werden zur Suche des Ausgangsherdes (Primärtumors) z.B. Gastroskopie (Magen Spiegelung), Ileocoloskopie (Spiegelung des Dickdarmes und des letzten Anteiles des Dünndarmes) und Endosonographie („Ultraschall von Innen“, ähnlich einer Magen Spiegelung, bei der ein spezieller Ultraschallkopf am Gerät eine genaue Untersuchung insbesondere der Bauchspeicheldrüse ermöglicht) durchgeführt.

Zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging: Feststellung, welches Tumorstadium vorliegt, welche Organe betroffen sind) und für die Verlaufsbeurteilung werden schnittbildgebende Verfahren eingesetzt. Hierzu zählen Ultraschall, Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT).

Eine spezifische Diagnostik bei NEN stellt die nuklearmedizinische Rezeptorbildgebung dar. Grundlage dieser Diagnostik ist das Vorhandensein der Somatostatinrezeptoren auf den Tumorzellen (s.o.). Verabreicht man den Betroffenen künstlich hergestellte und radioaktiv markierte Substanzen, die an diese Rezeptoren binden, spiegelt das Verteilungsmuster ein Abbild der Tumorherde im ganzen Körper wider („Ganzkörperstaging“). Dieses Verfahren ist seit Ende der 80iger Jahre verfügbar und wird Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) genannt. Eine neuere Methode, die deutlich empfindlicher insbesondere kleine Tumorherde nachweisen kann, ist die Positronen-Emissions-Tomographie mit ^{68}Ga -DOTATOC (Ga-DOTATOC-PET). Um die Verteilung der Substanz im Körper genau einzelnen Organstrukturen zuordnen zu können, wird die Untersuchung mit einer Computertomographie kombiniert (Ga-DOTATOC-PET-CT). Leider ist nur die SRS eine zugelassene Kassenleistung, sodass die Kassen die Kostenübernahme für die neuere Methode häufig ablehnen. Die aggressiveren Neuroendokrinen Karzinome haben häufig keine Somatostatin-Rezeptoren, in diesem Fall kann man ggf. das FDG-PET-CT („Glukose-PET“, „Onko-PET“) verwenden, welches aber ebenfalls für diese Indikation keine Kassenleistung darstellt.

Operative Therapie

Obwohl es Fortschritte der Behandlung in verschiedenen Bereichen gibt, bleibt die chirurgische Therapie (einschließlich der endoskopischen Entfernung bei kleinen Tumoren in Magen oder Enddarm) die einzige Methode, mit der eine Heilung erreicht werden kann. Bei gut-differenzierten NET sollte deswegen immer überprüft werden, ob eine Operation mit Entfernung aller Tumormanifestationen und damit eine potentielle Heilung bei vertretbarem Risiko möglich erscheint.

Auch wenn dies nicht möglich ist, macht eine Operation manchmal Sinn: Z.B. erscheint es sinnvoll, den Ausgangsherd im Dünndarm auch bei Vorhandensein von Metastasen in anderen Orten zu operieren, damit es nicht zu einem Darmverschluss durch den Tumor kommt.

Symptomatische Behandlung

Patienten mit funktionell aktiven Tumoren benötigen eine Behandlung, die die Symptome der übermäßigen Hormonausschüttung lindern kann. Hier sind die sogenannten Somatostatinanaloga von herausragender Bedeutung. Diese sind synthetisch hergestellte Medikamente, die wie der körpereigene Botenstoff Somatostatin über die Somatostatinrezeptoren (s.o.), aber länger und stärker wirken. Durch Hemmung der Hormonbildung und -ausschüttung kann das Hormon-Syndrom und damit die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden. Nur beim Insulinom und Zollinger-Ellison-Syndrom stehen andere Optionen im Vordergrund (siehe auch Tab.1). Heute werden Somatostatinanaloga meist als Depotpräparate alle vier Wochen gespritzt.

Wachstumskontrollierende Behandlung (antiproliferative Therapie)

Neben der Symptomkontrolle zielt die Therapie natürlich auch darauf ab, ein Fortschreiten der Tumorerkrankung zu verhindern. Hierfür stehen verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsformen zur Verfügung:

- **Somatostatinanaloga:** In den letzten Jahren konnte durch zwei große Studien eindeutig belegt werden, dass diese Medikamente nicht nur die Hormonausschüttung hemmen, sondern auch eine Wachstumsverzögerung bewirken. Eine Verkleinerung der Tumorherde ist allerdings selten. Bei guter Verträglichkeit dieser Medikamente werden sie insbesondere bei gut-differenzierten Tumoren mit niedriger Proliferationsrate, das heißt eine geringe Zellteilung, häufig als erste Behandlung bei metastasierter Erkrankung eingesetzt.
- **Chemotherapie:** Diese Therapieform wird hauptsächlich bei den neuroendokrinen Karzinomen eingesetzt. Bestimmte Formen der Chemotherapie können bei Patienten mit metastasierten NET der Bauchspeicheldrüse erfolgreich Verwendung finden, wohingegen bei der Behandlung der NET des Dünndarmes die Chemotherapie keine Rolle spielt.

Tabelle 1: Hormonsyndrome bei NET

Name	Leitsymptome	ursächliches Hormon	Häufigste Primärtumor-lokalisierung	Diagnostik	Therapie
Insulinom	Hypoglykämie	Insulin, Proinsulin	Pankreas	Hungertest: erhöhte Insulin- und C-Peptidspiegel trotz niedrigen Blutzuckers	Glukosegabe; meist Heilung durch Operation; ansonsten: Diazoxid, evtl. SSA, Everolimus
Gastrinom (Zollinger-Ellison Syndrom)	Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Sodbrennen, Durchfall	Gastrin	Zwölffingerdarm, Pankreas	Gastrinspiegel (ohne Säureblocker), ggf. Sekretintest	Säureblocker wie Pantoprazol, Omeprazol, Lanzoprazol, etc.
Karzinoid - Syndrom	Flush, Durchfall, Luftnot und Beinödeme bei Karzinoid-herzerkrankung	Serotonin, (Tachykinine, Bradykinine)	Dünndarm	Bestimmung von 5-Hydroxy-Indolessigsäure (Abbauprodukt von Serotonin) im 24h SU	SSA, (Interferon)
VIPom (Verner-Morrison-Syndrom)	Ausgeprägter wässriger Durchfall	VIP	Pankreas	Bestimmung von VIP	SSA
Glukagonom-Syndrom	Erythema necrolyticans migrans, Diabetes, Gewichtsverlust	Glukagon	Pankreas	Glukagonbestimmung	SSA
Akromegalie	Größenzunahme Hände und Füße, Lippen, Zunge, Diabetes	Wachstumshormon	Pankreas, Lunge	Bestimmung von Wachstumshormon, IGF-1	SSA
Cushing-Syndrom	Mondgesicht, Stammfettsucht, Gewichtszunahme Muskelschwäche, Diabetes, Bluthochdruck	ACTH/Cortison	Lunge, Pankreas	Bestimmung von ACTH und Cortisol; SU auf Cortisol; Dexamethason-Hemmtest	Metyrapone, Ketokonazol, SSA, bei Therapieversagen: Entfernung beider Nebennieren

Erläuterungen:

Proinsulin ist die Vorstufe von Insulin und wird in Insulin und C-Peptid gespalten. Pankreas=Bauchspeicheldrüse

SSA: Somatostatinanaloga

24h SU: Sammelurin über 24 Stunden gesammelt

VIP: Vasoaktives Intestinales Polypeptid

Erythema necrolyticans migrans: charakteristischer Hautausschlag

IGF-1: Insulin like growth factor 1

ACTH: Adreno-Corticotrophes Hormon;

Dexamethason-Hemmtest: überprüft, ob sich das ACTH/Cortisol durch Gabe von künstlichem Kortison unterdrücken lässt (bei Tumoren ist das nicht der Fall)

Während Insulinom, Gastrinom und Karzinoid-Syndrom relativ häufig auftreten, sind die nachfolgenden Hormon-Syndrome sehr seltene Erkrankungen.

- **mTOR-Inhibitor (Inhibitor= Hemmer):** mTOR ist ein Signalweg, der bei Tumorzellen häufig aktiviert ist und zu verstärktem Stoffwechsel, Gefäßneubildung und Wachstum führt. Durch Hemmung dieses Signalweges kann insbesondere bei NET der Bauchspeicheldrüse eine Tumorkontrolle erreicht werden.
- **Tyrosinkinase-Inhibitoren:** Tyrosinkinasen kann man sich als Schaltstellen, die für das Tumorstoffwechsel oder die Gefäßneubildung notwendig sind, vorstellen. Durch medikamentöse Hemmung dieser Schaltstellen kann das Tumorstoffwechsel gehemmt werden.
- **Radioligandentherapie = Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT):** Basis der Behandlung ist das Vorhandensein von Somatostatinrezeptoren auf allen Tumormetastasen, was mittels SRS oder besser noch Ga-DOTATOC-PET-CT (s.o.) überprüft werden muss. Zur Behandlung werden Radionuklide an das synthetische Somatostatinanalogon gebunden und als Infusion über die Armvene verabreicht. Bindet dieser Komplex an die Somatostatinrezeptoren des Tumors, wird das Radionuklid in die Tumorzelle aufgenommen und „verstrahlt“ diese. Das gesunde Gewebe wird weitgehend geschont.
- **Lokoregionäre Therapie von Lebermetastasen:** transarterielle Embolisation (TAE), Chemoembolisation (TACE) und Radioembolisation (SIRT= selektive interne Radiotherapie)

Die Leber ist der häufigste Metastasierungsort bei NET, die Herde sind meist sehr gut durchblutet. Verschließt man die zu den Metastasen führenden Äste der Leberarterie (Embolisation), indem man über einen in der Leiste eingeführten Katheter die entsprechenden Gefäßäste aufsucht und entweder Embolisationsmaterial alleine (TAE) oder erst ein Chemotherapeutikum und dann das Embolisationsmaterial (TACE) spritzt, führt dieses häufig zu einer Rückbildung der Leberherde. Dabei wird das normale Lebergewebe durch Äste der Pfortader ausreichend mit Blut versorgt. Der Zugangsweg ist bei der SIRT der gleiche. Hier werden mit einem Radionuklid ($^{90}\text{Yttrium}$) beladene Mikrokügelchen in Leberarterienäste gegeben und reichern sich in den gut-durchbluteten Lebermetastasen an. Dadurch erfolgt eine „innere Strahlentherapie“ der Leberherde.

Klinische Studien, die verschiedene Therapien oder Therapiesequenzen vergleichen, sind derzeit leider nicht verfügbar.

Umso wichtiger ist es, dass ein erfahrenes fächerübergreifendes Team für den einzelnen Patienten unter Berücksichtigung vieler Faktoren wie Ausgangsherd, Zahl und Lage von Tumorabsiedlungen, Proliferationsrate, Wachstumsverhalten in der Bildgebung, Vorhandensein oder Fehlen von Somatostatinrezeptoren, aber auch Begleiterkrankung und Patientenwunsch ein geeignetes Therapiekonzept erstellt.

Informationen

■ **Dr. med. Anja Rinke**
UKGM, Standort Marburg
ENETS-Exzellenzzentrum
Baldinger Strasse
35043 Marburg
Email: studsek@med.uni-marburg.de
www.enets.org
www.enets-zentrum.de
www.net-register.org

■ **Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.**
Wörnitzstraße 115a
90449 Nürnberg
Tel.: 09 11 / 2 52 89 99
Fax: 09 11 / 2 55 22 54
E-Mail: info@netzwerk-net.de
www.netzwerk-net.de

■ **Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e. V. (BS-NET e. V.)**
Nienkemperstraße 4/6 14167 Berlin-Zehlendorf
Tel.: 0 30 / 41 99 48 04
Fax: 0 30 / 41 99 48 06 E-Mail: info@net-shg.de
www.net-shg.de

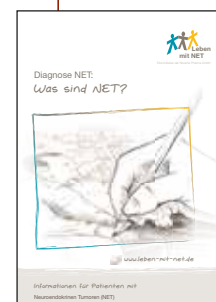
■ **Novartis Infoservice Montag bis Freitag, 8 – 18 Uhr**
Tel.: 0 18 02 / 23 23 00
infoservice.novartis@novartis.com

■ Initiative „Leben mit NET“

Die Initiative „Leben mit NET“ möchte Patienten und Angehörigen im Umgang mit der Erkrankung bestmöglich zur Seite stehen. In Zusammenarbeit mit Fachärzten und Patienten hat die Initiative „Leben mit NET“ Materialien zur Information und Unterstützung entwickelt.

- Informiert über die Erkrankung NET
- Unterstützt den Wissens- und Erfahrungsaustausch zwischen Patienten und Ärzten
- Bietet umfangreiche Materialien zur Therapiebegleitung, wie einen Newsletter per E-Mail und eine NET Zeitung sowie Broschüren zum Leben mit NET
- Informiert über Patientenveranstaltungen und Selbsthilfegruppen

www.leben-mit-net.de



Mit freundlicher Unterstützung der
Novartis Pharma GmbH

Pulmonale Hypertonie – Lungenhochdruck: eine chronische Erkrankung

Pulmonale Hypertonie (PH; auch Lungenhochdruck genannt) ist eine chronische Erkrankung, bei der es durch einen Umbau in den Lungengefäßen zu einer zunehmenden Druck- und Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf kommt. Dies führt zu einer voranschreitenden Vergrößerung des rechten Herzens mit zunehmender Einschränkung der Pumpfunktion. Die Betroffenen werden in ihrer körperlichen Belastbarkeit, der Lebensqualität und auch in ihrer Lebenserwartung dadurch beeinträchtigt. Die Symptome der PH sind jedoch recht unspezifisch. Fast alle Patienten klagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über Luftnot. Etwa die Hälfte der Patienten gibt zudem eine verstärkte Müdigkeit an. Daher wird die Erkrankung meist erst erkannt, wenn die Lungengefäße bereits deutlich verengt und das rechte Herz massiv geschädigt ist.



Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig



MSc Nicola Benjamin

Ist die Erkrankungsursache unklar, spricht man von der idiopathischen Form des Lungenhochdrucks, die zu den seltenen Erkrankungen gehört. Es gibt allerdings häufigere Formen, denen verschiedene Krankheiten zugrunde liegen können. Nach den aktuellen Leitlinien wird eine pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), PH bei chronischen Lungenerkrankungen, PH bei chronischen Herzerkrankungen, chronisch thromboembolische PH und PH aufgrund multifaktorieller Mechanismen (zum Beispiel bei Blut- oder Stoffwechselerkrankungen) unterschieden. Die pulmonal arterielle Form, zu der auch die idiopathische und die heritable (vererbte) PH gehören, kann außerdem vermehrt bei rheumatischen Erkrankungen, angeborenen Herzfehlern, nach Appetitzügler-Einnahme oder bei der HIV-Erkrankung auftreten. Patienten mit Sklerodermie beispielsweise entwickeln in ca. 20% der Fälle einen Lungenhochdruck als ernstzunehmende Begleiterkrankung mit prognostischer Bedeutung. Auch eine chronische Linksherz- oder Lungenerkrankung kann zu einer Blutdruckerhöhung im Lungenkreislauf und der Manifestierung einer PH führen. Bei diesen Formen ist das Ausmaß der Grunderkrankung in Beziehung zur pulmonalen Druckerhöhung zu beurteilen, um über eine mögliche Behandlungsindikation zu entscheiden. Nach einer Lungenembolie wird innerhalb der ersten zwei Jahre in 0,5-9,1% das Auftreten eines Lungenhochdrucks als chronisch thromboembolische PH berichtet.

Diagnostik

Bei Belastungsluftnot, die nicht vollständig durch eine evtl. bestehende Lungen- oder Herzerkrankung erklärt werden kann, ist eine weitere Abklärung in einem Lungenhochdruckzentrum sinnvoll. Auch bei einer vorliegenden Linksherzerkrankung wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, sollte bei anhaltender Luftnot und vergrößertem rechten Herzen der Lungenhochdruck bestimmt werden. Bei Patienten mit Sklerodermie wird ein regelmäßiges, systematisches Screening empfohlen, um bei Auftreten einer PH frühzeitig therapieren zu können. Auch bei Familienmitgliedern von Patienten mit idiopathischer oder vererbter PAH können regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei der Früherkennung helfen.

Eine wichtige Untersuchung zur Einschätzung des Risikos, eine PH zu entwickeln, ist die Echokardiographie (Herzultraschall). Neben dem systolischen pulmonal arteriellen Druck werden von den Leitlinien noch weitere Parameter zur Risikoevaluation empfohlen. Die Belastungsechokardiographie (Stress-Doppler-Echokardiographie) wird aufgrund noch nicht etablierter Grenzwerte für den pulmonal arteriellen Druck in den aktuellen Leitlinien nicht für die Diagnostik empfohlen, hat sich jedoch als wertvolle Untersuchung für das Screening bei Sklerodermiepatienten herausgestellt.

