

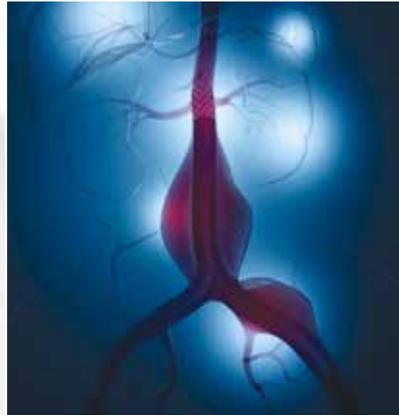
# Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin



4. Ausgabe 2017  
3,50 Euro

Prof. Dr. Dr. med. Walter  
A. Wohlgemuth



## Gefäßanomalien – eine interdisziplinäre Herausforderung



### ■ Kardiologie

| Linksherzinsuffizienz /AFR-Device  
| Biologischer Aortenklappenersatz



### ■ Intensivmedizin

| Systemische Mykosen –  
tödliche Pilzinfektionen  
| Temperaturmanagement



### ■ Neurologie

| Morbus Parkinson und Depressionen  
| Neuronale Autoantikörper

- 03 ■ **Systemische Mykosen – folgenschwere Infektionen**  
Prof. Dr. med. Markus Ruhnke
- 06 ■ **Störungen von Emotion und Wohlbefinden bei der Parkinson-Erkrankung**  
Prof. Dr. med. Dirk Voitalla
- 09 ■ **Die Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.**  
Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth  
Prof. Dr. med. Maliha Sadick  
Dr. med. Lutz Meyer
- 11 ■ **Interview mit Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth, erster Vorsitzender der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.**
- 13 ■ **Langzeitbehandlung des diabetischen Makulaödems**  
PD Dr. med. Ramin Khoramnia, F.E.B.O.  
Prof. Dr. med. Gerd Auffarth, F.E.B.O.
- 16 ■ **Moderne Diagnostik und Therapie-Strategien bei Speichelsteinen**  
Prof. Dr. med. Michael Koch  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Iro
- 18 ■ **Psychologische Unterstützung bei chronischen Erkrankungen am Beispiel der Hämophilie**  
Dr. med. Georg Goldmann  
Dipl. Psychologin Elisabeth Schleithoff
- 21 ■ **Biologischer Aortenklappenersatz**  
Prof. Dr. med. Matthias Siepe
- 24 ■ **Autoimmun-Enzephalitis**  
PD Dr. med. Harald Prüß
- 27 ■ **Neurologische Intensivmedizin – Akutversorgung**  
Prof. Dr. med. Andreas Meisel
- 30 ■ **Multiple Sklerose (MS) und immunologische Diagnostik**  
Dr. med. Sebastian Pfeiffer
- 33 ■ **Eine neuartige Behandlungsform bei Linksherzinsuffizienz**  
Frau Dr. med. Roxana Riley  
Prof. Dr. med. Nikolaus Haas  
PD Dr. med. I. Schulze-Neick
- 36 ■ **Antipsychotische Therapie am Beispiel der Schizophrenie**  
Univ. Prof. Dr. med. Peter Falkai



## Liebe Leser,

Gefäßanomalien stellen grundsätzlich eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Diese seltene, häufig angeborene Fehlbildung unterschiedlicher Gefäße bedarf eines spezialisierten Fachmediziners in Differentialdiagnostik und Therapie. Die Symptomatik präsentiert sich vielfältig und bietet ein breites Spektrum an Erscheinungsbildern. Gefäßmalformationen werden oftmals nicht erkannt, fehl- oder gar nicht diagnostiziert.

Die Beurteilung und Behandlung betroffener Patienten sollte ausschließlich in zertifizierten Zentren erfolgen. Wünschenswert wäre eine Interaktion und Kooperation von verschiedenen Experten und Fachgruppen sowie konsequenter klinischer und wissenschaftlicher Austausch.

Um dieses zu gewährleisten, gründete Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth im Januar 2017 die „Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefA)“ mit dem erklärten Ziel, fachkompetent aufzuklären und zu informieren. Eine Datenbank und letztendlich eine internationale Internetplattform werden im Sinne der Aufklärung und Weiterbildung bzw. Weiterverbreitung von Fachwissen anvisiert. Der interventionelle Radiologe, der viel Zeit und Energie in dieses patientengerechte und gemeinnützige Projekt investiert hat, verdient Respekt für sein ehrenamtliches Engagement. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit wäre auch in vielen anderen Bereichen der Medizin dringend erforderlich. Es bleibt zu hoffen und zu wünschen, dass dieses besondere Projekt auch in weiteren Fachdisziplinen Nachahmer finden wird.

B. Reckendorf  
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben alkoholfrei und klimaneutral drucken. Unsere Druckverfahren halten qualitätsgeprüfte Standards ein. Durch die Kombination von neuester Technik und ökologischen Materialien sowie dem Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druckergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.  
[www.bonifatius.de](http://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](http://www.forum-sanitas.com)  
[info@forum-sanitas.com](mailto:info@forum-sanitas.com)

**Redaktionelle Leitung**  
Birgit Reckendorf

**Redaktionelle Mitarbeit**  
Prof. Dr. med. G. Auffarth, Prof. Dr. med. P. Falkai  
Dr. med. G. Goldmann, Prof. Dr. med. N. Haas  
PD Dr. med. Khoramnia, Prof. Dr. med. M. Koch  
Prof. Dr. med. A. Meisel, Dr. med. L. Meyer  
PD Dr. med. H. Prüß, Dr. med. S. Pfeiffer  
Dr. med. R. Riley, Prof. Dr. med. M. Ruhnke  
Prof. Dr. med. M. Sadick, Prof. Dr. med. M. Siepe  
Diplom-Psych. E. Schleithoff  
PD DR. med. I. Schulze-Neick  
Prof. Dr. Dr. med. W. Wohlgemuth  
Prof. Dr. med. D. Voitalla

**Layout**  
Bonifatius GmbH, Druck|Buch|Verlag, Paderborn  
Elke Brosch, Michael Meermeyer|prepress  
[forum-sanitas@bonifatius.de](mailto:forum-sanitas@bonifatius.de)

**Bildredaktion|Bildbearbeitung**  
Elke Brosch, Michael Meermeyer

**Webdesign**  
Heiko Garzosch

**Webmaster|Internetservice**  
Heiko Garzosch, [h.garzosch@forum-sanitas.com](mailto: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 Genehmigung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig. Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar. Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bildmaterial wird keine Haftung übernommen

**Titelbild**  
© Zentrale Fotostelle  
Universitätsklinikum Halle (Saale)

# Systemische Mykosen – folgenschwere Infektionen

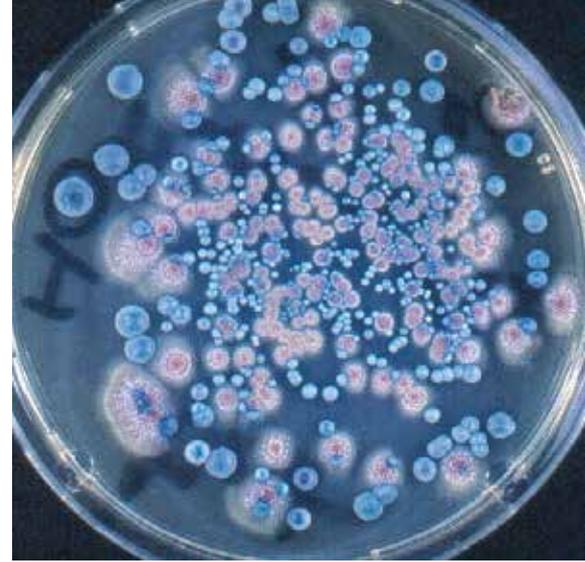


Abbildung: Pilzkultur mit *Candida*-Arten  
(blau = *Candida albicans*,  
rosa = *Candida tropicalis*)

Weltweit wird in den letzten 30 Jahren eine Zunahme von Pilzinfektionen beobachtet. Von grundsätzlicher Bedeutung für die Klinik sind zwei Arten von systemischen Mykosen, die leider trotz antimykotischer Therapie häufig tödlich verlaufen. Dies sind zum einen die Mykosen durch Sprosspilze (z.B. Candidose durch *Candida*-Arten oder die Cryptokokkose durch *Cryptococcus*-Arten) und zum anderen die Mykosen durch Schimmelpilze (z.B. die Aspergillose durch *Aspergillus*-Arten oder die Mucormykosen). Mit den neuen Antimykotika konnte eine deutliche Verbesserung der Antimykotikatherapie systemischer Mykosen (Candidosen, Aspergillosen) erreicht werden.

Nationale und internationale Initiativen versuchen, die Öffentlichkeit auf diese häufig tödlich verlaufenden Erkrankungen aufmerksam zu machen und bieten eine Plattform für Spendentätigkeit (z.B. Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft oder der „Global Action Fund for Fungal Infections“).

## Systemische Mykosen

Weltweit, insbesondere in den Industrienationen, wird in den letzten 30 Jahren eine Zunahme von oberflächlichen und systemischen Pilzinfektionen beobachtet. Aus den USA liegen Angaben vor, dass jedes Jahr bis zu 2 Millionen Personen an einer nosokomialen Infektion erkranken. Hiervon erkranken ca. 250.000 Patienten an einer Sepsis und von diesen Fällen sind 10 % der (nachgewiesenen) Infektionen durch *Candida*-Arten und andere humanpathogene Pilze verursacht. Grundsätzlich muss man hier von der Spitze des Eisbergs ausgehen, weil der definitive Nachweis einer systemischen Mykose nur bei ca. 50 % (-75 %) der Fälle gelingt.

Die Zunahme von systemischen Pilzinfektionen wurde sowohl in chirurgischen als auch nicht-chirurgischen Fächern beobachtet. Am stärksten wird jedoch eine Zunahme von systemischen Pilzinfektionen auf Intensivstationen beobachtet. Hier stehen vor allem chirurgische Intensivstationen im Vordergrund. In der Statistik der Todesursachen verursacht durch Infektionskrankheiten lagen die systemischen Mykosen in den USA jetzt auf dem 7. Platz – noch vor der Tuberkulose. Es fällt auch ein Trend zur Abnahme / Stabilisierung systemischer *Candida* – Infektionen auf und eine Zunahme von systemischen Aspergillosen und anderer Schimmelpilzinfektionen. Ganz im Unterschied zu den Industrienationen stellen in Entwicklungsländern, insbesondere in afrikanischen Ländern südlich der Sahara sowie in Südostasien, die HIV-assoziierten Myko-

sen ein erhebliches Problem dar. Hier haben insbesondere die zerebralen Kryptokokkosen (Meningo-Enzephalitis = Hirnhautentzündung) dramatisch zugenommen, da es in diesen Ländern vor allem an einer funktionierenden Gesundheitsinfrastruktur und den (teuren) Antimykotika fehlt. Ein Großteil der in ländlichen Gebieten Afrikas erkrankten Patienten stirbt an der Kryptokokkose, weil es keine Medikamente in diesen Regionen gibt. Neben Patienten auf (vor allem operativen) Intensivstationen, sind Patienten nach Organtransplantation, unter langdauernder immunsuppressiver Therapie (zum Beispiel Autoimmunerkrankungen; hier vor allem Cortison), Patienten mit Multiorganversagen oder auch unreifere neugeborene Kinder stark gefährdet, an einer systemischen Mykose zu erkranken.

## Risikogruppen

Die Prädisposition für eine Organmykose kann bedingt sein durch Alter, eine chirurgische Intervention, durch eine erworbene Krankheit, wie etwa Leukämie und AIDS oder eine andere Art der Immunsuppression. Da Indikationen für z.B. Corticosteroiden, Zytostatika, Cyclosporin, Mycophenolat und Biologicals (also monoklonale Antikörper gegen TNF oder andere Komponenten des Abwehrsystems), die zur Therapie nach Organtransplantation, bei rheumatischen Krankheiten, bei Psoriasis und bei selteneren Krankheiten, wie etwa Morbus Wegener, neu hinzugekommenen sind, steigt die Zahl der Patienten, die für Pilze empfänglich sind. Folglich rechnen Experten mit einer Zunahme von schweren Pilzinfektionen bei diesen abwehrgeschwächten Patienten. Die Konsequenzen einer Infektion mit Pilzen sind beträchtlich, da die Pilze im Prinzip jedes Organ befallen und sich dort vermehren können, wenn keine Gegenwehr stattfindet. Die Lungenentzündung durch *A. fumigatus* und die hepato-lienale Candidose sind bekannte und ge-



Prof. Dr. med. Markus Ruhnke



fürchtete Erkrankungen. Als Erreger von Sepsis stehen Pilze weltweit und in Deutschland an 4. Stelle.

Seit Untersuchungen in den '60er Jahren gelten der Schweregrad und die Dauer der Granulozytopenie als wichtigster Risikofaktor an einer systemischen Mykose zu erkranken, weshalb vor allem Patienten in der Hämatologie / Onkologie (insbesondere akute Leukämien und nach allogener Stammzelltransplantation) als ganz

besonders gefährdet gelten. Nicht alle Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen haben das gleiche Risiko, an einer systemischen Pilzinfektion zu erkranken. Das Risiko der Erkrankung korreliert eng mit der Schwere und Dauer der Granulozytopenie. Intensive Chemotherapien, ev. noch kombiniert mit einer Strahlentherapie (z.B. Ganzkörper-Bestrahlung) mit erheblicher Schleimhauttoxizität, erhöhen wiederum das Infektionsrisiko.

### Risikofaktoren

Das Risiko für immunsupprimierte Patienten, an einer systemischen Pilzinfektion zu erkranken, wird durch das Zusammentreffen von zwei wesentlichen Einflussgrößen bestimmt:

#### 1) Umweltbezogene Faktoren

Hierbei ist eine Exposition gegenüber Schimmelpilzen (z. B. Aspergillus- oder Mucor-Sporen) in der Luft insbesondere bei Bautätigkeit, durch Pflanzen und durch Nahrungsmittel (z.B. Nüsse, abgepacktes Brot, Salat, Obst, Gewürze wie Pfeffer) zu bedenken. Ein abgeschwächter Patient soll seinen Abfall auch nicht selbst in die Mülltonne entsorgen, da die Gefahr der Einatmung von Schimmelpilzsporen sehr hoch ist! Eine Exposition gegenüber Hefepilzen (vor allem Candida-Arten) erfolgt dagegen entweder exogen durch direkte (nosokomiale) Übertragung von Krankenhaus-Personal, sowie über Nahrungsmittel (z. B. Saftgetränke) oder endogen aus dem Darm, der kolonisiert ist (s. patientenbezogene Faktoren). Als Konsequenz hieraus heißt es, dass die entsprechenden betroffenen Patienten sich gegen die Übertragung über die Luft und Nahrungsmittel schützen müssen.

#### 2) Patientenbezogene Faktoren

Hierbei handelt es sich um ein multifaktorielles Problem, da oft mehrere Risikofaktoren zusammenkommen. Systemische Hefepilzinfektionen, insbesondere Candida-Infektionen entstehen überwiegend als endogene Infektion bei bestehender Kolonisation von Haut bzw. Schleimhäuten. Eintrittspforten sind Oropharynx bzw. der Gastrointes-

tinaltrakt. Alternativ können Erkrankungen durch eine exogene Infektion z. B. über zentralvenöse Katheter auftreten, die sowohl primär von außen als auch sekundär über den Blutstrom kolonisiert sein können. Hingegen entstehen systemische Fadenpilzinfektionen, insbesondere Aspergillus-Infektionen, als exogene Infektion durch Inhalationen von Schimmelpilzsporen über die Atemwege. Eine endogene Reaktivierung nach Erkrankung an einer Aspergillose kommt im Prinzip nur bei erneuter starker Immunsuppression zum Tragen.