Für eine definitive Diagnose der PH ist allerdings immer die Rechtsherzkatheter- (RHK) Untersu-

chung erforderlich. Die Durchführung des RHK ist unerlässlich, da nur hier der mittlere pulmonal arterielle Druck und der pulmonal arterielle Verschlussdruck (PAWP) sicher bestimmt werden können. Eine PAH besteht bei einem mittleren pulmonal arteriellen Druck ≥ 25 mmHg und einem PAWP ≤ 15 mmHg. Ist der PAWP > 15 mmHg deutet das darauf hin, dass die linke Herzhälfte ebenfalls am Krankheitsgeschehen beteiligt ist.

Die (Differential)Diagnostik der PH und die Therapie sollten aufgrund der Schwere und Komplexität der Erkrankung in speziellen Fachzentren erfolgen. Eine regelmäßige Kontrolle prognostisch wichtiger Parameter ist notwendig, um einschätzen zu können, wie schnell die Erkrankung voranschreitet, damit die Therapie entsprechend frühzeitig angepasst werden kann.

Medikamentöse Therapien

Zur Therapie der PAH stehen allgemeine, unterstützende Maßnahmen sowie eine gezielte medikamentöse Behandlung zur Verfügung. Zur allgemeinen Therapie zählen Diuretika zur Stabilisierung des Flüssigkeitshaushalts im Körper, die Sauerstofflangzeittherapie, der Einsatz von Blutgerinnungshemmern als Tablette sowie die Impfung zur Pneumokokkeninfektions- und Grippeprophylaxe.

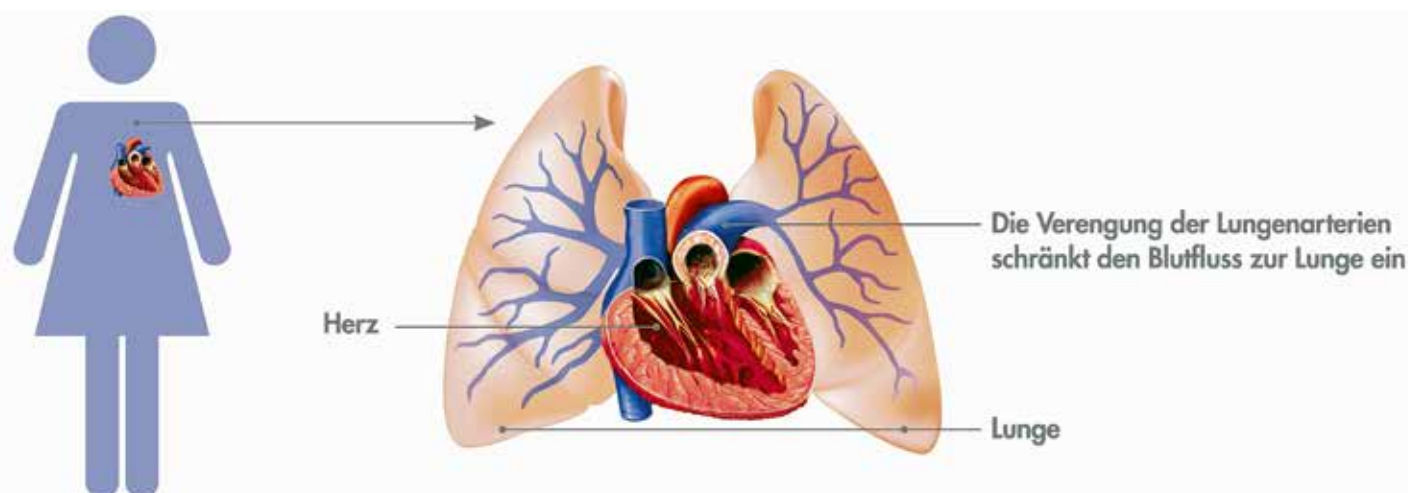
Zur spezifischen medikamentösen Behandlung der PAH stehen mittlerweile einige Wirkstoffe zur Verfügung, die vor allem eine gefäßerweiternde Wirkung haben. Die Wirkstoffgruppen umfassen Prostaglandine (inhalatives Iloprost, subkutanes Treprostinil und intravenöses Epoprostenol), Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan), Phosphodiesterase-5-Hemmer (Sildenafil und Tadalafil) und den löslichen Guanylatzyklase-Stimulator Riociguat. Riociguat ist auch für die Behandlung der chronisch thromboembolischen Form zugelassen.

Durch die Therapie mit Sildenafil (SUPER-1 Studie) [19], Tadalafil (PHIRST-Studie) [20], Ambrisentan (ARIES-1 und 2) [21], Riociguat (PATENT-1 und CHEST-1), konnte in den zulassungsrelevanten Studien eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke nachgewiesen werden. Durch die Gabe

des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan verbesserte sich zudem der pulmonale Gefäßwiderstand signifikant (EARLY-Studie). Eine Meta-Analyse über alle gezielten PAH-Medikamente in 2010 bestätigte den positiven Effekt auf die 6-Minuten Gehstrecke mit einer mittleren Verbesserung um 38,53 Meter (95% Konfidenzintervall 29,86–47,21 Meter) und einer signifikanten Senkung des pulmonal vaskulären Widerstands. Ab einer Behandlungsdauer von ca. 4 Monaten ist zudem von einer Verminderung der Mortalität von 40% auszugehen.

In den vergangenen Jahren hat sich in der PAH-Therapie sehr vieles getan, insbesondere, was die Anforderungen an die Zulassungsstudien für neue PAH-Medikamente anbelangt. Als Zielparame-ter (Studienziel) zur Zulassung von Lungenhochdruckmedikamenten wurde traditionell die 6-Minuten Gehstrecke verwendet. Die 6-Minuten Gehstrecke hatte sich aufgrund guter Korrelationen mit dem Schweregrad der Erkrankung und der vergleichsweise leichten Durchführbarkeit als wichtiges Diagnosekriterium etabliert. Innerhalb der letzten Jahre gab es jedoch Hinweise, dass die 6-Minuten Gehstrecke Mängel hinsichtlich ihrer Interpretierbarkeit aufweisen könnte. Daher wurde der Ruf nach Studien laut, die die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung messen. Auf dem 4. und 5. Weltkongress für PH wurde daher ein kombinierter Endpunkt aus Morbidität und Mortalität als primärer Endpunkt für Zulassungsstudien empfohlen.

Die erste Studie mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Macitentan, die als primäres Studienziel einen solchen kombinierten Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkt verwendete, wurde im Jahr 2013 veröffentlicht (SERAPHIN-Studie). Zum damaligen Zeitpunkt war sie die größte und längste beendete PAH-Studie. In der SERAPHIN-Studie wurde als primärer Zielparame-ter ein kombinierter Endpunkt aus den Ereignissen Tod, atriale Septostomie, Lungentransplantation, Therapiebeginn mit einem Prostanoid (i.v. oder s.c.) oder Verschlechterung der PAH gewählt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Macitentan das Fortschreiten der Erkrankung langfristig verzögert werden kann im Vergleich zu Placebo. Die Patienten blieben demnach unter Therapie länger stabil. Ein





ist eine Durchführung in kleinen Gruppen mit enger Überwachung und individueller Betreuung indiziert, um das Risiko einer Überlastung und somit einer möglichen Progredienz der Erkrankung entgegen zu wirken. Die therapeutische Breite des Trainings bei PH ist sehr eng, da zu wenig Training unwirksam ist, während eine Überlastung Risiken wie Verschlechterung der Rechts-herzinsuffizienz, Ohnmacht oder plötzlichen Herztod mit sich bringen könnte. Eine enge Betreuung durch Lungenhochdruckexperten und Rehabilitationsmediziner mit ausge-

wiesener Expertise wird daher auch in den Leitlinien empfohlen.

Schlussfolgerung

P(A)H ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, die ein hohes Maß an Erfahrung in Diagnostik und Therapie erfordert. Neben der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Hämodynamik durch eine gezielte medikamentöse Therapie konnten neue Wirkstoffe erstmals auch eine Verbesserung des Verlaufs und der klinischen Stabilität zeigen. Als unterstützende Maßnahme kann ein spezialisiertes Trainingsprogramm die Symptome und möglicherweise die Kraft des rechten Herzens verbessern.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig
MSc Nicola Benjamin
Zentrum für pulmonale Hypertonie
der Thoraxklinik des Universitätsklini-
kums
Heidelberg
Röntgenstraße 1
69126 Heidelberg
Phone: +49 (0)6221 396 –
1288 Ambulanz
Fax: +49 (0)6221 396 1209

■ Service für Patienten-Selbsthil-
fegruppe
www.phev.de

■ www.lungenhochdruck-
infocenter.de
Interaktives ebook PAH Human:

■ www.pahuman.com

■ Patientenbroschüre



aktuelles Beispiel für Studien, die diese neuen Anforderungen erfüllen, ist die GRIPHON-Studie, in der der IP-Rezeptor-Agonist Selexipag und sein Einfluss auf die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung untersucht wurde. Laut Pressebericht zeigte sich ein positives Studienergebnis, der Wirkstoff befindet sich momentan im europäischen Zulassungsverfahren. Der Nutzen einer frühzeitigen Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie wurde mit der aktuell veröffentlichten AMBITION-Studie gezeigt: Eine Behandlung mit der Kombination von mehreren gezielten PAH-Medikamenten ist daher frühzeitig angezeigt.

Bei Lungenhochdruck kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen gefäßerweiternden (Prostazyklin, Stickstoffmonoxid) und -verengenden Botenstoffen (Endothelin, Serotonin und Thromboxan).

Spezifisches Training bei pulmonaler Hypertonie

Als ergänzende Maßnahme zur medikamentösen Therapie hat sich ein spezialisiertes körperliches Training als effektiv erwiesen. Das Training bei PH konnte die körperliche Belastbarkeit, Lebensqualität und Sauerstoffaufnahme signifikant verbessern. Diese positiven Effekte wurden in einer aktuellen Meta-Analyse bestätigt. Zudem gibt es Hinweise, dass auch die Schlagkraft des Herzens durch Training verbessert werden kann. Die Trainingsgruppe zeigte in einer Studie eine signifikante Zunahme der Auswurfleistung um 20% im Vergleich zur Kontrollgruppe. Aufgrund der positiven Effekte wurde das spezifische, von Experten begleitete Training in den aktuellen Leitlinien mit einer Bewertung von IIa B empfohlen. Bisher liegen jedoch keine Daten zu den optimalen Trainingsmodalitäten und der Intensität vor. In den meisten Studien wurde das Training niedrig dosiert in einem stationären Rahmen begonnen und anschließend über einen Zeitraum von 3 Monaten zu Hause fortgeführt. Für eine optimale Betreuung

Der Botenstoff Endothelin hat eine Schlüsselrolle bei den gefäßerengenden Effekten. Dieser im Körper jedes gesunden Menschen vorkommende Stoff regelt die Eng- und Weitstellung der Blutgefäße, das Wachstum von Zellen in den Blutgefäßwänden und ist an entzündlichen Vorgängen beteiligt. Im Körper von Patienten mit Lungenhochdruck wird übermäßig viel Endothelin gebildet.

Die sog. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) greifen in die Erkrankungsvorgänge ein, die durch ein Übermaß an Endothelin vermittelt werden: Der Botenstoff bindet an spezielle Bindungsstellen (Rezeptoren) in den Gefäßwänden und führt zu den krankhaften Veränderungen der Lungengefäße. ERA können anstelle des Endothelins an dessen Rezeptoren binden und diese dadurch blockieren und die schädigenden Effekte verlangsamen.

Ein Beispiel dafür, wie es zu der verringerten Gefäßerweiterung bei Lungenhochdruck kommt, zeigt das Prostazyklin. Prostazyklin ist ein körpereigenes Gewebshormon, das im Körper von PAH-Patienten vermindert ist. Dadurch wird die Prostazyklin-Bindungsstelle, der sogenannte IP-Rezeptor weniger stark aktiviert. Die Folge ist, dass es zu weniger Gefäßerweiterungen kommt. Das Gleichgewicht zwischen gefäßerweiternden und gefäßerengenden Effekten ist gestört, die typischen PAH-Symptome entstehen.

Besseres Sehen im Alter –

Möglichkeiten der modernen Augenlinsenchirurgie

Ein Leben lang nehmen wir ein gutes Sehvermögen als Selbstverständlichkeit an und denken insbesondere, wenn wir jung sind, nicht daran, dass sich unsere Sehfähigkeit im Laufe des Lebens verändern und verschlechtern kann. Auch das Auge altert und dieser Prozess geht mit Einschränkungen der Leistungsfähigkeit dieses wichtigen Organs einher.

Schon ab etwa dem 45. Lebensjahr bemerken wir, dass das Sehvermögen der Augen nachlässt. Die sogenannte Altersweitsichtigkeit ist ein natürlicher Alterungsprozess der Augenlinse. Die Augenlinse ist nicht mehr in der Lage, sich zu verkrümmen, so dass die Nahaufsicht, wie z. B. beim Lesen nicht mehr optimal funktioniert. Oft stellen wir fest, dass wir mehr Licht brauchen, um Schrift besser erkennen zu können. Unbewusst richten wir die Nachttischlampe neu aus, wenn wir abends im Bett ein Buch lesen wollen. Wir nehmen die Leuchtfunktion unseres Handys, um eine Speisekarte in einem Restaurant mit gedämpftem Licht noch genauer lesen zu können.

Dies sind natürliche Veränderungen, die jeden Menschen betreffen.

Die Verhärtung der natürlichen Augenlinse schreitet weiter voran. Etwa zwei Jahrzehnte unseres Lebens ergeben wir uns der Tatsache, dass wir eine Lesebrille brauchen und legen eine stolze Sammlung unterschiedlicher Lesebrillen mit unterschiedlicher Stärke zu.

Ab dem 65. bis 70. Lebensjahr verdichtet sich die Linse zunehmend, so dass der sog. „Graue Star“ entsteht.

Der Graue Star – irgendwann betrifft es jeden

Der Graue Star, die Katarakt, verschlechtert spürbar die Sehqualität, da nicht mehr ausreichend Licht auf die Netzhaut einfallen kann. Dieses zeigt sich auch durch eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit beim Betroffenen. Besonders nachts wird das von Patienten als äußerst belastend beschrieben. Die Blendungsempfindlichkeit ist durch die Lichtstreuung in den getrübten Linsenbereichen zu erklären.

Die Patienten klagen auch über Schwierigkeiten und Einschränkungen im Berufs- und Alltagsleben. Zeitungsbuchstaben verschwimmen beim Lesen, Beipackzettel der wichtigen Medikamente können nicht mehr gelesen werden. Spätestens in diesem Stadium der Erkrankung wenden sich die Patienten an einen Facharzt für Augenheilkunde, um die Beschwerden abklären zu lassen und um entsprechende Therapieansätze zu erhalten. Viele denken zu diesem Zeitpunkt noch, dass eine einfache Brillenkorrektur ihnen helfen kann. Letztendlich ist der Graue Star jedoch nur durch eine Operation zu behandeln.

Es ist in diesem Zusammenhang nicht vielen bekannt, dass die Graue Star-Operation seit über 3000 Jahren zum Kulturgut der Menschheit gehört. Bereits in der Antike gab es sog. Starstecher, die die getrübte Augenlinse aufstachen, bzw. mit einem speziellen Messer ins Auge drückten. Hieran hat sich seit 3000 Jahren nichts geändert, bis Ende des vorletzten Jahrhunderts neue patientengerechte Techniken eingeführt wurden. Die medizinische Entwicklung war anschließend rasant. Insbesondere die letzten 50 Jahre haben immense technische Fortschritte erbracht, die im Sinne der Patienten genutzt und therapeutisch individuell eingesetzt werden.

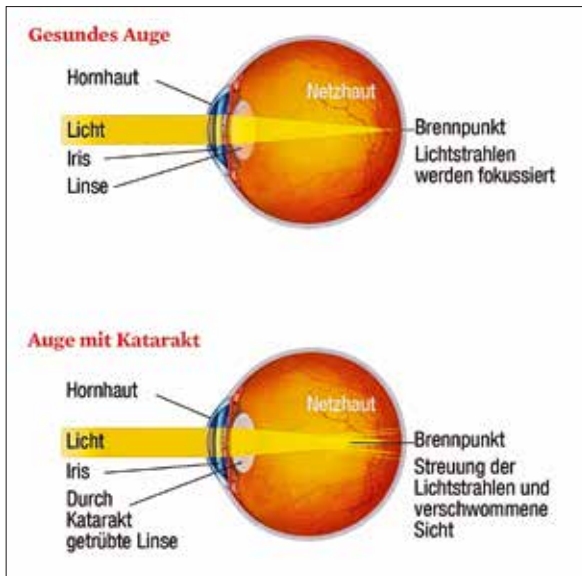
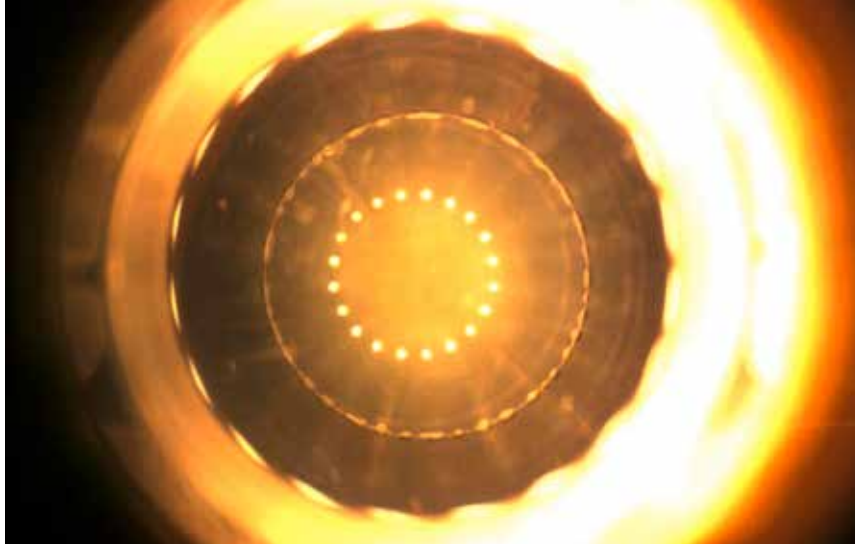
Die erste künstliche Linse nach Grauer Star-Operation wurde bereits 1949 eingesetzt. Damals war die OP als solche noch relativ schwierig. Es gab aber schon das Wissen, wie eine künstliche Linse hergestellt, berechnet und eingesetzt wird.