Eine wichtige Strategie muss darin bestehen, das Erkrankungsrisiko für das jeweilige Risikokollektiv zum einen zu kennen, und zum anderen frühzeitig bei unklarer Beschwerdesymptomatik das Vorliegen einer Pilzinfektion differentialdiagnostisch zu erwägen und in die Diagnostik und das therapeutische Vorgehen als auch prophylaktische Strategien einzubeziehen. Da systemische Mykosen im Vergleich zu bakteriellen Infektionen aber weniger häufig vorkommen, geschieht dies oft zu selten. Beispielsweise kann eine Besiedelung der Haut und Schleimhäute mit Candida Arten bei gesunden Personen häufig nachgewiesen werden und hat somit erst einmal keinen Krankheitswert bzw. stellt keine behandlungsbedürftige Mykose dar. Wenn allerdings eine Kolonisierung mit Candida Arten an mehreren Körperstellen bei hospitalisierten und abwehrgeschwächten Patienten nachgewiesen wird, gilt dies als ein wichtiger Risikofaktor, der für eine invasive Mykose disponiert. Nur in Verbindung von mikrobiologischem Erregernachweis und entsprechenden Krankheitszeichen (Nachweis von Candida in Biopsieproben und einer Kultur) gilt die Mykose als bewiesen und muss dann aber immer eine Behandlung nach sich ziehen.

### Sepsis durch Pilze

Die Symptome sind nicht viel anders als bei einer Sepsis durch Bakterien. Da diese Infektion als Komplikation vor allem bei bereits Schwerkranken auftritt, ist die Sterblichkeit durch eine Pilzsepsis (Fungämie) sehr hoch. Die Symptome sind unspezifisch und in aller Regel begleitet von Fieber, Blutdruckabfall, Tachykardie und Luftnot. Am häufigsten ist immer noch *C. albicans* als Erreger zu finden; aber sogen. Non-*albicans*-Stämme (*Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* u.a.) sind zunehmend beteiligt. Speziell *C. parapsilosis* hat einen Vorteil, weil dieser Pilz gut auf zentralen Venenkathetern wächst, vor allem bei hospitalisierten Kleinkindern vorkommt und bei Erwachsenen sogar infolge einer (für den Patienten wichtigen) parenteralen Ernährungsbehandlung auftreten kann. Möglicherweise stammen diese Pilze auch von den Händen des Krankenhauspersonals, wenn keine strikte Hygiene eingehalten wird. Nach der Sepsis / Fungämie können leider noch weitere Komplikationen folgen wie Erblindung durch Augenbefall (Endophthalmitis) oder Herzklappeninfektion (Endokarditis) oder Knochenentzündung (Osteomyelitis, Arthritis). Bei Klein-



Abbildung: großer Hirnabszess (zerebrale Aspergillose) linksseitig

kindern oder stark untergewichtigen Neugeborenen droht eine Hirnhautentzündung (Meningitis). Wenn der betroffene Patient keine ausreichenden Abwehrzellen (Granulozyten) hat, ist dies nicht selten ein Todesurteil. Hier ist die Früherkennung und rasche Behandlung der Pilzsepsis mit modernen Antimykotika entscheidend und lebensrettend.

## Lungenentzündung durch Pilze

Die Lungenentzündung (Pneumonie) ist die häufigste tödlich verlaufende Infektion bei immunsupprimierten Patienten. Unter den infektiösen Ursachen haben humanpathogene Pilze nach den bakteriellen Erregern die wichtigste Bedeutung. Eine Vielzahl von opportunistischen Pilzinfektionen sind beschrieben worden. Die häufigsten Erreger sind bei granulozytopenischen Patienten die Schimmelpilzinfektionen (auch Fadenpilze genannt), insbesondere die invasiven pulmonalen Aspergillosen und Mucormykosen. Bei Patienten mit HIV-Infektion und anderen Patienten mit überwiegend zellulärem Immundefekt steht dagegen die Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PcP) im Vordergrund. Neben der klinisch-radiologischen Präsentation ist die Unterscheidung des zugrunde liegenden Immundefektes ganz entscheidend, um frühzeitig erkennen zu können, welche Pilzinfektion am ehesten in Betracht kommt. In einer der größten epidemiologischen Studien zu Pilzpneumonien werden als wichtigste Erreger *Aspergillus* spp. (57%), *Cryptococcus* spp. (21%) und *Candida* spp. (14%) genannt. Die regionalen Unterschiede spielen hier eine wichtige Rolle.

Die Sterblichkeit durch pulmonale Pilzinfektionen ist sehr hoch, deutlich höher als bei bakteriellen Krankheitserregern (über 50%). Insbesondere eine beidseitige Pneumonie und die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit erhöhen signifikant das Risiko, an der Pilz-Pneumonie zu versterben.

## Therapie von systemischen Mykosen

Eine systemische Pilzinfektion muss sehr rasch intravenös und in ausreichend hoher Dosierung im Krankenhaus behandelt werden. Als systemisch wirksame Antimykotika stehen aus der Arzneimittelgruppe der Azole Fluconazol (Diflucan®), Itracozazol (Sempera®), Voriconazol (Vfend®), Posaconazol (Noxafil®) und Isavuconazol (Cresemba®) zur Verfügung. Aus der Arzneimittelgruppe der Echinocandine sind Anidulafungin (Ecalta®), Caspofungin (Cancidas®) oder Micafungin (Mycamine®) in Deutschland zugelassen. Als dritte Medikamentengruppe unterscheidet man die Polyene, zu denen Amphotericin B, entweder unverkapselt oder in einer Lipidschicht verkapselt, sogenanntes liposomales Amphotericin B (Ambisome®) gehört.

Das „normale“ klassische Amphotericin B ist eines der ältesten antimykotischen Medikamente überhaupt, wird aber wegen der starken und häufigen Nebenwirkungen (zum Beispiel Nierenversa-

gen, hohes Fieber oder Schüttelfrost, Elektrolytstörungen) immer weniger eingesetzt und gilt nur noch als Reservemedikament.

Bei nachgewiesener systemischer *Candida*-Infektion sind entweder Fluconazol oder ein Echinocandin (Anidulafungin, Caspofungin oder Micafungin) die Antimykotika der 1. Wahl. Fluconazol sollte nicht bei Infektionen mit Erregern wie *Candida glabrata* oder *Candida krusei* eingesetzt werden, da hier kaum oder keine Wirksamkeit besteht. Da der Erreger allerdings nicht sofort bekannt ist (die Kultur und Identifizierung dauert bis zu einer Woche!), ist es deshalb am sinnvollsten die Behandlung mit einer breitwirksamen Therapie zu beginnen, wie mit Echinocandin. Dies ist inzwischen in vielen Kliniken gängige Praxis.

Allerdings können diese Medikamente nur intravenös verabreicht werden und sind auch deutlich teurer als beispielsweise Fluconazol, so dass der Einsatz gut überlegt sein muss. Wenn der Einsatz von Echinocandinen nicht möglich ist, kann alternativ liposomales Amphotericin B oder Voriconazol gegeben werden. Die Behandlung dauert mindestens 14 Tage und darf erst beendet werden, wenn alle Infektionszeichen verschwunden sind und die Kulturen negativ geworden sind.

Auch bei einer invasiven Aspergillose muss eine rechtzeitige Einleitung der medikamentösen Therapie bereits bei den ersten Anzeichen erfolgen. Hier gelten Isavuconazol und Voriconazol als die erste Wahl und man kann heutzutage mit einer Ansprechrate von 50–60 % rechnen, wo dies früher mit Amphotericin B. nur in circa 30 % der Behandlungen gelang. Bei einer akuten invasiven Aspergillose sollte das Antimykotikum zunächst mindestens 7–14 Tage intravenös gegeben werden, bevor dann auf Tabletten gewechselt werden kann.

Insgesamt muss die Therapie lang genug sein, um ein komplettes Ansprechen zu gewährleisten und muss sich nach dem Abklingen der (radiologischen) Zeichen und Symptome der Mykose richten. Hierzu sind regelmäßige Röntgen-Untersuchungen mit der Computertomographie notwendig, weil die Laborwerte nur unzureichend den Erfolg der Behandlung widerspiegeln.