In den 70er Jahren wurde ein neues Verfahren entwickelt, um die Augenlinse schonend zu entfernen, die sog. Phakoemulsifikation (zerkleinern und

Universitätsklinikum Heidelberg



Prof. Dr. med. G. U. Auffarth,
F.E.B.O.



absaugen der Linse mit einer besonderen Kanüle). Diese Technologie hat sich seit dieser Zeit dramatisch verbessert.

Heutzutage werden in Deutschland etwa 800.000 Operationen des Grauen Stars im Jahr durchgeführt, mit hochtechnisierten Geräten, die sehr standardisiert und sehr schonend das Auge behandeln. Hierbei sind die Schnitte (der sog. Starschnitt) immer kleiner geworden, so dass man heutzutage einen Schnitt

anlegen kann, der unter 2 mm groß ist. Durch diesen winzigen Schnitt können auch spezielle Kunstlinsen ins Auge eingeführt werden, die das Sehen wieder optimieren können.

Höhere Präzision mit Femtosekunden-Laser assistierter Linsen-Operation

Die Operation des Grauen Stars erfolgt hierbei unter Vergrößerung mit einem OP-Mikroskop. Die

meisten Schritte erfolgen manuell und hängen von Erfahrung, Geschick und Verfassung des Chirurgen ab. Neue Technologien haben sich allerdings in den letzten Jahren entwickelt, wie die Anwendung des sog. Femtosekundenlasers. Die Anwendung dieses Lasers ist mit der Anwendung von hochpräzisen Bildgebungsverfahren verknüpft. Mit einem sog. OCT (Optischer Kohärenz-Tomograph) werden im Auflösungsvermögen von Mikrometern die Strukturen des vorderen Augenabschnittes (Hornhaut, Regenbogenhaut, Linse) dargestellt und die Lasereinwirkung haargenau aufgrund dieser Informationen geführt. Dies ist um ein Vielfaches präziser und sicherer als manuelle Verfahren.

Mit dem Laser können die Schnitte an der Hornhaut angelegt werden, die Linsenkapsel eröffnet und die getrübbte und gehärtete Linse fragmentiert werden, so dass sie dann leichter abgesaugt werden kann.

Nach all diesen Schritten stellt sich dann die Frage: Was für eine Linse wird eingesetzt? In der modernen Kataraktchirurgie werden neben den Standard-Einstärkenlinsen auch andere Implantate eingesetzt. Inzwischen gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher sog. Multifokallinsen, die ein Sehen ohne Brille in Ferne und Nähe ermöglichen.

Die „klassischen“ Multifokallinsen

Neuerdings werden auch sog. Trifokallinsen implantiert, die neben Ferne und Nähe auch noch den Zwischenbereich, z. B. Computerabstand korrigieren. Diese Linsen gibt es auch in Kombination mit sog. torischen Optiken, so dass man heutzutage die Möglichkeit hat, geeignete Patienten mit Hornhautverkrümmung (Astigmatismus) zu einem brillenunabhängigen Leben zu verhelfen. Nicht jeder Patient eignet sich für diese Speziallinsen. Hier sind oft aufwendige Voruntersuchungen etc. notwendig, um die optimale individuelle Kunstlinse zu finden.

In den klassischen sog. Multifokallinsen wird dabei das hereinfallende Licht portioniert, d. h. ein Teil des Lichtes wird für das Sehen in die Ferne, ein Teil für das Sehen in der Nähe, bzw. auch im sog. Zwischenbereich genutzt. Hierdurch wird das Licht aufgeteilt und es werden je nach Linsenmodell, z. B. 40% für die Ferne, 40% für die Nähe oder andere Verteilungsformen angewandt. Der Vorteil ist hier eindeutig eine Brillenunabhängigkeit; der Nachteil, dass durch den gegebenen Lichtverlust für einen Fokusbereich das Kontrastsehen problematisch sein kann. Das bedeutet, bei schlechter Beleuchtung ist die Sehfähigkeit eingeschränkter und gleichzeitig besteht eine ausgeprägtere Blendungsempfindlichkeit. Das kann insbesondere das Führen eines Fahrzeugs bei Nacht erschweren.

Neue Linsenimplantate mit erweitertem Sehbereich

Hier setzt jetzt eine neue Linsentechnologie an, Linsen mit sog. erweitertem Sehbereich (extended

Der Graue Star kann weder mit Medikamenten noch durch Training behandelt werden. Der operative Ersatz der getrübbten, natürlichen Augenlinse mit einer künstlichen Intraokularlinse (IOL) ist der einzige Weg, das Sehvermögen wieder zu verbessern. Dieser Eingriff gehört zu den häufigsten weltweit durchgeführten Operationen überhaupt und ist seit Jahrzehnten etabliert.

Bei der Behandlung wird die getrübbte Augenlinse zerkleinert und abgesaugt, und anschließend wird eine künstliche Intraokularlinse implantiert. Der Eingriff ist praktisch schmerzfrei und wird in den meisten Fällen ambulant durchgeführt.

Intraokularlinsen (IOL) sind Medizinprodukte mit einem Optikedurchmesser von nur sechs Millimetern. Sie können durch einen winzigen Schnitt implantiert werden.

Anders als herkömmliche Intraokularlinsen korrigieren TECNIS® IOL die sphärische Aberration des menschlichen Auges, mit dem Ziel, das Kontrastsehen bedeutend zu verbessern. Damit kann eine Sehkraft erreicht werden, die der eines jugendlichen Auges nahe kommt, insbesondere in der Dämmerung. Im Straßenverkehr kann dies einen nicht unerheblichen Sicherheitsvorteil für die Verkehrsteilnehmer bedeuten.

range of vision). Bei diesen Linsen wird das Licht nicht auf einen Fern- und einen Nah- und einen Zwischenfokus verteilt, bzw. zerteilt, sondern es wird ein Fokusbereich geschaffen, in dem dem Patienten eine scharfe Abbildung möglich ist. Der Fachmann spricht hier von verbesserter Tiefenschärfe. Diese kommt sehr stark an das natürliche Sehvermögen heran, welches wir von Jugend an kennen und ermöglicht uns wieder ohne Nachzudenken in der Nähe, im Zwischenbereich bis in die Ferne ein scharfes Abbild mit unseren eigenen Augenlinsen zu kreieren. Die optischen Raffinessen einer solchen Linse (TECNIS Symphony® IOL für den erweiterten Sehbereich) sind sehr komplex und basieren auf physikalisch-optischen Prinzipien.

Seit zwei Jahren werden groß angelegte europäische Studien durchgeführt, in denen diese Linsen bei Hunderten von Patienten eingesetzt und untersucht worden sind. Es zeigte sich in den Studien, dass die Patienten hervorragende Werte für die Sehschärfe in der Ferne, in der Nähe und insbesondere auch im sog. Zwischenbereich erreichen. Der Vorteil ist eindeutig, da hundert Prozent des einfallenden Lichtes für diesen Sehschärfenbereich ausgenutzt werden und das Licht nicht nochmal auf verschiedene Bereiche verteilt wird.

Diese neuen Linsen geben uns Augenmediziner mehr Möglichkeiten, die Patienten individuell und optimal zu versorgen. Die Reduktion der Nebenwirkungen und die Erweiterung des Sehbereiches stellen eine Verbesserung für viele Patienten dar und erweitern auch die Anwendungsmöglichkeiten bei vielen Patienten.

Für wen ist diese Art von Linsen geeignet?

Gibt es bestimmte Erkrankungen und andere Verhältnisse an einem Auge, die es unmöglich machen, eine Multifokallinse älteren Designs einzusetzen, so ist eine sog. Linse für den erweiterten Sehbereich durchaus bei manchem dieser Patienten einsetzbar. Der Arzt muss natürlich individuell die Patienten ausgiebig untersuchen, um eine Anwendbarkeit dieser neuen Linsen zu überprüfen.

Generell ist das Einsetzen einer entsprechenden Linse natürlich als operativer Eingriff zu bewerten, allerdings mit einem sehr geringen Komplikationsprofil. Der Eingriff kann in Narkose oder örtlicher Betäubung erfolgen.

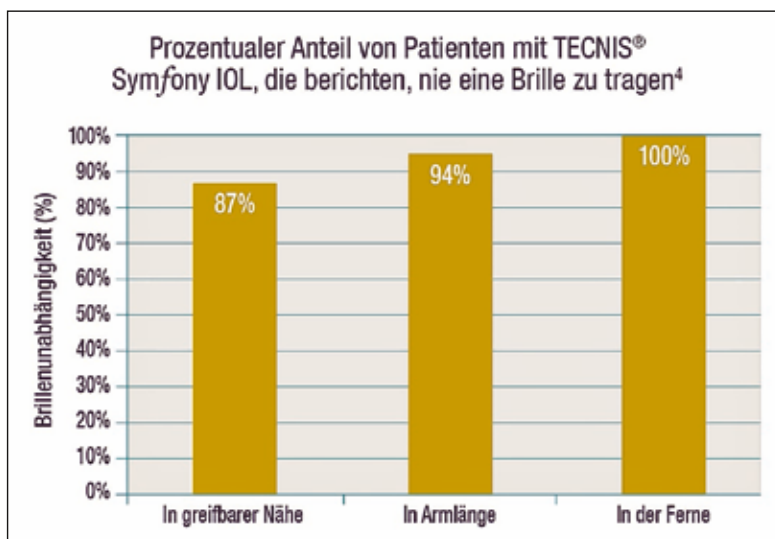
Insgesamt sind diese Linsen für alle geeignet, die normalsichtig, kurz- oder weitsichtig oder alters-

sichtig sind und/oder eine Hornhautverkrümmung haben. Die Indikation reicht von der Grauen Star-Operation bis hin zum sog. refraktiven Linsentausch, z. B. zur Behandlung einer Alterssichtigkeit.

Zusammenfassung:

Im Laufe des Lebens wird das Sehen des Menschen in verschiedenen Lebensabschnitten leider schlechter. Die Alterssichtigkeit betrifft irgendwann jeden, letztendlich bekommen auch sehr viele Menschen einen Grauen Star. Bei beiden Erkrankungen ist die Möglichkeit gegeben, eine Operation durchzuführen, bei der die Augenlinse durch eine Kunstlinse ersetzt wird. Hier gibt es erhebliche Fortschritte in Forschung und Entwicklung mit verbesserten Produkten und immer mehr Möglichkeiten und Vorteilen, die patientengerecht und wenig belastend die Sehschärfe korrigieren und optimieren können.

Auch wenn bei den heutigen Multifokallinsen Nebeneffekte, wie Blendung und Kontrastverlust



nicht mehr so häufig auftreten, gibt es auch hier weitere Verbesserungen, die diese Nebenwirkungen weiter reduzieren und die Vorteile für das Sehen deutlich verbessern. Die individuelle Selektion der richtigen Behandlungsmethode für den Patienten und das Verständnis für seine Erkrankung und die jeweiligen Bedürfnisse sind die Basis für einen zufriedenen Patienten und optimalen Therapieerfolg. Neue Linsen mit erweiterter Tiefenschärfe geben dem Arzt eine weitere Möglichkeit, auf den Patienten individuell einzugehen und unter Reduzierung von Nebeneffekten optimierte Ergebnisse zu erzielen.

4. 166 Data on File_Extended Range of Vision IOL 3-Month Study Results (NZ)

TECNIS und TECNIS Symphony sind Markenzeichen von oder lizenziert für Abbott Laboratories, deren Tochtergesellschaften oder angeschlossenen Firmen.

© 2015 Abbott Medical Optics Inc.

PP2015CT1153

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
Privatsprechstunde
Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth, F.E.B.O.
Terminvereinbarung
MO - FR 9-12 Uhr,
MO/MI/DO 13-16 Uhr.
Anmeldung: 06221/56-6604

Die Augenklinik der Universität Heidelberg zählt zu den modernsten Kliniken des Landes, die über alle Voraussetzungen der konservativen und operativen Therapien mit insgesamt 5 Operationssälen einschließlich der Laserchirurgie verfügt.

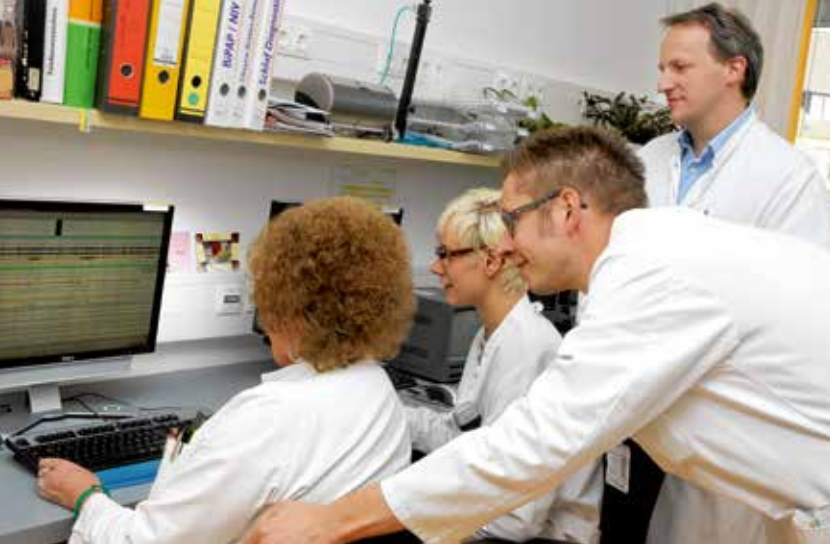
In der großen Poliklinik wird ganzjährig über 24 Stunden eine Notambulanz betrieben. Neben dem stationären Bereich ist eine große Abteilung für ambulante Augenheilkunde vorhanden.

■ AMO Germany GmbH

Rudolf-Plank-Strasse 31
76275 Ettlingen
Ph: +49 (0) 7243 729 - 0
www.abbott.com
www.patienteninfo-abbott-medical-optics.de
Patienteninfo@amo.abbott.com

■ Patientenbroschüre:





Diagnostik und medikamentöse Therapie des Restless Legs Syndroms

Diagnostik

Das Restless-Legs-Syndrom (kurz: RLS) oder auch Syndrom der ruhelosen Beine oder nach seinen Erstbeschreibern Willis-Ekbom-Syndrom oder Wittmaack-Ekbom-Syndrom genannt, stellt mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 10 % eine der häufigsten neurologischen Störungen überhaupt dar. Von einem störenden Ausmaß geht man bei ca. 2,7% der Bevölkerung aus.

Das RLS wird primär anamnestisch durch die typische Beschwerdeschilderung der Betroffenen anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien diagnostiziert.

Tabelle 1: Essentielle Diagnosekriterien

Bewegungsdrang der Beine, gewöhnlich begleitet oder verursacht von unangenehmen Empfindungen in den Beinen
Auftreten ausschließlich in Ruhe und Entspannung
Besserung durch Bewegung
Symptomatik vor allem abends und nachts

Die Einordnung der Symptome auf Basis der subjektiven Beschreibung führt nicht selten zu Problemen in der Diagnosestellung. Insbesondere die Charakterisierung der „unangenehmen Empfindungen“ fällt den Patienten schwer, da die Symptomatik mit nichts anderem vergleichbar ist und so nur schwerlich Analogien zur Beschreibung gefunden werden. Häufig werden die Beschwerden als ziehend, bohrend, schmerzhaft, juckend, nervös, krampfartig oder kribbelnd beschrieben, die sich aufbauen und in der Bewegung Entlastung finden. Auch wird die Lokalisation interindividuell unterschiedlich angegeben, zumeist im Bereich der Unterschenkel und Füße, jedoch auch das gesamte Bein betreffend oder unter Einschluss der Arme.