Durch die neuen Antimykotika wie die Echinocandine und neuen Azole (wie z.B. Isavuconazole) ist die Behandlung von schweren invasiven Pilzinfektionen einfacher und auch deutlich effizienter geworden, so dass wir inzwischen bei zahlreichen Patienten aus der einst tödlichen Infektion eine behandelbare Krankheit gemacht haben. Schwierig bleibt die rechtzeitige Erkennung und Diagnose der schweren, systemischen Mykosen, da es insgesamt zu wenige Spezialisten gibt, die sich mit diesen Erkrankungen auskennen.

Eine weltweite Initiative (GAFFI), an der der Autor dieses Artikels stellvertretend für Deutschland beteiligt ist, versucht hier Abhilfe zu schaffen. GAFFI steht für „Global Action Fund for Fungal Infections“ und möchte über Spenden und politische Initiativen die Situation insbesondere in den Entwicklungsländern verbessern (<http://www.gaffi.org/>).



## Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus Ruhnke  
Paracelsus-Kliniken Osnabrück  
Chefarzt u. leitender Arzt  
MVZ Hämatologie & Onkologie  
Am Natruper Holz 69  
49076 Osnabrück  
Telefon: +49 541 966-0 Zentrale  
[www.paracelsus-kliniken.de](http://www.paracelsus-kliniken.de)  
[www.dmykg.de](http://www.dmykg.de)  
[www.gaffi.org](http://www.gaffi.org)



# Störungen von Emotion und Wohlbefinden bei der Parkinson-Erkrankung

Während in den Augen der meisten Menschen die Parkinson-Erkrankung als eine Erkrankung der eingeschränkten Beweglichkeit wahrgenommen wird, spielen für die Betroffenen und ihre Angehörigen die nicht-motorischen Symptome eine gleichwertige, manchmal sogar größere Rolle. Viele wissenschaftliche Studien, die die Bedeutung dieser Symptome für das Wohlbefinden der Patienten untersuchten, zeigten, dass die nicht-motorischen Symptome und darunter auch die psychischen Begleitsymptome erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität von Parkinson-Patienten haben.

Das Spektrum der nicht-motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung ist groß, es reicht von den Störungen des Magen-Darm-Traktes über die spezifischen Schmerzen beim Parkinson-Syndrom bis hin zu den psychischen Auswirkungen der Erkrankung, die in diesem Beitrag schwerpunktmäßig thematisiert werden sollen.

Psychische Symptome wie Depressionen, Apathie, Halluzinationen und Ängste sind in der Gesellschaft tabuisierte Themen. Viele Betroffene überspielen aus diesem Grund ihre Beschwerden; und auch die Angehörigen und Bekannten haben Schwierigkeiten offen über die psychische Begleitsymptomatik zu sprechen.

Die Mehrheit der Parkinson-Patienten leidet im Verlauf der Erkrankung zu irgendeinem Zeitpunkt an derartigen Symptomen. Oft stehen sie am Beginn der Erkrankung oder gehen dieser sogar um Jahre voraus. Von den Angehörigen wird diese Veränderung meist eher wahrgenommen als von den Betroffenen selbst. Die Ursache psychischer Störungen liegt in einer Veränderung der Nervenbotenstoffe im Gehirn von Parkinson-Patienten, wobei hier nicht nur der Botenstoff Dopamin eine Rolle spielt, sondern ebenso andere Botenstoffe wie Serotonin und Noradrenalin, denen in diesem Zusammenhang eine große Bedeutung zugesprochen wird.

Zum Zeitpunkt des Auftretens motorischer Symptome (wie Zittern oder Steifigkeit) sind bereits 70% der dopaminergen Neurone untergegangen und wir müssen davon ausgehen, dass dies in ähnlicher Weise auch für die anderen Nervenzellen gilt, die für den Stoffwechsel mit den Botenstoffen Serotonin und Noradrenalin verantwortlich sind. Psychische Veränderungen sind gerade zu Beginn also nicht Ausdruck der Auseinandersetzung mit

den Symptomen der Erkrankung, sondern die Folge eines Mangels an bestimmten Neurotransmittern, wie diese Botenstoffe auch genannt werden. Deshalb können die Betroffenen durch eine willentliche Anstrengung diese Symptome auch nicht überwinden. Viel sinnvoller ist es, den Mangel zu beheben, dazu später mehr.

## ***Depressionen und Apathie als häufige psychische Begleitsymptome der Parkinson-Erkrankung***

Veränderungen der Stimmung müssen nicht unbedingt mit einer Niedergeschlagenheit einhergehen. Bereits die eingeschränkte Schwingungsfähigkeit der eigenen Stimmung, das fehlende Empfinden für Freude und ein zunehmender Interessensverlust können Ausdruck einer depressiven Verstimmung sein. Depressionen können sich auch in Störungen vegetativer Funktionen, z.B. des Appetits, des Schlafs oder der Libido äußern. Auch das Gefühl einer Energielosigkeit kann dominieren und das Aktivitätsniveau im privaten wie beruflichen Umfeld massiv beeinträchtigen. Wie bei allen Erkrankungen der Psyche sind neben den Patienten auch die unmittelbaren Angehörigen betroffen.

Nicht immer ist es einfach die Symptome einer Depression zu erkennen, da die motorischen Einschränkungen der Parkinson-Erkrankung, die Verlangsamung der Beweglichkeit und des Denkens, aber auch die Schlafstörungen häufige Begleitsymptome sind, die nicht unbedingt Ausdruck einer depressiven Störung sein müssen.

Depressionen treten bei 30-40% der Patienten im Verlauf der Erkrankung auf. Sie dürfen nicht mit der Apathie verwechselt werden, die bei bis zu 60%



Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

der Patienten unabhängig von einer depressiven Verstimmung beobachtet wird.

Depressionen werden von der Apathie durch die Beteiligung des emotionalen Befindens abgegrenzt: Der depressive Patient empfindet sein Leben als hoffnungs- und perspektivlos, die Stimmung ist von einer Traurigkeit gekennzeichnet, die wir in dieser Form bei der Apathie nicht beobachten. Gleichwohl kann die Apathie ein Symptom der Depression sein, bei der die Patienten antriebslos und interessenlos erscheinen, unter diesem Verlust aber nicht in allen Fällen leiden. Meist ist es das direkte soziale Umfeld, das von den Veränderungen unmittelbar betroffen ist. Das Interesse am Erkunden von Neuem läßt bei der Apathie nach, die Betroffenen erkundigen sich nicht mehr nach dem Befinden ihrer Angehörigen, was von diesen wiederum negativ wahrgenommen wird und die Beziehung zu den Parkinson-Patienten nachhaltig verändert. Sozialer Rückzug ist häufig die Folge.

Die Unterschiede zwischen Depression und Apathie haben wir in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Undefinierbare Ängste werden ebenfalls von vielen Patienten als belastendes Begleitsymptom beschrieben; nach wissenschaftlichen Studien leiden bis zu 40% der Patienten darunter, häufig auch schon vor Beginn der motorischen Symptome der Erkrankung. Die häufigste Form der Angststörung ist die Panikstörung, bei der die Betroffenen in unangemessener Weise auf Ereignisse reagieren.

Die Angststörung zeigt sich häufig in Form einer diffusen Angst, daß heißt, es erschließt sich kein Grund für die Veränderung der Stimmung oder die innere Erregung. Auch der Einfluß von Medikamenten muß an dieser Stelle erwähnt werden, sowohl Levodopa, aber auch verschiedene Dopaminagonisten können zum Auftreten von Angststörungen beitragen.

Diese Angststörung beeinflusst das Verhalten des Betroffenen jedoch signifikant und ist einer der Gründe für Veränderungen bisher bestehender Lebensgewohnheiten. Meist führt sie zu einem sozialen Rückzug.

Die Relevanz psychischer Störungen wurde in den letzten Jahren vielfach beschrieben. Bisher fehlen jedoch sorgfältige Studien zur Behandlung dieser Symptome. Wie bereits erwähnt, sind diese Störungen wahrscheinlich nicht die Folge des Untergangs dopaminergener Zellen und können daher auch nicht durch die dopaminerge Medikation, den essentiellen Baustein jeder Parkinson-Therapie, gebessert werden.