Die Symptomatik tritt in ruhigen, lageunabhängigen Situationen auf. Insbesondere kann jede Art von Immobilisation wie Theater- oder Kinobesuch, Flugreisen, Vorträge, aber auch Krankenhausaufenthalte die Symptomatik verschlechtern. Nicht

selten werden die Beschwerden durch geistige Beanspruchung oder Konzentration weniger intensiv wahrgenommen.

Bewegung selbst lindert oder lässt die Beschwerden vollständig sistieren. So laufen viele Patienten umher, wenn es unerträglich wird.

Der zirkadiane Verlauf mit einer abendlichen und nächtlichen Betonung ist ein typisches Kennzeichen des RLS. Viele Betroffene leiden erstmals abends auf der Couch liegend unter den Beschwerden. Das unangenehme Gefühl und der Bewegungsdrang kann insbesondere das Einschlafen massiv stören. Häufig erwachen die Betroffenen nachts mit einem massiven Bewegungsdrang und laufen umher („nightwalker“). Aber auch kaltes Abduschen der Beine, Massagen oder Reiben der betroffenen Extremität kann zu einer Linderung führen.

Tabelle 2: Supportive Diagnosekriterien

Positives Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie
Positive Familienanamnese
Nachweis periodischer Beinbewegungen im Schlaf

Supportive oder unterstützende Kriterien zur Diagnosestellung sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Insbesondere beim idiopathischen RLS besteht eine hohe Prävalenz unter Angehörigen 1. Grades; mehr als die Hälfte der Betroffenen haben eine positive Familienanamnese.

Als klassisches Verfahren zur Beurteilung des Ansprechens einer dopaminergen Therapie wird der L-Dopa-Test genutzt. Hierbei wird eine Einzeldosis von L-Dopa/Benserazid 100/25mg oral verabreicht und eine Symptomverbesserung von mindestens 50% als positives Ansprechen gewertet. Dieses Vorgehen hat bei Medikamenten-naiven Patienten eine hohe Sensitivität (80–88 %) und eine 100%ige Spezifität.

Annähernd über 90% der RLS-Patienten weisen so genannte periodische Beinbewegungen im Schlaf auf, die wiederum mit in Polysomnographien nachweisbaren Arousals („Weckreaktionen“)



Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Höffken, M.A.

einhergehen und so den Schlaf selbst stören können. Folge kann ein unerholsamer Schlaf und Beeinträchtigungen am Tag bis hin zur Schläfrigkeit sein.

Hinsichtlich eines Diagnosealgorithmus sei auf die S1 Leitlinie „Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen (<http://www.dgn.org/leitlinien/2386-II-06-2012-restless-legs-syndrom-rls-und-periodic-limb-movement-disorder-plmd>).

Medikamentöse Therapie

Beim RLS werden abhängig von der zugrunde liegenden Ursache zwei Formen unterschieden: die idiopathische und die sekundäre/ symptomatische Form.

Während es bei der idiopathischen Form um eine rein symptomatische Behandlung der Beschwerden geht, steht bei der sekundären Form die Behandlung der zugrundeliegenden, die RLS-Symptomatik auslösenden oder verstärkenden Erkrankung im Vordergrund.

Idiopathisches RLS

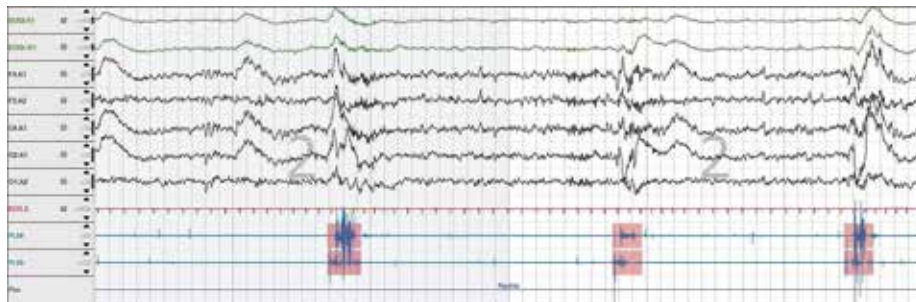
Da diese Form des RLS keiner behandelbaren Ursache zugänglich ist, basiert die Therapie auf der Vermeidung möglicher Symptom-verstärkender Trigger und der medikamentösen Behandlung.

Um den Schweregrad eines RLS zu bestimmen hat sich die Bestimmung mit Hilfe des IRLS (Internationale RLS-Schweregrad-Skala) durchgesetzt, welche auch als Grundlage für viele Zulassungsstudien diente (siehe S1 Leitlinie „Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie unter „<http://www.dgn.org/leitlinien/2386-II-06-2012-restless-legs-syndrom-rls-und-periodic-limb-movement-disorder-plmd>“). Anhand der IRLS ist eine 4 stufige Graduierung des Schweregrades möglich (1–10= gering, 11–20= mittelgradig, 21–30= stark und 31–40= sehr stark). Die Einteilung ermöglicht zudem eine Beurteilung des Therapieeffektes im Verlauf.

Die medikamentöse Therapie sollte individuell dem Beschwerdebild der Betroffenen hinsichtlich ausgewählter Substanz, Dosierung und Zeitpunkt der Einnahme angepasst werden. Folgende Substanzen stehen zur Verfügung:

L-Dopa/Benserazid

Die Fixkombination aus L-Dopa und Benserazid wird nach den Leitlinien für die Behandlung der leichten RLS (IRLS<15) oder bei intermittierenden Beschwerden empfohlen. Im Gegensatz zu den Dopaminagonisten besteht für L-Dopa/Benserazid keine Zulassungsbeschränkung für das RLS, so dass es auch bei anderen Schweregraden eingesetzt werden kann. Weiterhin wird es für den L-Dopa Test genutzt. Neben der unretardierten Form steht auch eine retardierte Form mit verlängerter Wirkdauer zur Verfügung. Diese kann z.B. auch bei begleitenden, über einen großen Teil der Nacht auf-



Polysomnogramm mit periodischen Beinbewegungen und Arousals

tretenden periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMs) genutzt werden. Aufgrund der Gefahr einer Augmentation sollte die Tagesdosis von 200–300 mg nicht überschritten werden.

Dopaminagonisten

Die non-Ergot-Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin sind zur Behandlung des RLS mit einem IRLS ≥ 15 zugelassen. Rotigotin steht als Pflaster mit einer einmaligen Anwendung am Tag zur Verfügung. Insbesondere bei einer Augmentation oder Beschwerden, die über den gesamten Tag verteilt auftreten, bietet sich ein Therapieversuch mit Rotigotin an.

Unter einer dopaminergen Therapie können an seltenen Nebenwirkungen eine orthostatische Hypotension, Schwindel und Einschlafattacken auftreten. Zudem finden sich

Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen, die häufig bei rascher Dosissteigerung auftreten. Selten kann es zu einer Impulskontrollstörung mit Suchtverhalten (Esssucht, Verschwendungssucht, Libidosteigerung oder Spielsucht) kommen. Unter Rotigotin scheinen diese Nebenwirkungen seltener aufzutreten, jedoch kommt es hierbei nicht selten zu Hautreaktionen durch die Pflasteranwendung.

Die *Augmentation* stellt eine spezifische Nebenwirkung insbesondere unter einer dopaminergen Therapie dar und ist durch einen früheren Beginn der Symptomatik im Tagesverlauf, ein schnelleres Einsetzen der Beschwerden in Ruhe oder ein Ausdehnen der Beschwerden auf andere Körperbereiche unter stabiler Therapie gekennzeichnet. Die am ehesten durch eine dopaminerge Überstimulation ausgelöste Augmentation ist bei allen Substanzen beschrieben, wobei Rotigotin in den untersuchten Dosis bis 3mg/24h ein niedrigeres Risiko aufzuweisen scheint.

Oxycodon/Naloxon

Seit 2014 ist mit der Fixkombination aus retardiertem Oxycodon und Naloxon ein Opioid zur Behandlung des schwerem bis sehr schwerem RLS bei Versagen der dopaminergen Therapie oder bei Augmentation zugelassen. Häufige Nebenwirkungen sind

Müdigkeit, Obstipation und Übelkeit. Langzeitstudien fehlen, das Risiko einer Augmentation wird als gering eingeschätzt.

Off-Label-Medikation

Als nicht zugelassene Substanzen, die in einigen Studien eine positive Wirksamkeit zeigten, können

Therapiebegleitprogramme für Patienten

Bei chronischen Krankheiten wie dem Morbus Parkinson und dem Restless Legs Syndrom ist die Therapietreue und -akzeptanz für den langfristigen Erfolg der Behandlung entscheidend. Eine optimierte Darreichungsform unterstützt die Adhärenz.

Um eine bestmögliche Adhärenz zu erreichen, bietet Bayer HealthCare Deutschland mit dem LegaPlus-Programm eine umfassende und moderne Therapiebegleitung für Patienten mit Morbus Parkinson und RLS während der Behandlung mit dem transdermalen System an. Das transdermale System enthält den Wirkstoff Rotigotin, einen nicht-ergolinen Dopaminagonisten, der für die symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (RLS) bei Erwachsenen und für die symptomatische Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung zugelassen ist.

LegaPlus ergänzt die Beratung durch Ärzte und Apotheker. Dies geschieht in erster Linie durch die Vermittlung von Informationen an Patienten über das Medikament.

Insgesamt besteht das Programm aus drei Bausteinen: dem LegaPlus-Schwesternservice, dem LegaPlus-Serviceteam und den Informationsmaterialien. Bei Fragen ist das LegaPlus-Serviceteam unter der gebührenfreien Telefonnummer 0 800 – 70 70 70 6 montags bis freitags von 8.00 bis 18.00 Uhr erreichbar. Patienten, die sich neu anmelden, bekommen einen persönlichen Berater des Serviceteams zugewiesen. Wenn ein Patient Hilfe im Umgang mit dem transdermalen Pflaster benötigt, wird ihm eine Schwester oder ein Betreuer zugewiesen. Das LegaPlus-Serviceteam bietet zudem eine Pflegehilfsmittelberatung an.

Antikonvulsiva genutzt werden. So kann Pregabalin mit bis zu 300mg oder Gabapentin bis zu 1800mg Tagesdosis einen signifikanten Effekt auf RLS-Beschwerden haben.

Symptomatisches RLS

Eisenmangel

Ein anhand der Ferritin-Spiegel bemessener Eisenmangel weist eine hohe Korrelation mit der Schwere eines RLS auf, so dass grundsätzlich eine laborchemische Bestimmung des Ferritins bei neu diagnostiziertem RLS, aber auch bei einer plötzlichen Verschlechterung unter zuvor stabilem Befund zu empfehlen ist. Aktuelle Empfehlungen zur Folge kann durch eine orale oder intravenöse Eisensubstitution bei Ferritinspiegeln $<50\mu\text{g/l}$ eine positive Beeinflussung erreicht werden.

Schwangerschaft

Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Erstmanifestation oder Exazerbation eines RLS in der Schwangerschaft, wobei ca. 19% bis 27% der Schwangeren betroffen sind. Im Allgemeinen treten die Beschwerden erst im letzten Trimenon auf und die Symptome klingen meist kurze Zeit nach Entbindung ab. Auch hier gilt zunächst einen nicht selten auftretenden Eisenmangel als Ursache auszuschließen. Sollte eine medikamentöse Therapie notwendig werden, so kann ein Therapieversuch mit Magnesium (z. B. 3-mal täglich 2 Tabletten Magnesium Verla) erfolgen. Da zumeist eine Behandlungsnotwendigkeit erst im dritten Trimenon besteht, können ggf. Therapieversuche mit Clonazepam (z.B. 0,5 – 1 mg) oder Opioiden (Tilidin, Morphin, Buprenorphin, Oxycodon) erwogen werden. Sie scheinen keine embryoschädigenden Eigenschaften zu haben, können jedoch zu einer Trinkschwäche (floppy infant) bzw. Entzugssymptomen nach der Geburt führen. Bei Frauen mit RLS und Kinderwunsch sollte eine ausführliche Beratung hinsichtlich der Behandlungsoptionen erfolgen.

Niereninsuffizienz

Die terminale Niereninsuffizienz stellt eine der wichtigsten symptomatischen Formen des RLS dar und wird mit einer Häufigkeit zwischen 20 – 40% angegeben. Hierbei scheint keine Abhängigkeit der Symptomatik von Dauer der Nierenerkrankung oder der Länge des Zeitraums der Dialysebehandlung zu geben. Auch hier sollten differentialdiagnostisch eine begleitende Polyneuropathie oder ein Eisenmangel berücksichtigt werden. Eine erfolgreiche Nierentransplantation kann zu einer schnellen Reduktion der Beschwerden führen. Medikamentös kann ein Versuch mit L-Dopa vor Dialysebeginn erfolgen, ggf. auch Clonazepam oder einem Opioid.

Medikamenteninduziert

Viele Substanzen sind in der Lage, eine RLS auszulösen oder ein bestehendes zu verstärken. Hierbei spielen insbesondere auf den Dopamin-Rezeptor antagonistisch wirkende Substanzen wie Neuro-

leptika, aber auch Metoclopramid eine wichtige Rolle (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Potentiell RLS verstärkende Substanzen

Cimetidin, Citalopram, Clozapin, Flunarizin, Fluoxetin, Haloperidol, Interferon alpha, Koffein, Lithium, L-Thyroxin, Methsuximid, Mianserin, Mirtazapin, Östrogen, Olanzepin, Paroxetin, Quetiapin, Risperidon, Saccharin, Sertralin, Simvastatin

Besonders hervorzuheben sind unter diesen Substanzen die potentiell RLS verstärkenden Antidepressiva. Diese werden bei RLS Patienten aus verschiedenen Gründen eingesetzt. Zum einen finden sich bei einer Vielzahl Betroffener zusätzlich Symptome einer Depression, zum anderen können die Unruhe und die Schlafstörung auch als depressives Teilsymptom fehlinterpretiert werden. Auch unabhängig von einer vermuteten Depression finden Antidepressiva Anwendung zur Behandlung von Insomnien im Sinne von Ein- und Durchschlafstörungen. Bei einem ursächlichen oder begleitenden RLS kann sich somit die bedingte Schlafstörung intensivieren, was bei der Auswahl des Antidepressivums berücksichtigt werden sollte (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Potentiell RLS verstärkende Antidepressiva

Symptomverstärkung	Antidepressive Substanz
+++	Mirtazapin
++	Paroxetin, Sertralin, Escitalpram, Venlafaxin, Duloxetin, Fluoxetin
+	Citalopram, Reboxetin

Weitere Abklärung

Letztlich hat sich durch die Leitlinien der Fachgesellschaften die Behandlung des RLS deutlich verbessert, so dass die initiale Diagnostik und Therapie schon lange nicht mehr den neurologischen bzw. schlafmedizinischen Spezialisten vorbehalten ist. Jedoch sollte eine weitere Abklärung unter folgenden Gesichtspunkten berücksichtigt werden (Siehe Tabelle 6):

Tabelle 6: Kriterien zur weiterführenden Abklärung

Kein Ansprechen auf dopaminerge Therapie
Anhaltende Schlafstörung unter Therapie
Ausgeprägte Tagesmüdigkeit/-schläfrigkeit bei gering ausgeprägter RLS-Symptomatik
Augmentation
Abklärung sekundäres RLS
Neurologische Defizite (Taubheitsgefühle, Lähmungen)
Nicht beinbetonte Unruhe
Junge Patienten mit schwerem RLS vor Dauertherapie mit Opioiden

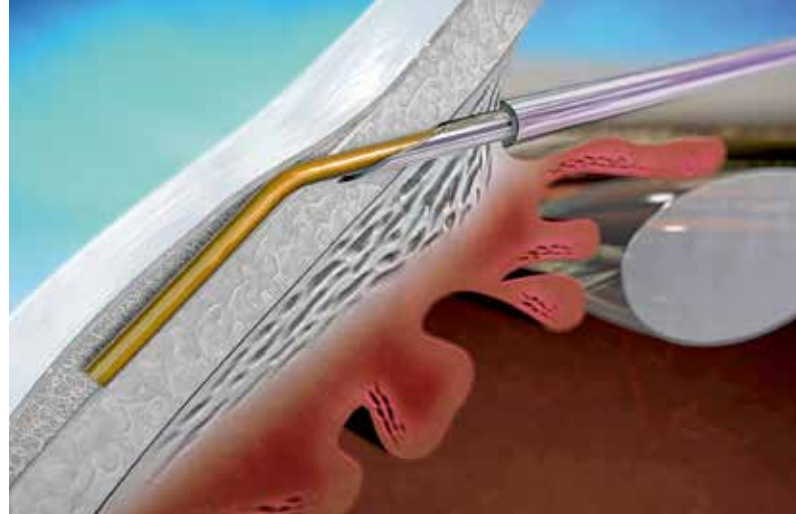
Informationen

■ Priv.Do. Dr. med. Oliver Höffen, M.A.