### **Psychische Störungen als Reaktion auf die Symptome der Erkrankung**

Die Befindlichkeit der Parkinson-Patienten und ihre jeweilige individuelle Stimmung kann jedoch auch durch die Symptome der Erkrankung beeinflusst werden. Einen erheblichen Einfluß haben in diesem Zusammenhang belastende Schmerzen, die sich bei bis zu 85% der Patienten finden lassen und ihrerseits Stimmung und Lebensqualität maßgeb-

lich beeinflussen. Die Ursachen der Schmerzen sind sehr variabel. Neben den Schmerzen, die durch Veränderungen der Rückenmuskulatur und auch der Knochen in fortgeschrittenen Stadien hervorgerufen werden, leiden viele Patienten unter Schmerzen, ohne dass sich ein organisches Korrelat für diese Schmerzen identifizieren läßt.

Treten psychische Symptome in Verbindung mit Störungen der Beweglichkeit im Sinne von "off-Symptomen" auf, so ist das Ziel jeder Therapie die Behandlung der Unbeweglichkeitsphasen. Einige nicht-motorische Störungen fluktuieren in Korrelation mit der Beweglichkeit und zeigen dementsprechend eine Abhängigkeit von den Parkinson-Medikamenten. Besonders häufig beobachten wir dies bei den psychischen Symptomen, unter denen die Angst wiederum die größte Rolle spielt. In Steifigkeitsphasen, den sogenannten „off-Phasen“, verspüren die Patienten eine Angst, die möglicherweise mit der Unfähigkeit zu tun hat, sich frei und eigenständig zu bewegen. Bei einigen Patienten verselbständigt sich diese Angst und ist dann gelegentlich das einzige fluktuierende Symptom. Besonders die Therapie mit L-Dopa führt zu solchen Schwankungen mit einem starken Einfluß auf die psychischen Fluktuationen.

#### **Diagnostische Kriterien einer Depression**

- A. Depressive Symptome bestehen mindestens für die Dauer von 2 Wochen und beinhalten mindestens 5 der nachgenannten Symptome
- Depressive Verstimmung fast den ganzen Tag
  - Interesse oder Freude an Aktivitäten deutlich vermindert
  - Appetitstörung oder Gewichtsveränderung
  - Schlafstörung
  - Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
  - Müdigkeit oder Energieverlust
  - Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle
  - Konzentrations- oder Denkstörungen
  - Suizidalität
- B. Klinisch bedeutsames Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.

#### **Diagnostische Dimensionen der Apathie**

- (1) Intellektuelle Veränderungen (Mangel an Interesse, Neugier, Motivation, Sozialkontakte), Veränderungen der zu erwartenden Neugier hinsichtlich Veränderungen im täglichen Leben (z. B. politische Nachrichten)
- (2) Eigenwahrnehmung (Diskrepanz zwischen der Wahrnehmung der Eigeninitiative durch den Betroffenen und der Beurteilung durch Dritte)
- (3) Emotion (Mangel an emotionaler Reaktion/Freude, Trauer), Mangelhafte Sorge und Mitreaktion
- (4) Handlungsinitiative (Initiativmangel, Niedrige Produktivität im täglichen Handeln)

*Tabelle 1*



## Pressemitteilung

Das fortgeschrittene Stadium der Parkinson-Krankheit geht meist mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten einher. Neben den motorischen Kardinalsymptomen spielen hierbei auch nicht-motorische Beschwerden wie Beeinträchtigungen des emotionalen Wohlbefindens und Depressionen eine maßgebliche Rolle. Die Gabe von Safinamid (Xadago®) als Add-on zu Levodopa führt nicht nur zu einer Besserung der Motorik, sondern beeinflusst auch diese nicht-motorische Symptomatik positiv, wie Experten bei einem Symposium im Rahmen des 89. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie feststellten. Safinamid ist ein neuer Wirkstoff mit einem einzigartigen Wirkmechanismus, der zugleich dopaminerge und nicht-dopaminerge Systeme beeinflusst. Einerseits sorgt der Wirkstoff für eine selektive und reversible Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B) und verlängert somit die dopaminerge Wirkung, andererseits kommt es durch die Blockade der spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanäle zu einer Hemmung der Glutamatausschüttung.

### Die Therapie psychischer Störungen bei der Parkinson-Erkrankung

Bereits eingangs wurde darauf hingewiesen, dass einer Vielzahl psychischer Symptome Veränderungen in den Neurotransmittern im Gehirn zugrunde liegen und dass es sich dabei insbesondere um die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin handelt. Dementsprechend versucht man therapeutisch diese Transmittersysteme zu beeinflussen und den Mangel auszugleichen. Leider existieren bisher keine überzeugenden Studien, die den Nutzen bestimmter Medikamente gezeigt haben. Apathie, die Interessen- und Antriebslosigkeit, ist nicht unbedingt Symptom einer Depression, sondern tritt beim Parkinson-Syndrom als eigenständiges Symptom auf. Gleichzeitig beinhaltet die klassische Depression, die sich durch eine Störung des emotionalen Wohlbefindens auszeichnet, also durch Traurigkeit und ein Stimmungstief, ebenfalls Symptome einer Apathie, also Antriebs- und Interessenlosigkeit.

Während die Depression mit den o.g. Neurotransmittern Serotonin und Noradrenalin in Verbindung steht, wird die Apathie der gestörten Funktion der Stammganglien zugerechnet, jenem Hirnteil, der auch für die motorischen Symptome verantwortlich ist. In diesem System spielt Dopamin eine große Rolle und es kann nur darüber spekuliert werden, ob die Apathie im Gegensatz zur Depression ebenfalls durch eine Störung des dopaminergen System bedingt ist. Dies würde erklären, weshalb die Medikamentenstudien, die in der Vergangenheit nicht ausreichend zwischen Depression und Apathie differenziert haben, keinen signifikanten Effekt der klassischen Antidepressiva auf die Stimmungsveränderung beim Parkinson-Syndrom gezeigt haben.

Die Behandlung nicht-motorischer Symptome durch die richtige Auswahl der Parkinson-Medikation

Die klassischen Parkinson-Medikamente, wie L-Dopa, Dopaminagonisten und MAO-Inhibitoren werden bevorzugt zur Behandlung der motorischen Symptome des Parkinson Syndroms eingesetzt. Daneben haben diese Medikamente spezifische Ne-

benwirkungen, die für die Behandlung der nicht-motorischen Symptome ausgenutzt werden können. Dazu zählt beispielsweise der aktivierende Effekt von Amantadin und der stimmungsaufhellende Effekt des Dopaminagonisten Pramipexol. Die Unterschiede der einzelnen Parkinsonmedikamente begründen sich insbesondere durch die unterschiedlichen Nebenwirkungen dieser Medikamente, die bei der Einstellung des Patienten eine große Rolle spielen und deshalb für jeden Patienten individuell ausgewählt werden müssen. In diesem Zusammenhang ergeben sich aus den Medikamentenstudien, die zur Zulassung der Medikamente durchgeführt werden, immer wieder interessante Aspekte in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil der Substanzen.

So konnte auch für eines der modernsten Medikamente, das Safinamid, welches 2015 zur Behandlung der Parkinson Erkrankung zugelassen wurde, gezeigt werden, dass es neben der Verbesserung der Beweglichkeit positive Effekte auf bestimmte nicht-motorische Symptome zeigt. Safinamid besserte in den Studien, die zur Zulassung des Medikaments führten, nicht nur die Stimmung, sondern entscheidend auch das emotionale Wohlbefinden und sogar die Schmerzen der behandelten Patienten. Der Grund für diesen positiven Therapieeffekt ist möglicherweise in der einzigartigen dualen Wirkung des Safinamid begründet, das sowohl die Stoffwechselsituation durch die Hemmung eines Enzyms im Gehirn verbessert, daneben aber auch direkten Einfluß auf bestimmte Nerven nimmt, die unter anderem für die Schmerzweiterleitung verantwortlich sind. Die Substanz hemmt selektiv und reversibel die Monoaminoxidase (MAO)-B und normalisiert darüber hinaus die unphysiologisch erhöhte Glutamat-Ausschüttung; einem wichtigen Botenstoff für die Schmerzverarbeitung.

Diese eher zufällige Beobachtung der Stimmungs- und Schmerzbeeinflussung wird aktuell in einer weiteren Studie intensiver untersucht.

### Zusammenfassung

Es leuchtet ein, dass sich durch die positive Beeinflussung der Depression, des emotionalen Wohlbefindens und des Schmerzes ein erheblicher Gewinn für die Lebensqualität der Patienten erreichen läßt. Die richtige Auswahl der Parkinson-Medikamente ist somit ganz entscheidend für den Behandlungserfolg bei dem jeweiligen Patienten.

Die Therapie psychischer Begleitsymptome wird nur erfolgreich gelingen, wenn diese vom Patienten und/oder seinen Angehörigen zur Sprache gebracht werden.

Wir möchten jeden Patienten dazu auffordern, diese Probleme beim Arzt offen anzusprechen und einer Behandlung zuzuführen. Die Symptome der Parkinson-Erkrankung sind ausgesprochen vielgestaltig; die Krankheit lediglich auf die motorischen Symptome zu reduzieren wird den betroffenen Patienten nicht gerecht.

## Informationen

### ■ St. Josef-Krankenhaus Kupferdreh

Prof. Dr. med. Dirk Woitalla  
Chefarzt der Klinik für Neurologie  
Heidbergweg 22-24  
45257 Essen  
Tel. (0201) 455-0 Zentrale  
Neurologie (0201) 455-1701  
Fax (0201) 455-2954  
www.kkrh.de

### ■ Kompetenznetz Parkinson e.V.

Struthweg 1  
35112 Fronhausen-Bellnhausen  
kontakt@kompetenznetz-  
parkinson.de  
Tel: +49 (0)6426 8195946

Zambon GmbH  
Kurfürstendamm 103/104  
10711 Berlin  
Fax: 030-120212121  
www.zambongroup.com

# Die Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Ein interdisziplinärer Zusammenschluss von medizinischen Experten für die Diagnostik, Therapie und Erforschung von angeborenen Gefäßfehlbildungen.



## Hintergrund

Gefäßanomalien sind angeborene, selten erworbene, Fehlbildungen von Gefäßen, die in jedem Lebensalter auftreten können. Betroffen sind sowohl Säuglinge, Kleinkinder und Jugendliche als auch Erwachsene. Genaue Daten für die Anzahl betroffener Menschen weltweit gibt es nicht. Schätzungen zufolge leiden weit über 450.000 Menschen in Deutschland an dieser seltenen Erkrankung.

Das Krankheitsbild kommt in mannigfaltiger Ausprägung vor und bietet ein großes Spektrum klinischer Erscheinungsbilder (Abbildung 1a und 1b). Gefäßanomalien gelten als die schwierigsten Gefäßkrankungen. Der Weg, den Betroffene zurücklegen müssen, bevor sich eine korrekte Diagnose, fachkompetente Beratung und Therapiemöglichkeiten erschließen, ist oftmals sehr lang und kompliziert. Zentren, die Fachkompetenz mit Gefäßanomalien vorweisen können, von denen in Deutschland aktuell nur wenige existieren, vermögen sich Betroffener anzunehmen und interdisziplinär zu diagnostizieren und zu therapieren. Nur durch ein großes Maß an Fachkenntnis und Erfahrung im Umgang mit Diagnostik und Therapie von Gefäßanomalien, kann man den betroffenen Patienten gerecht werden.

Behandelte und Behandler sind gleichermaßen gefordert, sodass nach Erkennung der zugrundeliegenden Gefäßfehlbildung zügig eine, der individuellen Erkrankung angepasste, Behandlung eingeleitet werden kann.

## Klinische Vielfalt und Therapien von Gefäßanomalien

Gefäßanomalien werden historisch in Gefäßtumoren und Gefäßmalformationen unterteilt. Basierend auf den Vorarbeiten von Mulliken und Glowacki wurde 1982 die erste Klassifikation von Gefäßanomalien publiziert und 1994 neu aufgelegt, erweitert und aktualisiert.

Gegenwärtig werden Gefäßanomalien sowohl hinsichtlich ihrer klinischen Ausprägung, der Gewebezusammensetzung, der genetischen Merkmale und ihrer bildgebenden Charakteristik eingeteilt. Die Vielfältigkeit dieser Erkrankung, die jede Körperregion betreffen kann, erfordert eine interdisziplinäre

Auseinandersetzung mit Gefäßanomalien, um eine optimale Versorgung betroffener Patienten zu gewährleisten. Entsprechend breit gefächert muss das Behandlungsspektrum sein, um möglichst allen krankheitsrelevanten Aspekten einer Gefäßanomalie gerecht werden zu können. Die symptomatische Behandlung beinhaltet u. a. neben der individuellen Schmerztherapie die Kompressionstherapie sowie orthopädische und physikalische Maßnahmen. Die kausale Therapie richtet sich nach der individuellen Art und Ausprägung der Gefäßanomalie, die es erfolgreich auszuschalten gilt.

Die wichtige Gruppe der Gefäßanomalien sind venöse Malformationen, die mit Alkoholschaum oder Alkoholgel minimal-invasiv erfolgreich unter kontinuierlicher Bildkontrolle mittels Ultraschall und Fluoroskopie „verödet“ (sklerosiert) werden können. Je nach Lokalisation und Größe sind kombinierte Behandlungen mit Sklerosierung und operative Resektion notwendig. Lymphatische Malformationen lassen sich häufig ebenfalls mit einer Sklerotherapie behandeln. Das hierfür eingesetzte Agens sind abgetötete Bakterienstämme und andere Substanzen wie Bleomycin oder Doxycyclin. Diese werden in die lymphatische Malformation injiziert, nachdem zuvor die Lymphflüssigkeit abgelassen wurde. Nach der Injektion wird eine lokale Entzündung ausgelöst, deren erwünschtes Endresultat eine Fibroseentstehung in der lymphatischen Malformation mit begleitender Schrumpfung ist. Daneben sind oft operative Resektionen zur Volumenreduktion erforderlich.

Die kleinste Gruppe von Gefäßanomalien bilden arterio-venöse Malformationen. Sie sind sehr komplex aufgebaut, weisen oftmals eine Vielzahl von arteriellen Zuflüssen und venösen Abflüssen auf, die technisch eine große Herausforderung für die Behandlung darstellen und zu Rezidiven neigen. Die Mehrheit der Gefäßanomalien kann durch Interventionelle Radiologen durch ein Schlüssellochverfahren minimal-invasiv mittels Embolisation behandelt werden. Operative chirurgische Eingriffe sind meist nur in Kombination mit minimal-invasiven Techniken notwendig.

Bei der Embolisation werden die arterio-venösen Kurzschlussverbindungen einer arterio-venösen Malformationen (AVM) verklebt, um das Wachstum der Gefäßanomalie aufzuhalten und ihre Verkleine-

## Die Vorsitzenden der DiGGefA



Prof. Dr. Dr. med.  
Walter Wohlgemuth



Prof. Dr. med.  
Maliha Sadick



Dr. med. Lutz Meyer



**Abbildung 1a**  
3-jähriger Patient mit einer ausgeprägten venösen Malformation an der Innenseite des rechten Kniegelenkes, die zu einer Schwellung mit Gehbehinderung des Patienten geführt hat



**Abbildung 1b**  
Korrelat des klinischen Bildes mit einer koronaren Ansicht eines MRT des rechten Kniegelenkes. Ausgeprägte venöse Malformation an der Innenseite des Kniegelenkes mit Einstrahlung in den Kniegelenkspalt und Ausbreitung am Schienbein

rung bzw. Rückbildung einzuleiten. Für die Embolisation von arterio-venösen Malformationen haben sich Flüssigembolisate wie Alkohol und vor allem Onyx® (Covidien/Medtronic, Deutschland) bewährt, das gut sichtbar und steuerbar unter Röntgendurchleuchtung für den Verschluss der AVM eingesetzt werden kann.