Prof. Dr. med. Martin Tegenthoff
Neurologische Klinik und Poliklinik
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum
Tel.: 0234/302- 0 Zentrale
Fax: 0234/3026888
<http://www.bergmannsheil.de/behandlungsspektrum/neurologie.html>

Mikroimplantate für die Glaukomchirurgie

Der XEN Gel-Stent



Schematische Darstellung der Implantation des XEN Gel-Stents in den subtenonalen Raum

Die Glaukomerkrankung oder der Grüne Star ist charakterisiert durch einen fortschreitenden Verlust von Sehnervenfaser, welcher schleichend zu Gesichtsfeldausfällen und am Ende zur Erblindung führen kann. Sie ist nach der altersassoziierten Makuladegeneration die zweithäufigste Erblindungsursache in Deutschland. Hierbei spielt der Augeninnendruck als Risikofaktor nach dem heutigen Wissensstand die wichtigste Rolle. Die Glaukomerkrankung kann nur durch eine augenärztliche Untersuchung festgestellt werden, da sie in ihrem chronischen Verlauf keine Beschwerden macht und Sehstörungen im Sinne von Gesichtsfeldausfällen erst im Endstadium wahrgenommen werden. Daher wird heute davon ausgegangen, dass 50 % der vorhandenen Glaukomerkrankungen in der Bevölkerung nicht erkannt sind.

Das erklärte Ziel einer Glaukomtherapie ist die Stabilisierung des Befundes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, d.h. der Erhalt der vorhandenen Sehfunktion. Da die Sehfunktion natürlich mit der Lebensqualität korreliert, ist ein weiteres Ziel der Glaukomtherapie, die Lebensqualität des Patienten zu bewahren. Diese beiden Ziele müssen allerdings mit vertretbaren Kosten erreicht werden können, d.h. die Therapie muss im Hinblick auf Unannehmlichkeiten und Nebenwirkungen sowie in Bezug auf die finanziellen Auswirkungen sowohl für den einzelnen Patienten als auch die Gesellschaft kritisch hinterfragt werden. Darüber hinaus müssen sich die Ziele der Glaukomtherapie in der Praxis am Machbaren und Erreichbaren orientieren.

Aus diesen allgemein formulierten Therapiezielen leitet sich der heute allgemein akzeptierte indi-

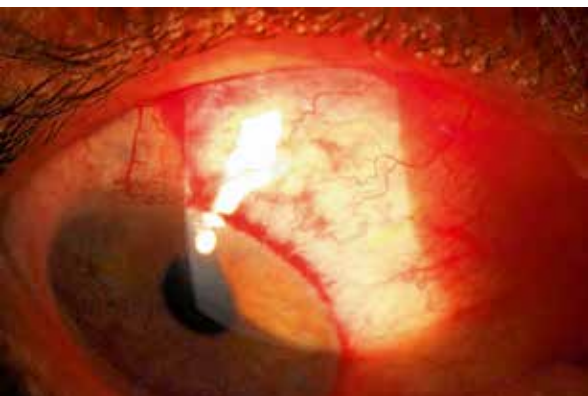
viduelle Ansatz der Glaukomtherapie ab. Bei fortgeschrittenem Funktionsverlust oder jüngeren Patienten ist eine intensivere Therapie bei zugleich engmaschigeren Kontrolluntersuchungen erforderlich; bei älteren Patienten mit geringem Glaukomschaden können Therapieintensität und Häufigkeit der Kontrollen eher gering gehalten werden. Trotz des Bedürfnisses, allgemeine Empfehlungen oder sogar Leitlinien in der Glaukomtherapie vorzufinden, muss man sich vergegenwärtigen, dass die sehr variablen und zum Teil komplexen Krankheitsverläufe immer ein individuelles Glaukom-Management erfordern.

Zentraler Ansatz der Glaukomtherapie stellt die Senkung des Augeninnendrucks (IOD) dar. Neben der Senkung des IOD's durch medikamentöse Therapie steht heute eine Vielzahl von Glaukomoperationen zur Verfügung. Der Volksmund sagt: „Grüner Star ist der, den man nicht operieren kann“. Dies ist insofern richtig, als im Gegensatz zum Grauen Star (Linsentrübung oder Katarakt) die Glaukomerkrankung nicht beseitigt wird, sondern über die operative Augeninnendrucksenkung das Fortschreiten des Glaukoms im besten Fall aufgehalten wird. Die Entwicklung zahlreicher neuer Operationsverfahren ist darin begründet, dass die vielfach sehr aufwendigen Operationsoptionen langfristig in ihrer Effektivität wieder nachlassen und teilweise mit Komplikationen assoziiert sind.

Der Wunsch nach innovativen Möglichkeiten, den Kammerwasserabfluss beim Glaukom zu verbessern, hat zur Entwicklung von mikrochirurgisch implantierbaren Stents zur Umgehung des erhöhten Abflusswiderstands im Trabekelmaschenwerk geführt.



Der Injektor mit der 27-Gauge Nadel und dem darin befindlichen Mikroimplantat



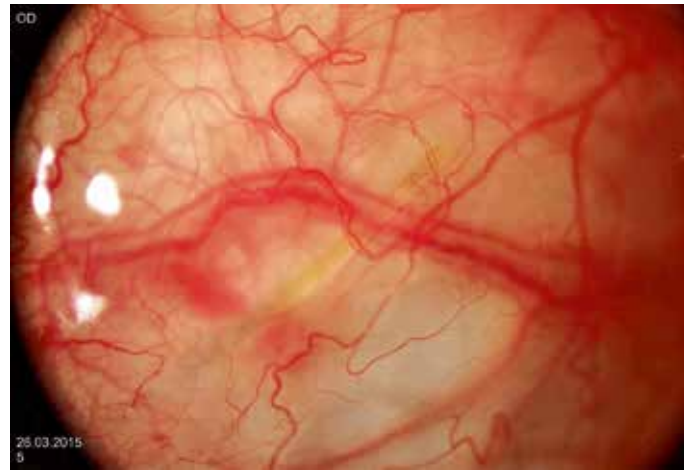
Filterkissen mit dem XEN Gel-Stent am ersten postoperativen Tag



Univ.-Prof. Dr. med. Anselm G.M. Jünemann, F.E.B.O.



Prominentes Filterkissen eine Woche nach Implantation



XEN Gel-Stent unter der Tenon und Bindehaut sichtbar

Der Erfolg dieser sogenannten Micro-Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) hat zu einem Umdenken bei der Glaukomchirurgie geführt. In der Vergangenheit wurden nur die 5% Patienten operiert, welche unter einer Mehrfachtherapie einen weiterhin unkontrollierten Augeninnendruck aufwiesen. Mit der MIGS hat der chirurgische Eingriff beim Glaukom seinen Status als Ultima Ratio nunmehr verloren, denn jetzt kann bereits bei früheren Glaukomstadien vor der medikamentösen Austherapie effektiv eingegriffen werden. Damit löst die MIGS nicht etwa die traditionelle fistulierende Glaukomoperation ab, sondern erweitert das Therapiespektrum der Glaukombehandlung.

Vorteile und Prinzipien der Micro-Invasive Glaucoma Surgery

Die Implantation erfolgt über einen kleinen Schnitt (Parazentese) am Hornhautrand ohne operativen Wundverschluss durch eine Naht. Dies legt die Kombination von MIGS mit der Kataraktchirurgie nahe. Durch die minimale Interaktion mit dem Gewebe werden auch die durch die Operation induzierten Gewebsreaktionen wie Entzündung und Wundheilung minimal gehalten. Als Folge dessen beeinflussen die Mikroimplantate weder vorübergehend noch langfristig das Sehvermögen. Die Reduktion der Anzahl der drucksenkenden Augentropfen verringert deren Nebenwirkungen und verbessert somit die Lebensqualität.

Vom Wirkungsprinzip können drei Mikroimplantat-Typen unterschieden werden:

- Wiederherstellung des konventionellen Abflusses in den Schlemmschen Kanal (iStent und iStent inject, Hydrus Microstent)
- Abfluss des Kammerwassers in den sogenannten suprachoroidalen Raum (iStent supra, Cy-pass)
- Filtration des Kammerwassers in den subtenonalen Raum mit Entwicklung eines Filterkissens (XEN Gel-Stent)

Die Liste neuer Entwicklungen auf diesem Gebiet wird kontinuierlich länger. Im Folgenden wird der XEN Gel-Stent vorgestellt.

Der XEN Gel-Stent

Der XEN Gel-Stent des Herstellers AqueSys ist ein 6 mm langes hydrophiles Röhrchen aus natürlicher Gelatine, welches mit Glutaraldehyd quervernetzt ist. Der Stent hat einen Innendurchmesser von 45 µm (XEN45). Er wird über eine temporal unten gelegene Parazentese ab interno durch den Kammerwinkel in den subtenonalen Raum nasal oben gelegt. So sind etwa 1 mm des Mikroimplantates in der Vorderkammer, 3 mm innerhalb der Sklera und 2 mm unterhalb der das Auge umgebenden Bindegewebshülle, der sogenannten Tenon, gelegen. Das Implantat hydriert, d.h. es nimmt Wasser auf und schwillt an. Hierdurch wird es weich und biegsam und die Durchtrittsstelle durch die Sklera wird um das Implantat herum abgedichtet. Der Innendurchmesser von 45 µm erzeugt einen Abflusswiderstand, um einen zu starken Kammerwasserabfluss aus dem Auge prinzipiell zu verhindern. Vorgängermodelle hatten mit 140 bzw. 63 µm noch einen deutlich größeren Innendurchmesser.

Unkomplizierte Operationstechnik

Als erster Schritt wird zu Beginn der Operation ein Mitomycin C-Depot (1 ml 0,02%iges MMC) nasal oben subtenonal appliziert. Der XEN Gel-Stent wird durch eine temporal unten gelegene Clear Cornea Inzision unter 2,0 mm Breite implantiert. Die Vorderkammer wird für den Implantationsprozess mit einem Viskoelastikum (OVD) stabilisiert und vertieft. Der XEN Gel-Stent liegt vorgeladen in einem Einmal (single use)-Injektor mit einer 27-Gauge Nadel. Diese wird nasal oben durch die Sklera durchgeführt, so dass sie 3 mm hinter dem Limbus aus der Sklera wieder austritt. Nach Drehen der Nadelöffnung in die Richtung der 12 Uhr-Position wird das Mikroimplantat vorgeschoben, so dass es gerade im subtenonalen Raum zu liegen kommt. Wäh-



XEN Gel-Stent

rend dieses Vorgangs wird das Auge mit Hilfe eines speziellen Hakens über eine zweite corneale Inzision positioniert und stabilisiert. Nach Ausspülen des Viskoelastikums wird die regelrechte Funktion des XEN Gel-Stents durch Stellen des Filterkissens sichergestellt. Die Operation wird mit Prüfung der beiden Clear-Cornea Inzisionen beendet.

Der Eingriff kann auch in Kombination mit einer Kataraktoperation durchgeführt werden.

Welches Ausmaß an IOD-Senkung kann erwartet werden?

Daten von allen XEN-Modellen mit 960 Augen weisen auf eine sichere IOD-Senkung bis zu 3 Jahre nach Implantation hin. Nach drei Jahren zeigte sich eine Senkung des Augeninnendrucks von 40% bei gleichzeitiger Reduktion der drucksenkenden Augentropfen um 74%. Von der wirklich großen Zahl der operierten Augen konnten jedoch nur 252 für 12 Monate, 70 für 24 Monate und 33 Augen letztendlich für 3 Jahre nachverfolgt werden. In der Phase IV-Studie des heute verwendeten XEN-Modells XEN45 wurden 216 Augen operiert. Der Augeninnendruck lag vor der Operation bei 21,4 mmHg unter im Mittel 2,6 drucksenkenden Augentropfen. Zwölf Monate nach der Operation lag der Augeninnendruck bei 12,9 mmHg unter im Mittel 0,7 drucksenkenden Augentropfen. Etwa jeder zweite Patient brauchte keine Augentropfen.

Wie sicher ist der XEN Gel-Stent?

Randomisierten Studien zur mikroinvasiven Glaukomchirurgie mit Mikroimplantaten im allgemeinen zeigten konsistente und mit der Kataraktchirurgie vergleichbar gute Ergebnisse in Bezug auf Sicherheit und eine geringe Anzahl unerwünschter Ereignisse. Komplikationen traten nur in Einzelfällen auf. Zu den am häufigsten berichteten Komplikationen gehörten ein vorübergehender postoperativer Druckanstieg und in seltenen Fällen eine Obstruktion des Stentlumens und eine Fehlpositionierung des Stents. Hier spielt die Lernkurve des Operateurs sicher eine große Rolle. Schwerwiegende Komplikationen wurden nicht berichtet. Im Gegensatz zu den anderen für die Patienten zur Verfügung stehenden Mikroimplantaten iStent, iStent inject und CyPass wird mit dem XEN-Implantat jedoch das gesamte Abflusssystem umgangen. Es handelt sich somit um eine filtrierende Operation ab interno, welche wie die Trabekulektomie mit einem Filterkissen assoziiert ist. Daher wird zum einen direkt vor der Operation ein Mitomycin C-Depot (0,02%) unter die Tenon appliziert. In Studien wurde durch diese Modulation der Wundheilung eine signifikant bessere IOD-Senkung erzielt. Zum anderen treten wie bei der Trabekulektomie Filterkissen-assoziierte Gewebsveränderungen auf, welche weitere Eingriffe wie Nadelrevisionen notwendig machen können. Des Weiteren kann es bei dem XEN Gel-Stent zu ähnlichen Komplikationen wie bei der Trabekulektomie kommen, auch wenn sie

wesentlich schwächer ausgeprägt sind und deutlich seltener vorkommen.

Das XEN-Implantat ermöglicht einen Abfluss des Kammerwassers unter die Bindehaut – wie bei einer Trabekulektomie. Dabei ist die Implantation jedoch einfacher und vor allem sicherer.

Das 6 mm lange und 45 µm schmale Implantat reduziert kontrolliert den Kammerwasserabfluss. Die Implantation erfolgt minimal-invasiv, also durch einen sehr kleinen Schnitt, der sich nach der Behandlung wieder selbstständig schließt.

Das Implantat besteht aus natürlicher Gelatine und ist somit gut verträglich und biokompatibel.

Ausblick

Die Entwicklungen der Micro-Invasive Glaucoma Surgery sind sehr erfreulich und verbreitern das Behandlungsspektrum des therapiebedürftigen Glaukoms. Mit den neuen Mikroimplantaten können Drucksenkungen erreicht werden, die eine IOD-Kontrolle bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Glaukom ohne medikamentöse Multi-Therapie erlauben. Der XEN Gel-Stent stellt als filtrierende Operation eine vielversprechende Alternative zu der Trabekulektomie dar. Für die Patienten bedeuten diese neuen chirurgischen Möglichkeiten einen Zugewinn an Lebensqualität. Die im Prinzip bei jedem Patienten auftretenden lokalen Nebenwirkungen der Augentropfen am Auge und den Augenlidern können reduziert, im besten Fall vermieden werden. Die Probleme, die für den Glaukompatienten mit dem Tropfen verbunden sind, rücken in den Hintergrund.

Die Augenklinik mit Poliklinik der Universität Rostock

Die Klinik mit Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock bietet als Haus der Maximalversorgung das gesamte Spektrum der konservativen und operativen Augenheilkunde an. Es werden die neusten Operationstechniken in allen Bereichen der Glaukomchirurgie, Hornhautchirurgie, Netzhautchirurgie, Kataraktchirurgie, Orbita/Lid/Tränenwegschirurgie und Tumorchirurgie angewendet. Weitere Schwerpunkte stellen die Kinderophthalmologie/Strabologie mit operativer Versorgung des angeborenen Grünen (Buphthalmus) und Grauen (Cataracta congenita) Stars sowie die interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus und endokriner Orbitopathie dar. Das medizinische Angebot schließt auch neue Entwicklungen wie die Laserbehandlung von Glaskörpertrübungen (sog. Mouches volantes oder Floater) oder die Untersuchung der Linse und Hornhautnerven zur Früherkennung des Diabetes mellitus ein. Als universitäre Einrichtung bietet die Augenklinik darüber hinaus auf Wunsch die Teilnahme an diagnostischen und therapeutischen Studien an.

Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. med. Anselm G.M. Jünemann, F.E.B.O.
Direktor der Augenklinik
Universitätsmedizin Rostock
Doberaner Straße 140
18057 Rostock
Poliklinik/Ambulanz
0381 494 5299
www.augenklinik.med.uni-rostock.de
augenklinik@med.uni-rostock.de

■ Polytech-Domilens GmbH
Arheilger Weg 6
64380 Roßdorf
Tel. +49 6154 - 69 99 0
Niederlassung
Holsteiner Chaussee 303 a
22457 Hamburg
Tel. +49 40 - 55 98 80
info@polytech-domilens.de
www.polytech-domilens.de
www.aquesys.com/xen.aspx

■ Patientenbroschüre





Images obtained from www.haeimages.com

Seltene und unerkannte Erkrankungen

„Mehr als vier Millionen Menschen leiden in Deutschland an einer seltenen Erkrankung. In der Summe sind sie so häufig wie eine der großen Volkskrankheiten. Das Kabinett hat einen nationalen Aktionsplan für seltene Erkrankungen beschlossen.“ (Quelle: Bundesregierung)

Insbesondere an Universitätskliniken entstehen immer mehr der geforderten Zentren, die Patienten mit seltenen oder oftmals auch unentdeckten Erkrankungen betreuen. In Deutschland sind etwa 8.000 unterschiedliche seltene Erkrankungen bekannt.

Eine seltene Erkrankung liegt vor, wenn weniger als 5 betroffene Patienten auf 10.000 Einwohner kommen.

Ende 2013 wurde das Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen (ZUSE) an der Universitätsklinik Marburg eingerichtet. Vor allem bedingt durch eine ausführliche Berichterstattung in den Medien erreichte es in kurzer Zeit so große Bekanntheit, dass sich inzwischen knapp 4.000 Patienten hilfeschend an das Zentrum gewandt haben. Seltene und vor allem unerkannte Krankheiten erfordern jedoch einen oft sehr hohen diagnostischen (und manchmal auch therapeutischen) Aufwand. Die Diagnose einer seltenen Erkrankung wird im Schnitt erst nach 7 Jahren gestellt. Besteht eine Krankheit, die in der weltweiten medizinischen Fachliteratur noch nicht beschrieben wurde, ist eine Diagnose noch weitaus schwieriger und meist erst nach monatelanger intensiver und entsprechend aufwendiger Forschungsarbeit möglich.

Ein großes Problem stellt die Finanzierung eines Zentrums für seltene Erkrankungen dar: Eine kostendeckende Arbeit ist kaum möglich, da das fallgruppenbezogene DRG-Abrechnungssystem für Krankenhäuser in Deutschland seltene Erkrankungen nur völlig unzureichend berücksichtigt. Dabei besteht großer Bedarf und eine enorme Nachfrage durch betroffene und hilfeschende Patienten, die oftmals eine jahrelange Odyssee durch Praxen der unterschiedlichsten Fachärzte hinter sich gebracht haben.

Im Spannungsfeld dieser Herausforderungen hat sich im Marburger ZUSE eine andere Struktur entwickelt, als sie sonst in klinischen Versorgungszentren zu finden ist. Neben Ärzten verschiedenster Fachrichtungen, die in gemeinsamen regelmäßigen, interdisziplinären Konferenzen ihr Fachwissen

zu den eingesandten Fällen beitragen, arbeiten hier auch IT-Spezialisten und andere Experten.

Diagnostik

Grundsätzlich unterscheidet sich das Herangehen an eine ungeklärte Krankheit nicht vom üblichen diagnostischen Vorgehen z.B. in der Inneren Medizin. Die diagnostischen Schritte sind im Folgenden tabellarisch dargestellt:

Tabelle: Diagnostische Schritte bei seltenen Erkrankungen
Körperliche Untersuchung
Routinelabor mit Differentialblutbild
Sammelurin
Schilddrüsenwerte, -antikörper
Elektrophorese (im Blut und Urin)
Screening auf Vasculitiden / Kollagenosen (Autoantikörper-Diagnostik)
Zielgerichtete Bildgebung, ggfls. Histologie
Endoskopie incl. Histologie
Endokrine Achsen bei klinischem Verdacht
Toxikologische (Screening-)Untersuchungen bei Verdacht
Vitaminspiegel bei Hinweisen (B12, B1, C...)
Mikrobiologische Testungen bei entsprechender Klinik (z.B. auch Stuhlidiagnostik auf Parasiten)
Genetische Diagnostik bei entsprechendem Verdacht

Um die schon sehr langen Wartezeiten für Patienten zu verkürzen, greift das ZUSE allerdings zusätzlich auf moderne EDV-Systeme zurück, die anhand der vom Patienten geschilderten Symptome eine nähere Einordnung in bestimmte Krankheitsgrup-



Dr. med. Andreas Jerrentrup

pen zulassen. Dies gelingt unter anderem durch eine weitgehend automatisierte Abfrage medizinischer Datenbanken und verkürzt den Zeitaufwand deutlich; dennoch ist er für jeden einzelnen Patienten weiterhin sehr hoch.

Auch Patienten können sich inzwischen glücklicherweise über spezielle Internetportale informieren, wie z.B. dem von der Europäischen Union geförderten Orphanet (www.orpha.net). Das Portal bietet ein ganzes Bündel an Informationen zu den jeweiligen Erkrankungen, unter anderem Adressen von geeigneten Diagnose- und Behandlungszentren oder Selbsthilfegruppen, aber auch Details zu Therapieoptionen bei seltenen Erkrankungen.

Fallbeispiele

Seltene Erkrankungen sind meistens chronische und langwierige Erkrankungen, aus medizinischer Sicht oft herausfordernd und in ihrer Symptomatik manchmal sehr ungewöhnlich... wie folgende Beispiele aufzeigen sollen:

Große mediale Aufmerksamkeit hat im Februar 2013 ein ungewöhnlicher Fall aus unserem Zentrum erregt. Auslöser war ein Hüft-Implantat (eine sog. Endoprothese), wie es sehr häufig zur Therapie der Hüftgelenksarthrose eingesetzt wird. Der Patient war mit einer schweren Pumpschwäche des Herzens vorstellig geworden und litt dabei gleichzeitig an einer relativ akut aufgetretenen Erblindung und einem Hörverlust. Alle drei Symptome sind typisch für eine Schwermetallvergiftung. Der Patient hatte jedoch weder im beruflichen noch im privaten Umfeld Kontakt zu diesen toxischen Substanzen. Eine externe Kontamination war auszuschließen.

Jahre zuvor war dem Patienten allerdings eine Keramik-Hüftkopfprothese eingesetzt worden, die nachdem sie gebrochen war durch eine Metallprothese ersetzt wurde. Dabei blieben jedoch Keramiksplitter der defekten Hüftkopfprothese zurück, die die neue Metall-Hüftkopfprothese wie Schmirgelpapier abrieben, wodurch im Hüftkopf enthaltenes Kobalt freigesetzt und in den Blutkreislauf abgegeben wurde.

Manch seltene Erkrankung wird auch jahrelang als andere (häufige) Erkrankung fehlgedeutet, wie zum Beispiel die sehr seltene paroxysmale nächtliche Hämaturie (PNH), die durch eine Thrombosenneigung auffällt und zunächst oft als gewöhnliche Thrombose (fehl-)interpretiert wird. Der, der Krankheit zugrundeliegende Mechanismus ist kompliziert: durch eine Mutation auf dem X-Chromosom wird zu wenig N-Acetylglukosaminyltransferase produziert, die für die Bildung so genannter Glukosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker benötigt wird, mit denen bestimmte Schutzproteine normalerweise auf Blutzellen verankert werden. Fehlen diese Schutzproteine, kommt es zu einer chronischen Auflösung roter Blutkörperchen (Hämolyse). Morgens kann zuweilen (paroxysmal) roter Blutfarbstoff (Hämoglobin) im Urin nachgewiesen werden, was den Namen der Erkrankung erklärt.

Ein anderes Beispiel ist die Granulomatose mit Polyangiitis (vormals M. Wegener). Die Symptome der Autoimmunerkrankung sind zunächst oft Nasenbluten und Infiltrate (Verdichtung des Lungengewebes infolge des Eindringens von Flüssigkeit und Entzündungszellen) in den Lungen, später kann es zum rasch fortschreitenden Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit kommen. Da bei Nasenbluten kaum ein Arzt sofort ein Röntgenbild anordnen wird, fallen die Infiltrate naturgemäß oft erst spät auf.

Andere seltene Erkrankungen werden dadurch entdeckt, dass Routineuntersuchungen (wie z.B. eine Röntgenaufnahme der Lungen) ganz außergewöhnliche Befunde ergeben. Sehr selten sind pulmonale Ossifikationserkrankungen, bei denen sich das Bindegewebe der Lunge knöchern umwandelt. Die Erkrankungen sind so selten, dass sie auch in sehr umfangreichen Standardlehrbüchern oft nicht beschrieben sind; die Diagnose lässt sich durch eine Analyse der sehr ungewöhnlichen Ergebnisse der Röntgen- oder Computertomographie-Aufnahmen trotzdem sicher stellen.

Komplex ist der Erkrankungsmechanismus des seltenen Hereditären Angioödems: die Symptome resultieren letztlich daher, dass große Mengen einer stark gefäßerweiternden Substanz (Bradykinin) produziert werden. Dies passiert jedoch nicht dau-

Das Hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene Erkrankung mit lebensbedrohlichen Komplikationen: Innerhalb kurzer Zeit nach Auftreten der ersten Symptome können unbehandelte Patienten an einem Larynxödem (Schwellung im Bereich des Kehlkopfes) ersticken. Ursache des HAE vom Typ 1 ist ein funktioneller und quantitativer Mangel an C1-Inhibitor (C1-INH) im Plasma. Beim selteneren HAE des Typ 2 liegt ein funktioneller Mangel bei normaler Quantität des C1-INH vor. Folge ist in beiden Fällen eine erhöhte Gefäßpermeabilität (Durchlässigkeit der Gefäßwände) mit Ödembildung, denn aufgrund der Dysregulation des Kallikrein-Kinin-Systems kommt es zu einer verstärkten Freisetzung des Vasodilatators Bradykinin (blutgefäßerweiterndes Gewebshormon). Die Schwellungen können an der Haut und Schleimhaut des gesamten Körpers auftreten. Antihistaminika, Glukokortikoide und Adrenalin bzw. Adrenalin derivative sind bei HAE nicht wirksam. Therapie der Wahl bei der akuten Schwellung ist vielmehr die Verabreichung eines C1-INH-Konzentrats oder eines Bradykinin-B2- Rezeptorantagonisten.

www.angioedema.de, www.hae-erkennen.de, www.hae-info.net, www.hae-notfall.de, www.schwellungen.de.



Images obtained from www.haeimages.com





Informationen

■ **Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen**
 Universitätsklinikum Gießen-Marburg
 Dr. med. Andreas Jerrentrop
 Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer
 Standort Marburg
 Baldingerstraße 1
 35043 Marburg
 Tel. 06421-586 4357
 zuse@uk-gm.de

„Unser Zentrum soll eine Anlaufstelle für alle Patienten sein, bei denen trotz umfangreicher Diagnostik im Vorfeld keine befriedigende Diagnose erstellt werden konnte.“
 (Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer)

■ www.orpha.net

■ www.achse-online.de
 CSL Behring GmbH
 Emil-von-Behring-Straße 76
 35041 Marburg



www.schwellungen.de

ernd, sondern äußert sich in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere in Schwellungsattacken mit unterschiedlicher Häufigkeit (mehrere Attacken pro Woche bis wenige pro Jahr). Die Schwellungen können durch unterschiedliche Ursachen ausgelöst werden. Die Symptome treten also anfallsweise auf. Immer wieder kommt es zu Schwellungen (Ödemen) von Haut, Schleimhäuten und inneren Organen. Diese Schwellungen halten viele Stunden an, bilden sich aber schließlich, auch wenn bis dahin keine Therapie eingeleitet worden ist, zurück. Häufig sind das Gesicht und seltener die oberen Atemwege betroffen, weshalb die Erkrankung zunächst oft mit einer allergischen Reaktion verwechselt wird. Bei fast allen Patienten kommt es neben den äußerlichen Schwellungen der Haut auch zu inneren Schleimhautschwellungen, die sich in Kontraktionen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts und starken Bauchkoliken äußern. Dies führt zuerst fast zwangsläufig zur Fehldiagnose (z.B. einer Blinddarmentzündung). Das ist ein gutes Beispiel dafür, warum seltene Erkrankungen oft erst viele Jahre nach dem ersten Auftreten von Symptomen mit der richtigen Diagnose adäquat behandelt werden. Beim Hereditären Angioödem wird diese durch die Messung des Serumkomplementfaktors C4, des C1-Inhibitor-Antigens und des Funktionslevels des C1-Inhibitor bestätigt. Bei positivem Befund sollten unbedingt auch die Verwandten ersten Grades untersucht werden, da es sich meist um eine vererbte Erkrankung handelt. Zirka 20% der Betroffenen sind Neumutationen. Auch Autoimmunerkrankungen können übrigens zu dem beschriebenen Krankheitsbild führen.

Andererseits gibt es aber auch Symptomverläufe, die die Erkrankung sofort erkennbar werden lassen. Bestimmte Blutdruckmedikamente (ACE-Hemmer) greifen generell (bei allen Patienten die damit behandelt werden) in den Bradykinin-Stoffwechsel ein, und können so bei Patienten mit Hereditärem Angioödem Attacken auslösen. Wenn diese sich dann mit Schwellungen des Gesichts, der Atemwege und einseitigen Schwellungen der Extremitäten (z.B. einer Hand) äußern, wird die Diagnose oft sofort richtig gestellt. Manchmal geschieht dies durch einen hinzugezogenen Notarzt, der sich in der Regel für einen sehr schnellen Transport mit Blaulicht in eine Klinik entscheiden wird, denn eine Intubation und Beatmung kann bei einer zunehmenden Schwellung der Atemwe-

ge zwar lebensrettend, aber ausgesprochen schwierig sein.

Grundsätzlich werden drei verschiedene Formen des Hereditären Angioödems unterschieden, wobei der Mangel an einem bestimmten Plasmaprotein (C1-Esterase-Inhibitor, C1-INH) bei zwei Typen die entscheidende Rolle spielt. Bei Typ 1 der Erkrankung wird deutlich zu wenig C1-Esterase-Inhibitor gebildet, bei Typ 2 wird zwar ausreichend Protein gebildet, aber in einer defekten Form mit gestörter Funktionalität. Beide Krankheitsstypen werden autosomal-dominant vererbt.

Wie die Mechanismen der Erkrankung wirklich im Detail funktionieren, ist – wie bei so vielen Krankheiten – noch nicht aufgeklärt. Einer der Hauptmechanismen scheint jedoch die überschießende Bradykinin-Produktion zu sein.

Bei einer akuten Attacke können bestimmte Medikamente helfen: Zum Beispiel ein aus menschlichem Blutplasma gewonnenes C1-Inhibitor-Konzentrat, um den Mangel an diesem Inhibitor bzw. seiner funktionierenden Form sofort zu beheben, oder ein Bradykinin-Rezeptorantagonist, der die Auswirkung der überschießenden Bradykinin-Produktion während der Akutphase blockiert.

Alle Patienten mit nachgewiesener Erkrankung müssen natürlich die bekannten „Trigger“ meiden (z.B. ACE-Hemmer, Östrogen-Präparate); Infektionen im Mundraum wie Zahninfektionen sollten schnellstmöglich behandelt werden.

Ein häufiges Problem bei der Therapie seltener Erkrankungen: Die Entwicklung spezieller Medikamente für eine sehr kleine Gruppe von Patienten ist – wie die Entwicklung anderer Medikamente auch – sehr kostenintensiv, was sich aus wirtschaftlichen Gründen oftmals nicht rentiert.

In den USA wurde daher schon 1983 der „Orphan Drug Act“ erlassen, der zum Ziel hat, die Entwicklung und Zulassung von Medikamenten für seltene Erkrankungen zu fördern. Die Europäische Union hat erst im Jahr 2000 mit der „Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden“ nachgezogen. Seltene Leiden im Sinne der Verordnung sind Erkrankungen mit weniger als 230.000 Patienten pro Jahr oder 5 pro 10.000 Einwohner.

Ein Medikament für eine solche Erkrankung kann in einem vereinfachten und beschleunigten Verfahren zugelassen werden. Wenn der Hersteller den „Orphan-Drug-Status“ erhält, bedeutet dies zehnjährige Exklusivrechte ab Marktzulassung des neuen Medikaments sowie die Befreiung von Gebühren; diese Regeln sollen die Entwicklung derartiger Medikamente attraktiver machen.

Literatur

Dahms K, Sharkova Y, Heitland P, Pankuweit S, Schaefer JR.

Cobalt intoxication diagnosed with the help of Dr House.

Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):574. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60037-4.

Nachbetrachtung 8. Symposium Lunge 2015

Mehr als 2600 Betroffene und Gäste besuchten das diesjährige Symposium in Hattingen. Der Initiator Jens Lingemann bewertet die Veranstaltung auch in diesem Jahr wieder als vollen Erfolg.

Medizinische Fachvorträge von renommierten Medizinerinnen sowie Informationsstände und persönlicher Austausch boten den Besuchern einen interessanten und informativen Tag in Hattingen.

Der Initiator des alljährlichen Symposiums – Jens Lingemann – ebenfalls Gründer und Koordinator der Patientenorganisation Lungenemphysem-COPD Deutschland sowie Vorsitzender der COPD – Deutschland e.V. ist selbst schwer von der Erkrankung betroffen und hat nach der eigenen Diagnosestellung vor 15 Jahren die Initiative ergriffen, Informationen und Plattformen für andere betroffene Patienten zu entwickeln.



Vor dem Hintergrund einer Lungenkapazität von nur noch 9% verdient Herr Lingemann Respekt und Anerkennung.