### Herausforderungen für Betroffene und Behandler

Menschen mit einer Gefäßanomalie durchlaufen aufgrund ihrer Seltenheit und Vielgestaltigkeit oftmals viele Stationen, bevor ihre Erkrankung korrekt diagnostiziert und therapiert wird. Die Betreuung von Patienten mit Gefäßanomalien sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, die aufgrund regelmäßiger Auseinandersetzung eine große Erfahrung mit dem Krankheitsbild vorweisen können. Dabei sollte gewährleistet sein, dass die erforderlichen Experten aus verschiedenen Fachgruppen zum Wohle des Patienten sehr eng und interaktiv miteinander arbeiten und in regelmäßigen Abständen klinischer und wissenschaftlicher Wissensaustausch und Weiterbildung erfolgen.

### Die Ziele der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Die Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefA) ist ein gemeinnütziger Verein, dem Experten aus zehn verschiedenen Fachdisziplinen angehören, die sich mit der Diagnostik, Differentialdiagnostik und Behandlung von Gefäßanomalien befassen. Ziel der DiGGefA ist der

interdisziplinäre Wissensaustausch unter Fachleuten und die unentgeltliche Wissensverbreitung auf dem Gebiet der Gefäßanomalien. Gegenwärtiges Wissen auf dem Gebiet der Gefäßanomalien wird für klinisch und wissenschaftlich tätige Ärzte, Grundlagenforscher, Psychologen, Schmerztherapeuten und Physiotherapeuten leichter zugänglich gemacht, verbreitet und gleichzeitig eine kontinuierliche Aktualisierung des Wissensstandes gefördert. Die DiGGefA richtet sich an alle medizinischen Fachdisziplinen und angrenzende Fachrichtungen, die sich intensiv mit dem Gebiet der Gefäßanomalien auseinandersetzen. Die Gründung der DiGGefA wurde unterstützt durch die Initiative von Werner Siebert, der sich als Betroffener mit einer Gefäßanomalie bereit erklärte, als Initialsponsor aufzutreten.

Die DiGGefA vereinigt und vertritt die deutschsprachigen medizinischen Fachdisziplinen, die sich mit der Langzeitbetreuung betroffener Patienten mit Gefäß- und Gewebeanomalien beschäftigen. Als Dachgesellschaft für medizinische Fachberufe arbeitet sie eng mit dem Bundesverband für Gefäßanomalien zusammen. Im Gegensatz zum Bundesverband für angeborene Gefäßfehlbildungen e.V. ist die DiGGefA jedoch keine Selbsthilfeorganisation.



on. Somit erfolgt keine individuelle medizinische Beratung von Betroffenen.

Die DiGGefA ist bestrebt, Wissen auf dem aktuellsten Stand von Klinik und Forschung für ein breites Fachpublikum zur Verfügung zu stellen. Zentrales Element hierfür ist der Aufbau und die Inbetriebnahme einer großen Internet-Plattform in Form einer Wissensdatenbank für Gefäßanomalien. Dieses Projekt, unter Mitwirkung zahlreicher Fachdisziplinen, vereint in einzigartiger Form wissenschaftliches Expertenwissen zu Diagnostik und Therapie von Gefäßanomalien mit einer facettenreichen realen Falldatenbank. Interessierte können sich in Form eines Self-Learning-Prozesses detailliertes Wissen zu Gefäßanomalien aneignen, wie es bisher in diesem Umfang noch nicht möglich war. Neben medizinischen Fakten zu den jeweiligen Krankheitsbildern werden Behandlungsmöglichkeiten



## Informationen

■ Prof. Dr. med. Maliha Sadick  
Leiterin des interdisziplinären Zentrums für Gefäßanomalien  
Interdisziplinäres Zentrum für Gefäßanomalien, Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
Tel. +49 (0)621 383-0 Zentrale  
www.ikrn.de

■ Dr. med. Lutz Meyer  
Zentrum für Vasculäre Malformationen Eberswalde (ZVM)  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Rudolf-Breitscheid-Straße 100, 16225 Eberswalde  
Tel. +49 (0)3334 69-0 Zentrale  
www.zvm-eberswalde.de

■ Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth  
Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie  
Interdisziplinäres Zentrum für Gefäßanomalien, Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle  
Tel. +49 (0)345 - 557 - 0 Zentrale  
www.medizin.uni-halle.de

**Medtronic**  
Further. Together

■ Medtronic GmbH  
Earl-Bakken-Platz 1  
40670 Meerbusch  
deutschland@medtronic.com

ten und krankheitsassoziierte Querschnittsfächer wie Bewegungstherapie, Schmerzbehandlung und Psychologie vermittelt. Auch der Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens der Patienten wird aus medizinischer Sicht dargestellt und diskutiert.

Ein weiteres Ziel der DiGGefA ist es, in Deutschland und europaweit Informationsveranstaltungen und Workshops für Fachpublikum zu konzipieren und mit der Etablierung einer fundierten und umfassenden Wissensdatenbank zu Gefäßanomalien eine nationale und internationale Leuchtturmwirkung zu erlangen. Auch hat sich die DiGGefA zum Ziel gesetzt, Öffentlichkeitsarbeit und eine Beteiligung an der Meinungsbildung in Politik, bei Sozialversicherungsträgern und in der Gesellschaft voranzutreiben.

## Zusammenfassung

Die Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefA) ist ein gemeinnütziger Verein medizinischer Fachspezialisten, der sich der Diagnostik, Differentialdiagnostik und Behandlung von Gefäßanomalien widmet. Ziel der DiGGefA ist der interdisziplinäre Wissensaustausch und die unentgeltliche Wissensverbreitung auf dem Gebiet der Gefäßanomalien. Das zentrale Element der DiGGefA ist eine Internet-Plattform in Form einer Wissensdatenbank für Gefäßanomalien mit integrierter realer Falldatenbank. ([www.diggefa.de](http://www.diggefa.de))



# Interview mit Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wohlgemuth, erster Vorsitzender der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Am 21. Januar 2017 wurde gemeinsam mit dem zum Vorsitzenden des Vorstands gewählten Prof. Dr. Dr. W. A. Wohlgemuth die „Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.“ (DiGGefA) ins Leben gerufen. Seit dem 9. Februar 2017 ist die Fachvereinigung als gemeinnütziger Verein anerkannt.

## FORUM SANITAS:

Herr Prof. Wohlgemuth, was hat Sie zur Gründung dieser bis dato einzigartigen Fachvereinigung für Gefäßanomalien motiviert? Weshalb engagieren Sie sich persönlich?

## Prof. Dr. Dr. med. Wohlgemuth:

Wie Sie meiner Vita entnehmen können, durfte ich in den vergangenen fünf Jahren das interdisziplinäre Zentrum für Gefäßanomalien in Regensburg in Bayern betreiben und aufbauen, davor ein ebensolches Zentrum in Augsburg. Gefäßanomalien und deren Diagnostik sowie deren interdisziplinäre Therapie sind seit fast 20 Jahren ein Schwerpunkt meiner Tätigkeit als interventioneller Radiologe.

In dieser Funktion ist mir durch viele Gespräche mit Betroffenen und Angehörigen sehr bewusst geworden wie spezialisiert wir Ärzte zum Teil geworden sind und wie gigantisch die Anforderungen an niedergelassene Ärzte geworden sind. Ich meine hiermit nicht nur Hausärzte, sondern auch fachärztliche Praxen. Die Tatsache, dass alle Gefäßanomalien zusammen bereits zur Gattung der „seltenen Erkrankungen“ gehören, die sich dann nochmals in viele un-

terschiedliche Syndrome aufspalten, führt dazu, dass niedergelassene Kollegen, aber auch Kollegen in Kliniken mit einer spezifischen Erkrankung vielleicht nur einmal in Ihrem Berufsleben konfrontiert werden. Diese Kollegen müssen, vor allem im Sinne der Patienten, unterstützt werden.

Dies ist satzungsgemäßer Zweck des Vereins und der Grund für mein persönliches wie auch des Engagements vieler namhafter Kollegen. Wir haben uns gemeinsam dazu entschlossen, Spezialistenwissen in die Breite zu transferieren.