Vor einem halben Jahr hatte Luise Waller aus Bochum die Diagnose COPD erhalten. „Mein Arzt hat sich zwar sehr bemüht zu erläutern, was sich hinter diesen vier Buchstaben verbirgt, doch in der kurzen Zeit des Gesprächs sind bei mir viele Fragen offen geblieben“, schildert Luise Waller in Hattingen während des 8. Symposium Lunge. „Ich bin dankbar, dass ich den Rat erhalten habe, das Symposium Lunge in Hattingen zu besuchen. Hier konnte ich durch die vielfältigen Angebote und Vorträge Hintergrundinformationen bekommen. Auch ist mir klar geworden, dass ich selbst eine Menge dazu beitragen kann, die Situation meiner chronischen Erkrankung zu verbessern.“

„Ich hatte so viele Fragen: Zur Therapie, zu Alltagsproblemen und zu den Möglichkeiten einer Rehabilitation. Alle Fragen konnte ich stellen – an andere Betroffene, an Ärzte und an Mitarbeiter von Kliniken und habe kompetente Antworten erhalten. Das Symposium Lunge hilft mir, meine Erkrankung besser zu verstehen“, resümierte Elli Wagner aus Frankfurt.

Der Bedarf an kompetenten Informationen ist groß, was auch die jährlich steigenden Besucherzahlen dokumentieren. COPD und Lungenemphysem sind chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen. Atemnot, Husten und Auswurf sind die ersten Symptome. Trotz hoher Erkrankungszahlen ist in der Bevölkerung das Krankheitsbild noch immer wenig bekannt. Bei einer COPD handelt es sich um eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die sehr komplex ist. Therapeutische Maßnahmen sowie ein aktiver Umgang mit der Erkrankung und Änderungen des Lebensstils können jedoch erheblich dazu beitragen, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen.

Das Symposium Lunge ist mit seiner Vielfalt an Angeboten einzigartig in Deutschland und sogar über die Landesgrenzen hinaus ein Begriff.

Symposium Lunge 2016

Samstag, den 10. September 2016
09:00 – 17:00 Uhr

LWL-Industriemuseum
Westfälisches Landesmuseum für
Industriekultur – Henrichshütte in
Hattingen –
Werksstrasse 31-33
45527 Hattingen



Informationen

■ **Patientenorganisation Lungenemphysem- COPD Deutschland**
Jens Lingemann
Tel. 02324.999000
patientenorganisation@
lungenemphysem-copd.de
www.lungenemphysem-copd.de

Mit der Initiative PROAlpha startet Grifols Deutschland die bisher größte Testaktion bei COPD Patienten auf Alpha-1. Denn hinter einer COPD könnte auch die Erberkrankung Alpha-1-Antitrypsin-Mangel stecken. Die Initiative möchte Bewusstsein für die Erkrankung schaffen. Alpha-1-Patienten sollen früher identifiziert und einer angemessenen Versorgung zugeführt werden.
www.initiative-pro-alpha.de



Die therapeutische Apherese (Immunadsorption) im Umfeld der Herztransplantation



Einleitung

Die therapeutische Apherese (Immunadsorption = IA) ist ein bei vielen Erkrankungen und Indikationen mittlerweile etabliertes Therapiekonzept. In der Dermatologie, Neurologie und der Inneren Medizin existiert eine ganze Palette von Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit der Immunadsorption eine entscheidende Stabilisierung für den Patienten bedeutet. Besonders wichtig ist diese Therapieoption auch bei Kindern geworden.

Es hat sich auch im Umfeld der thorakalen Transplantation von Herz und Lunge gezeigt, dass Antikörper eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Verschlechterung von bestimmten Erkrankungen spielen, die als Endstadium letztendlich nur durch die Transplantation von Herz oder Lunge behandelt werden können. Nach frühen experimentellen Ergebnissen gelang erstmals einer deutschen Arbeitsgruppe der Nachweis von Anti-B1-Rezeptor-Antikörpern im Blut von Ratten, die unter einer Herzmuskelschwäche litten. Wenn diese einer zweiten Ratte übertragen wurden, entstand bei diesem Versuchstier die gleiche Herzerkrankung. In weiteren Versuchen konnte dann gezeigt werden, dass die maschinelle Entfernung dieser Antikörper durch Immunadsorption nicht nur bei Tieren, sondern auch bei Antikörper-positiven Menschen zu einer verbesserten Herzfunktion führte. Im weiteren Verlauf wurde dann die Apherese als Therapiekonzept für Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eingeführt. Das Verfahren ist therapeutisch effektiv und hat sich inzwischen über Jahre etabliert.



Oberarzt Uwe Schulz

handlung zu entfernen. Im Wesentlichen ging es dabei um die sogenannten HLA-Antikörper. Diese bilden einen „Gewebe-Fingerabdruck“ und sind von entscheidender Bedeutung im Umfeld der Organtransplantation. Einen besonderen Einfluß haben solche Antikörper auf die individuelle Verträglichkeit von Nierentransplantaten. Je weniger Diskrepanzen in den HLA-Antikörper-Konstellation von Spender und Empfänger bestehen, desto höher ist die Langzeitfunktionsrate nach der Transplantation. Das Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes macht eine Transplantation unmöglich, da die dem folgende Abstoßungsreaktion erfahrungsgemäß mit konventionell verfügbaren Mitteln und Medikamenten nicht beherrscht werden kann. In den späten 80er Jahren gab es erste wissenschaftliche Ergebnisse, dass die Entfernung dieser Antikörper durch Apherese nicht nur möglich ist, sondern auch zu verbesserten Ergebnissen bei/nach der Transplantation führt. Nach ersten positiven Berichten wurde dann sukzessive bei allen Organtransplantationen dieses Verfahren erprobt und eingesetzt.

Historie

Die ersten Erfahrungen mit dem Einsatz der Immunadsorption zur Entfernung spezifischer Antikörper stammen aus den späten 80er Jahren. Zu dieser Zeit wurden von mehreren Arbeitsgruppen in England, Spanien, Österreich und Deutschland Versuche unternommen, Antikörper durch Apherese-Be-

Wirkprinzip der Immunadsorption

Entscheidendes Wirkprinzip der Apherese ist insbesondere die Reduktion von Immunglobulinen der Klasse IgG. Das Ausmaß der IgG-Reduktion ist abhängig von der Art der verwendeten Adsorber und vom behandelten Plasmavolumen. Der ideale Wert hierfür liegt beim 2,5fachen Plasmavolumen, was

die Reduktion der IgG im Vergleich zum 1-fachen Plasmavolumen fast verdoppelt. Dieses Verfahren – durchgeführt an fünf aufeinanderfolgenden Tagen – hat sich in etlichen Studien bewährt. Eine aktuelle Studie zur therapeutischen Anwendung findet unter Leitung der Greifswalder Arbeitsgruppe statt.

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) / Herzmuskelschwäche

Eine dilatative Kardiomyopathie (Herzmuskelschwäche) kann durch verschiedene Ursachen entstehen. Insbesondere bei den Formen, bei denen eine aktive Viruserkrankung oder eine toxische Schädigung des Herzens als Ursache ausgeschlossen wurden, besteht eine gute Aussicht auf Stabilisierung durch Apherese-Behandlung. In einer großen und multizentrischen deutschen Studie zur Immunadsorptionstherapie bei DCM wird im Moment dieser Frage im Detail nachgegangen, Ergebnisse sind in Kürze zu erwarten. Die Tatsache, dass eine entsprechende Behandlung für herzkranken Patienten stabilisierend wirken kann ist allerdings schon länger bekannt. Die entsprechenden Beobachtungen und Therapiestrategien sind in einer deutschen Arbeitsgruppe in den 80er Jahren entwickelt worden. Der Kenntnisstand der Ärzte und die Routine in Bezug auf diese therapeutische Anwendung liegen in Deutschland auf dem höchsten Niveau international. Das Therapiekonzept sieht nach wie vor eine Behandlung an 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor. Dies führt zu einer sicheren Ab-



Bildunterschrift

senkung des Antikörperspiegels im Blut und verhindert ein Wiederaufsteigen des Titers.

In einer Zwischenauswertung der laufenden IA-Studie bei 102 Patienten konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung die linksventrikuläre Funktion verbessert wurde. Die LV-EF stieg in der Echokardiographie signifikant ($p > 0,001$ vs. Baseline) von $31,2 \pm 0,9\%$ auf $37,5 \pm 1,1\%$ nach 3 Monaten und auf $37,7 \pm 1,1\%$ nach 6 Monaten.

Etwa 8–30% der Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation haben sog. „präexistente“ Antikörper in verschiedenen hohen Titern. Besonders häufig ist diese Situation nach der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, die nicht Leukozyten-depletiert sind und bei Patienten mit mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen. Bei letzteren sind besonders die extrakorporalen pulsatile Systeme häufig mit hohen Antikörpertitern vergesellschaftet.

Antikörper-vermittelte Abstoßungsrate

Patienten mit erhöhten Werten präformierter reaktiver Antikörper gegenüber HLA-Antigenen haben eine höhere Organabstoßungsrate als Patienten ohne diese Antikörper. Entsprechend versuchen konsequenterweise viele Zentren, dieses Risiko zu minimieren. Eine Option ist die Durchführung eines sogenannten „prospektiven Crossmatch“.

Bei diesem Verfahren werden Spender-Lymphozyten mit Empfänger-Serum in Kontakt gebracht, um eine unmittelbare „hyperakute“ Abstoßung direkt bei Erstkontakt mit dem Spenderorgan auszuschließen. Die Durchführung dieses Verfahrens ist aber logistisch aufwendig und der entsprechend präsensibilisierte Patient muss mit einer verlängerten Wartezeit rechnen. Die Durchführung des Crossmatch kann gelegentlich aus speziellen Grün-





Informationen

■ Oberarzt Uwe Schulz

Oberarzt der Transplantationsstation
und -ambulanz
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Ruhr-Universität zu Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen
www.hdz.de

■ Miltenyi Biotec GmbH

Friedrich-Ebert-Straße 68
51429 Bergisch Gladbach
Fax: +49 2204 85197
www.miltenyibiotec.com

Die Miltenyi Biotec GmbH ist ein Unternehmen mit Hauptsitz in Bergisch Gladbach und der führende Anbieter von Produkten zur magnetischen Zellsortierung und -analyse (MACS). Die Firma ist eines der ältesten sowie größten deutschen Unternehmen der Biotechnologie-Branche. Der Schwerpunkt von Miltenyi Biotec liegt auf einem Verfahren zur Trennung von Zellen mittels an Magnetpartikel gebundene Antikörpern. Auf der Basis dieser Magnetic Cell Separation (MACS) Technologie werden verschiedene Reagenzien und Geräte primär für zellbiologische und immunologische Fragestellungen vertrieben. Miltenyi Biotec ist mit einem Marktanteil von rund 70 Prozent weltweit der Marktführer.

■ Deutsche Stiftung Organtransplantation

Deutschherrnufer 52
60594 Frankfurt am Main
Telefon +49 69 677 328 0
www.dso.de

den gar nicht möglich sein (instabiler Spender, fehlende Labordiagnostikkapazität) und erhöht nicht unerheblich die Kosten der Organvermittlung. Außerdem kann mit diesem Verfahren nur eine Aussage über die unmittelbare Reaktion im Rahmen des Erstkontaktes getroffen werden. Wie sich die immunologische Reaktivität im weiteren post-Transplantationsverlauf entwickelt bleibt dennoch unklar.

Anti-HLA-Antikörper können bei bis zu 60% der Herztransplantierten nachgewiesen werden. Nicht immer ist die Krankheitsrelevanz genau festzulegen, es ist aber bekannt, dass die Prognose antikörper-vermittelter Abstoßungen ungünstig ist und dass diese mittel- und langfristig zum Versagen des Transplantates durch die Graft-Vaskulopathie (GVP) beitragen. Das Risiko für den Verlust des Transplantates in einer solchen Situation wird mit etwa 20-40% ohne spezifische Therapie recht hoch eingeschätzt. Bei der GVP entsteht durch viele verschiedene Einflüsse (Abstoßung, rezidivierende Virusinfekte, besonders Epstein-Barr- und Cytomegalie-Virus, Non-Compliance mit schwankenden teils subtherapeutischen Spiegeln) durch Proliferation der Koronargefäß-Intima ein Durchblutungsdefizit der Herzmuskelzellen auf der Ebene der kleinsten Versorgungsarterien. Die in der konventionellen Koronarangiographie dargestellten Gefäßabschnitte können dabei fast normal aussehen, was die Diagnostik erschwert. Bei ungebremstem Verlauf kann die GVP zum Funktionsverlust des Herztransplantates führen und damit zur Notwendigkeit einer Re-Transplantation. Dies ist mit einem erhöhten Risiko und einer verminderten Erfolgsaussicht verbunden. Eine antikörperabhängige bzw. Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion kann chronisch, subakut oder akut verlaufen. Die Häufigkeit variiert je nach transplantiertem Organ oder Art und Umfang der Immunsuppression. Als Richtwerte kann man bei der Herztransplantation von etwa bis zu 20% Antikörper-vermittelter Abstoßungen nach Herztransplantation ausgehen.

Der Einfluss der HLA-Antikörper auf die Organ-Überlebensraten wurde in verschiedenen Studien, auch in der „Collaborative Transplant Studie (CTS)“ der Heidelberger Arbeitsgruppe um Prof. Opitz

überprüft. In der CTS fand sich ein deutlich positiver Einfluss in der Nierentransplantation. Hier wurde durch ein fehlendes HLA-Mismatch die Überlebensprognose um fast 20% gegenüber komplett nicht übereinstimmenden HLA-Matches verbessert. Es zeigte sich auch, dass die beobachteten negativen Match-Effekte durch das Vorhandensein präformierter Antikörper verstärkt wurden. Ähnliche verlaufsbestimmende Auswirkungen zeigten HLA-Mismatch-Situationen auch bei Herztransplantationen, obwohl hier wegen der knappen zur Verfügung stehenden Zeit eine HLA-gemachte Organvermittlung nicht stattfindet. Eine exakte Aussage zum Ausmaß der negativen Effekte ist bei der Herztransplantation wegen der multifaktoriellen Einflussgrößen schwierig. Abstoßungen, rezidivierende Virusinfekte, Vorschädigungen des Spenderorgans, Ischämie/Reperfusionsschäden, Immunsuppression, Alter von Spender und Empfänger sowie Stoffwechselsituation und einige andere Faktoren können das Graftüberleben beeinträchtigen.

Auch in aktuelleren Studien zeigt sich jedoch ein negativer Effekt besonders auf die Langzeitüberlebensrate. Die Einführung einer HLA-Verträglichkeitskomponente wird diskutiert, ein sogenanntes „virtuelles Crossmatch“ kann die größten Negativeffekte vermeiden.

Auch beim Lungenhochdruck, speziell bei der sogenannten „idiopathischen pulmonalen Hypertonie“, gibt es erste Hinweise, dass Antikörper in der Krankheitsentstehung und der Progression eine Rolle spielen könnten. In einer Arbeitsgruppe verschiedener deutscher Spezialzentren (Berlin, Köln, Heidelberg) wird eine Pilotstudie zu dieser Frage gegenwärtig ausgewertet. Bestandteil der Studie war nicht nur die Messung der Antikörper, sondern auch die Reduktion mittels Immunadsorption und die Beobachtung der damit erreichten klinischen Effekte.

Gerade in Zeiten der Knappheit von Spenderorganen und langen Wartezeiten auf der Liste für eine Organtransplantation sind Therapien, die die Überlebenserwartung der transplantierten Organe verbessern und die Anzahl der Patienten mit stabilen Verläufen erhöhen besonders wichtig. Je länger ein Wartepatient mit ausreichender Stabilität zu Hause warten kann; desto kürzer werden die Wartezeiten der Patienten auf der Intensivstation die dringend auf ein Spenderorgan warten. Je weniger häufig die transplantierten Organe im Rahmen einer Retransplantation „ausgetauscht“ werden müssen, desto mehr Organe bleiben für die auf die erste Transplantation wartenden Patienten übrig. So trägt die Apherese-Therapie durch Verzögerung der Krankheitsprogression und Entfernung potentiell abstoßungsrelevanter Antikörper zur Entlastung der Warteliste bei und verbesserter durch Entfernung der schädlichen Antikörper nach der Transplantation die Überlebensprognose. Die Therapie gehört als integraler Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes mittlerweile in jedes herztransplantierende Zentrum.

Schuppenflechte – aktuelle Therapiemöglichkeiten

Bei der „Psoriasis vulgaris“ oder dem Laien besser bekannt als „Schuppenflechte“, handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung, welche insbesondere die Haut, aber auch die Nägel und die Gelenke betreffen kann und mit Begleiterkrankungen assoziiert ist.

In den meisten Fällen tritt diese erstmals durch scharf begrenzte rote Plaques, welche mit einer silbrig-grauen Schuppenschicht bedeckt sind, in Erscheinung. Insbesondere die Streckseiten der Extremitäten wie Ellenbogen oder Knie, aber auch die behaarte Kopfhaut, die Nabelregion sowie die Rima ani sind typische Lokalisationsstellen. Viele Betroffene berichten, dass die Hautveränderungen von „heute auf morgen“ in Erscheinung treten und im weiteren Verlauf schubweise rezidivieren. In vielen Fällen sind auch die Nägel mitbetroffen. Der Schweregrad sowie die Ausbreitung der Schuppenflechte ist individuell verschieden und kann die unterschiedlichsten Verläufe annehmen. Die Lebensqualität vieler Betroffener ist durch das oft stigmatisierende Hautbild, aber auch durch den auftretenden Juckreiz stark beeinträchtigt. Durch entsprechende Hautpflege und Therapie kann den entzündlichen Prozessen der Psoriasis symptomatisch entgegengewirkt werden. Im Laufe der Erkrankung treten häufig Begleiterkrankungen wie u.a. Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Depression auf.

Epidemiologische Daten und Erscheinungsformen

Weltweit sind etwa 125 Millionen Menschen an einer Psoriasis vulgaris erkrankt, wovon 2 Millionen der Patienten in Deutschland leben. Ein erster Schub der Erkrankung tritt meist vor dem 40. Lebensjahr auf, wobei die Prävalenz bei 2%–3% liegt. Bei der Schuppenflechte liegt eine genetische Veranlagung vor.

Formen der Psoriasis

Die verschiedenen Erscheinungsformen der Psoriasis variieren nicht nur hinsichtlich des Manifestationsalters, sondern auch des Erscheinungsbildes. Die häufigste klinische Form an welcher etwa 85% aller Betroffenen leiden, ist die Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ. Die typischen Herde treten meist symmetrisch an den vorher benannten Prädispositionsstellen wie beispielsweise Ellenbeugen, Knie- scheiben, Nabelregion, Steißbeinregion, an der Rima ani oder der behaarten Kopfhaut auf. Das Ausmaß kann von wenigen Herden bis zu einem generalisierten Befall des ganzen Körpers individuell variieren. Die intertriginöse Psoriasis bezieht sich auf Bereiche mit Hautfalten, wie zum Beispiel



die Achselhöhlen, die Submammär- und Paraumbilikalregion sowie die Rima ani, die Leisten und die Genitalien. Oft fehlt bei diesen Formen die typische silbrig-graue Schuppung. Eine weitere Form der Schuppenflechte, welche vor allem als Erstmanifestation auftritt, ist die Streptokokkenangina- getriggerte Psoriasis guttata. Sie äußert sich durch ein akut auftretendes, generalisiertes, exanthemisches Krankheitsbild mit punktförmigen, tropfen- großen Erythemen und zentral silbrig-schuppen- dem Belag. Sobald die Triggerfaktoren beseitigt sind, heilt diese Form oft aus. In manchen Fällen geht sie jedoch in eine chronische Psoriasis vulgaris über. Eine seltenere Form der Schuppenflechte ist die Psoriasis pustulosa, welche nicht durch Plaques, sondern durch kleine sterile Pusteln gekennzeichnet ist. Bei einem generalisierten Befall kann diese ohne eine rasche systemische Therapie einen fatal- tödlichen Verlauf nehmen. Bei den kleinflächigeren Formen der pustulösen Psoriasis sind vornehmlich die Handflächen und Fußsohlen betroffen (Psoria- sis pustulosa palmaris et plantaris).

Wie beschrieben ist eine Mitbeteiligung der Nägel häufig. Typisch hierbei ist die Zerstörung der Nagelmatrix, was Tüpfel-, Grübchennägel oder sog. Ölnägel zur Folge haben kann. Ebenso kann es zu einem massiven Befall des Nagelbettes und zeit- gleich zu einer distalen Onycholyse oder subungu- ale Onychodystrophie mit sogenannten „Krümel- nägeln“ kommen. Insbesondere zu erwähnen sind



Dr. med. Christina Kellner

Informationen

■ Dermatologisches Zentrum Bonn

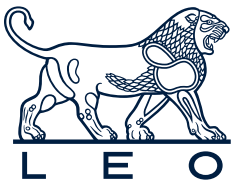
Dr. med. Christina Kellner
Prof. Dr. med. Uwe Reinhold
Friedensplatz 16, 53111 Bonn
Fon: 0228 / 227 20 9 – 200
Fax: 0228 / 227 20 9 – 116
<http://www.derma-bonn.de>

■ Deutscher Psoriasis Bund e.V.

Seewartenstraße 10
20459 Hamburg
Telefon: 040 / 223399-0
Fax: 040 / 223399-22
Internet: www.psoriasisbund.info

■ Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

www.derma.de



■ LEO Pharma GmbH

Frankfurter Str. 233 A3
D-63263 Neu-Isenburg
Telefon +49 6102 201-0
Telefax +49 6102 201-200
www.leo-pharma.de
www.QualityCare-Schuppenflechte.de
LEO Pharma hat sein umfangreiches Informationsprogramm rund um das Thema Psoriasis mit dem neuen Patientenservice QualityCareTM-Schuppenflechte erweitert.



möglicherweise auftretenden Begleiterkrankungen, welche durch autoimmunologische Entzündungsreaktion durch TH1-Zellreaktion vermittelt wird. In ca. 5-10% der Fälle entwickeln Psoriatiker nach einigen Jahren eine Psoriasis arthropathica, wobei körpereigene Entzündungszellen sowie –mediatoren die Innenhaut der Gelenke angreifen und diese langsam zerstören. Des Weiteren wurde in den vergangenen Jahren ein enger Zusammenhang zwischen arteriosklerotischen Umbauprozessen in den Endothelzellen von Gefäßen und der ablaufenden Entzündungsreaktion durch TH1-Lymphozyten diskutiert. Dies würde erklären warum gerade bei Patienten mit schweren Formen der Psoriasis ein bis zu dreimal höheres Risiko besteht, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Auch Stoffwechselerkrankungen wie das metabolische Syndrom oder Diabetes mellitus treten häufiger verbunden mit der schweren Schuppenflechte auf, wobei sich nicht nur die Frage nach den pathogenetisch ablaufenden Vorgängen, sondern auch dem möglichen therapeutischen Nutzen einer frühzeitigen begonnene und konsequent-durchgeführte entzündungshemmende Therapie stellt.

Ätiopathogenese

Die pathogenetischen Vorgänge der Psoriasis, sind derzeit noch nicht genau geklärt. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus, bei dem – immunologisch fehlgeleitet – das angeborenen und erworbenen Immunsystem des Körpers aktiviert wird. Provokationsfaktoren spielen als Auslöser einer Erstmanifestation aber auch bei einem akuten Schub eine entscheidende Rolle. Sehr häufig können Infektionen, Stress oder aber auch bestimmte Medikamente (Betablocker oder ACE-Hemmer, Lithium-Salze, Interferon, manche Antibiotika oder Chloroquin/ Hydroxychloroquin) wichtige Induktoren sein. In der Haut zeigt sich bei der Schuppenflechte u.a. eine Hyperproliferation der Keratinozyten sowie eine Entzündungsreaktion. Dies sind die beiden wichtigsten Merkmale und auch die Hauptansatzpunkte der Therapie.

Bewährte Therapien

Bis heute gilt die Schuppenflechte als nicht heilbar. Die Symptome führen zu einem enormen Leidensdruck im beruflichen aber auch im privaten Bereich. Somit kommt der Behandlung eine alles entscheidende Rolle bezüglich der Lebensqualität zu.

Die Therapie sollte auf jeden Patienten nach Schweregrad, Körperbefall und Leidensdruck abgestimmt werden. Leichte Formen, die sich durch einen kleinen Körperbefall (unter 10%) und geringer Beeinträchtigungen der Lebensqualität äußern, werden ausschließlich äußerlich behandelt. Durch topische Therapieverfahren und der richtigen Hautpflege können die meisten Hauterscheinungen gelindert und erneuten Krankheitsschüben herausgeögert werden. Bei schwereren Formen, oder wenn

eine alleinige topische Therapie nicht mehr ausreichend anspricht, wird diese zusätzlich mit einer Lichttherapie und- falls nicht ausreichend- mit einer systemischen Therapie kombiniert.

Ein erster Schritt der topischen Behandlung kann im Ablösen der Hyperkeratosen bestehen, um die Haut für weitere topische Externa sozusagen zu „befreien“. Salben oder Lösungen mit Salicyl- oder Milchsäure oder Harnstoff haben sich hierbei bewährt. Es sollte hierbei immer auf die Konzentration der angewandten Wirkstoffe geachtet werden. Insbesondere bei Salicylsäure können Vergiftungserscheinungen auftreten. Der Nutzen einer solchen „Keratolyse“ ist jedoch umstritten, da moderne Topika auch ohne vorherige Abschuppung schnell wirksam sind. Jedoch wird die Abschuppung von Patienten oft als sehr angenehm empfunden.

Bei den Topika gibt es zwei große Wirkgruppen, die Glukokortikosteroide und die Vitamin D3 Abkömmlinge.

Glukokortikosteroide sind körpereigene Substanzen und wirken vor allem entzündungshemmend. Sie zeigen eine sehr gute Wirkung und einen schnellen Wirkeintritt. Die Glukokortikoide lassen sich nach zunehmender Wirkstärke in vier Klassen (I bis IV) einteilen. Die am häufigsten am Körper eingesetzten Glukokortikoide gehören der Klasse III an, einige häufig verschriebene Wirkstoffe sind Mometason oder Betamethason. Die Klasse IV Produkte (zum Beispiel Clobetasol) werden gerne bei der Kopfhaut-Psoriasis benutzt. Eine Langzeitanwendung und die Anwendung an empfindlichen Hautbereichen (Hautfalten, Gesicht, etc.) kann nicht durchgeführt werden, da eine Hautatrophie und eine Erweiterung von Hautgefäßen möglich ist.

Vitamin D3 ist ein körpereigenes Hormon, das den Kalziumspiegel reguliert und immunsystembezogene und hauterneuernde Prozesse steuert. Sie verlangsamen das übermäßige Wachstum von Hautzellen und fördern den Reifungsprozess der Hautzellen. Der wichtigste Vertreter ist Calcipotriol, das den Kalziumhaushalt weniger stark (100-200 mal) als das natürliche Vitamin D3 beeinflusst. Calcipotriol ist gut verträglich und auch für die Langzeittherapie geeignet. Es kann auch bei Kindern ab dem 6ten Lebensjahr verwendet werden. Zu Beginn der Therapie sind gelegentlich Hautreizungen (Rötung und Brennen) möglich, die aber meist nach einigen Tagen vorübergehen. Die Anwendung im Gesicht sollte daher vermieden werden. Um eine Aufnahme in den Blutkreislauf zu vermindern, sollte weniger als ein Drittel des Körpers behandelt werden.

Bei der Lichttherapie wird die Haut über mehrere Wochen in ansteigender Dosis mit ultravioletten Licht bestrahlt. Lichttherapien stehen in Verdacht das Hautkrebsrisiko zu erhöhen. Auch kann es zu vorzeitiger Hautalterung kommen. Die Behandlung ist für Patienten mit einem gewissen Aufwand verbunden, weil sie in der Arztpraxis oder Hautklinik erfolgt. Daher wird die Fototherapie nur für eine



anfängliche Therapie einer mittelschweren oder schweren Psoriasis mit großflächigem Hautbefall empfohlen.

UVB Licht (280–320 Nanometer) dringt nur in die Oberhaut ein und hemmt die gesteigerte Neubildung von Hornzellen. In den letzteren Jahren werden zunehmend schmalere Bereiche um 311 Nanometer Wellenlänge verwendet. Man erzielt eine optimale Wirkung bei kurzen Bestrahlungszeiten, dadurch hat man ein geringeres Nebenwirkungsrisiko. Die Kombination mit einer Sole-Behandlung, also einem Salzwasserbad hat sich als sehr wirksam erwiesen.

Die **PUVA-Lichttherapie** verwendet UVA Licht (275 – 380 Nanometer) und dringt auch in tiefere Hautschichten ein. Es ist weniger energiereich als UVB und akut weniger schädlich. Bei der PUVA wird das photosensibilisierende Psoralen vor der Bestrahlung zugeführt. Häufig wird diese lokale PUVA beim Befall der Hände und Füße benutzt.

Bei mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris sollte eine **systemische Therapie** nicht ausgeschlossen werden, vor allem wenn Gelenke mitbetroffen sind. Der am meisten rezeptierte Wirkstoff ist Dimethylfumarat. Nach einer initialen Dosis wird es bei guter Verträglichkeit langsam gesteigert und an die notwendige Erhaltungsdosis angepasst, wobei immer auch Blut- und Urinproben durchgeführt werden, um eine transiente Eosino- bzw. Lymphozytopenie auszuschließen. 80–90% der Patienten zeigen ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit Fumarsäureester, wobei bei Frauen im gebärfähigem Alter, durch eine mögliche teratogene Wirkung des Medikamentes, Vorsicht geboten ist. Methotrexat und Ciclosporin sind Immunsuppressiva, welche die autoimmunologischen Entzündungsprozesse des Körpers unterdrücken. Der Folsäureantagonist MTX wird seit über 40 Jahren in der Therapie der Psoriasis eingesetzt, zeigt jedoch eine individuell sehr unterschiedliche Wirkung. Ähnlich verhält es sich mit Ciclosporin, welches die Entzündungsreaktionen des Immunsystems allgemein unterdrückt. Bei 70% der behandelten Patienten zeigt

sich eine Besserung des Ausgangs-PASI-Wertes von über 75%.

Biologika werden seit einigen Jahren in der modernen, systemischen Therapie der Psoriasis vulgaris eingesetzt. Es handelt sich hierbei entweder um gentechnisch hergestellte rekombinante Proteine oder um chimärisierte, humanisierte oder vollständig humane Antikörper. Durch diese werden Mediatoren oder Zellen des Immunsystems, welche eine Schlüsselrolle bei der Krankheitsentstehung und insbesondere der T-Zellaktivierung gehemmt.

Man unterscheidet zwei Typen aufgrund ihrer Wirkweise. Die ältere Gruppe sind die TNF-Blocker. Sie hemmen den Signalstoff Tumornekrosefaktor (TNF), der an der Steuerung der Aktivität des Immunsystems beteiligt ist. Für die Schuppenflechte, bzw. Psoriasis-Arthritis zugelassen sind Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Golimumab (nur Psoriasis-Arthritis). In jüngerer Zeit werden immer spezifischer Medikamente entwickelt, die noch gezielter in das Immunsystem eingreifen, zum Beispiel auf verschiedene Botenstoffe, sogenannte Interleukine. Ustekinumab wirkt gegen IL12 und IL23.

Fazit

Die Therapieoptionen der Psoriasis vulgaris sind vielfältig. Im Einzelfall und je nach Schweregrad aber immer neu bewertet und individualisiert an den Patienten angepasst werden müssen. Topische Behandlungsmethoden sind in leicht bis mittelschweren Fällen vorzuziehen, jedoch sollten behandelnde Ärzte auch keine Scheu vor den heute zugänglichen Systemtherapien zeigen, wenn es die Schwere der Erkrankung bedarf.

Zwei Standards in einer Fixkombination

Zusätzlich zur Behandlung mit nur einer Substanz kann durch Kombination verschiedener Wirkstoffe in vielen Fällen eine bessere und schnellere Wirksamkeit und eine Minderung der Nebenwirkungen erreicht werden. Meist kommt eine fixe Kombinationen von Calcipotriol (Vitamin D3) und Betamethason (Glukokortikoid) zum Einsatz, was nicht nur für den Arzt, sondern auch für den Patienten eine leichtere Anwendung mit sich bringt. Die Wirkungen ergänzen sich, da sowohl die gesteigerte Zellvermehrung als auch das überaktive Immunsystem gebremst wird. Auch die Nebenwirkungen werden gegenseitig vermindert. Hautreizungen werden durch das Glukokortikoid abgeschwächt und das Vitamin D wirkt der hautverdünnenden Eigenschaft entgegen. Durch die kombinierte Behandlung kann eine geringere Steroidmenge eingesetzt werden. Dadurch ist eine Langzeitanwendung z.B. mit einem Wochenendschema in einer Erhaltungsdosis gut möglich. Die Gel-formulierung der fixen Kombination wird häufig empfohlen, da sie sehr schnell einzieht. Für eine präzise Anwendung und exakte Dosierung steht sie jetzt auch als Applikator zur Verfügung.

Starker Service



bei Parkinson und RLS.



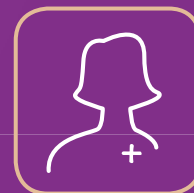
Legapatch[®]

Ihre Vorteile auf einen Blick:

- ◆ Kostenloses Therapiebegleitprogramm
- ◆ Schulung zur Pflasterapplikation
- ◆ Umfangreiche Informationsmaterialien
- ◆ Qualifizierte Legapatch[®]-Schwestern und -Betreuer

Einfach gut betreut – bei Parkinson und RLS.

**Legapatch[®]-
Serviceteam**



0800-70 70 706
(Mo.–Fr. 8–18 Uhr, kostenfrei)