## Welchen Beitrag kann die DiGGefA e.V. als gemeinnütziger Verein hier leisten?

Das neue Zentrum am Universitätsklinikum Halle (Saale) wird zwar ein weiteres Zentrum seiner Art sein, das ich persönlich aufbauen darf. Doch selbst wenn in den nächsten Jahren noch fünf weitere Zentren zusätzlich entstehen würden, wäre das Wissen um diese seltenen Gefäßanomalien noch immer zu wenig verbreitet. Die Diagnostik und die laufende Betreuung muss im Interesse der Betroffenen letztlich in ganz Deutschland flächendeckend gewährleistet sein. Dazu erforderlich wäre eine Fortbil-

dungsmöglichkeit für niedergelassene Kollegen, im besten Fall eine Art Knowledgebase on demand. Dies will die DiGGefA e.V. ermöglichen.

Die DiGGefA e.V. versucht derzeit, Sponser und industrielle Förderer zu finden, um in mehreren Ausbaustufen Expertenwissen letztlich international verfügbar zu machen. Die Finanzierung für den ersten Schritt, ein Team 20 renommierter Autoren aus 10 beteiligten Disziplinen zusammenzustellen, das eine solche interdisziplinäre Knowledgebase im Laufe des Jahres erstellen wird, ist gesichert. Dies durch die freundliche Unterstützung eines einzigen Sponsors, der sich in großartiger Weise finanziell, aber gerade auch persönlich für die Sache engagiert. Sein Name ist Dietrich Johann Werner Siebert aus Kassel. Dieser Name ist mit der DiGGefA untrennbar verbunden.

Die neu aufzubauende Wissensdatenbank im Internet, die selbstverständlich frei und unentgeltlich zugänglich sein wird, wird neben relevanten Fachartikeln zu allen Disziplinen auch eine Datenbank klinischer Fälle enthalten, die anhand realer Beispiele die Anforderungen an Diagnostik und Bildgebung ebenso zum Thema hat, wie die

therapeutischen Möglichkeiten von konservativ über minimal-invasiv bis chirurgisch.

Diese Knowledgebase wird zunächst in deutscher Sprache zur Verfügung stehen. Eine Übersetzung in Englisch, Russisch, Arabisch, Mandarin etc. ist für die Folgejahre ebenso angedacht, wie die Gründung einer Geschäftsstelle und -in Abhängigkeit davon- der Aufnahme weiterer zielführender Aktivitäten wie der Durchführung von Kongressen und anderer geeigneter Maßnahmen, um das Wissen von Spezialisten weltweit im Sinne der Betroffenen zu verbreiten. Alle geplanten Schritte sind abhängig vom Spenden-/ Förderaufkommen, das der Verein generieren kann.

### **Wird dies gelingen können?**

Wenn Sie mich im Sommer 2016 dazu gefragt hätten, dann hätte ich gesagt, dass die Umsetzung sehr arbeits- und zeitintensiv sowie schwierig werden dürfte. Diese Einschätzung habe ich noch immer. Dennoch durfte ich erfahren, dass wir ein fachkompetentes und hoch motiviertes Team zusammenstellen konnten, das sich ehrenamtlich enorm einbringt und engagiert.

Ich hoffe sehr, dass dies im Interesse der Betroffenen eine Fortsetzung findet und bin zuversichtlich, dass wir die Probleme der Zukunft auch noch lösen werden.

### **Wie sind Ihre klinischen und persönlichen Erfahrungen mit betroffenen Patienten?**

Ein einzelner Betroffener ermöglichte den Start des Vereins. Sein Motiv dieses Informationsprojekt zu unterstützen, ist die Erfahrung, wie schwierig und langwierig es bisweilen ist, bis eine kompetente Diagnose gestellt wird und eine zielführende Therapie aufgenommen werden kann.

Betroffene und Angehörige berichten in unseren Sprechstunden -häufig deckungsgleich- über Verzweiflung an der Erkrankung, der nicht gestellten Diagnose und der damit verbundenen Hoffnungslosigkeit bzw. der psychischen Belastung. Weite Anfahrten, hoher zeitlicher, finanzieller und nicht zuletzt persönlicher Aufwand steht aufgrund mangelnder Kenntnis über diese seltene Erkrankung nur mäßiger diagnostischer und therapeutischer Erfolg gegenüber. Es ist die Seltenheit der Erkrankungen und der daraus resultierende Mangel an frei verfügbarem Zugang zu Spezialistenwissen über diese unterschiedlichen Krankheitsbilder, was unzureichende Diagnosen folglich mangelnde Therapien und dadurch Frustration beim Patienten bedingt. Insbe-

sondere die seltene Erkrankung der Gefäßanomalien bedarf eines interdisziplinären Ansatzes, um die Betroffenen adäquat und dauerhaft zu betreuen.

Aus diesem Grunde wurde den Erfahrungen von Betroffenen ein eigener Menüpunkt auf der Website eingeräumt. Wenn Sie die Erfahrungsberichte als Arzt und/oder Entscheider lesen, sind sie einerseits -wie ich- beeindruckt - und andererseits beschämt. Wir Ärzte und Entscheider in Industrie und Politik sind in diesem Zusammenhang gefordert, nicht die Patienten!

### **Was kann die DiGGefA e.V. leisten, wo sind die Grenzen?**

In einem ersten Schritt wird und kann dies nur die beschriebene Wissensmehrung in der Fläche sein! Wir hoffen, durch eine breite Aufklärung eine große Wirkung zu erzielen.

Natürlich sind wir uns auch darüber bewusst, dass wir eine Vielzahl von Fragen Betroffener auslösen werden. Immerhin gibt es ca. 400.000 Betroffene allein in Deutschland. Doch eine Beantwortung von Fragen Betroffener wird die DiGGefA e.V. auf absehbare Zeit nicht leisten können. Hierzu wäre ein erhebliches jährliches Budget für eine Geschäftsstelle mit kaufmännischer und ärztlicher Kompetenz erforderlich. Fragen Sie mich dazu in ein paar Jahren nochmal. Derzeit sehe ich eine Beratung Betroffener durch das Expertenteam der DiGGefA e.V. als schwierig an. Dies ist für meine Kollegen und mich zeitlich nicht wirklich darstellbar. Dafür gibt es eine sehr gute Selbsthilfegruppe mit dem „Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e. V.“ ([www.angiodyplasie.de](http://www.angiodyplasie.de)).

### **Wie lange arbeiten Sie schon an diesem Projekt, lieber Herr Prof. Wohlgemuth?**

Das Projekt startete im Frühjahr 2016. Damals führte ich Überlegungen, ein Buch -vielleicht auch im Internet- zu veröffentlichen. Und ich gestehe, ich hatte als Arzt wenig Ahnung zum Thema Aufbau einer Webpräsenz mit allen damit verbundenen juristischen, finanziellen, technischen und inhaltlichen Aspekten.

Aber wir sind ein sehr gutes Team geworden und im Team gewachsen.

### **Was sind Ihre Ziele als Vorstandsvorsitzender des Vereins?**

Ziel des Vereins ist es, Wissen zu verbreiten. Das ist auch mein Ziel. Wir können Be-

troffenen nur dann effektiver helfen, wenn Expertenwissen in der Breite präsent ist, und dadurch Patienten bereits korrekt diagnostiziert in die spezialisierten Zentren zugewiesen werden.

Die Behandlung seltener Erkrankungen ist ohne Mäzene nicht wirklich voranzubringen, dafür ist das Interesse von Politik und Industrie einfach zu gering. Herr Siebert ist einer der Wenigen, die uns voranbringen wollen und können. Es ist unsere/meine Aufgabe als Verein/Vorstand und Arzt, seine altruistischen Ideen in die Breite zu tragen und umzusetzen. Weitere industrielle, politische und sonstige Förderer zu finden, um die Probleme dieser Erkrankungen künftig besser lösen zu können, ist daher unsere zentrale Aufgabe. Ich habe Herrn Siebert versprochen das anzugehen. Und ich werde das auch halten.

### **Vielen Dank für das Gespräch. Eine letzte Frage: Was wünschen Sie sich für die Zukunft?**

Mein Ziel ist letztlich ein Vorteil für beide Seiten. Für Betroffene einerseits und die Zentren, die sich um sie kümmern andererseits. Jedes „Mehr“ an Wissen in der Breite kann die Wahrscheinlichkeit einer zeitnahen und zielführenden Behandlung nur verbessern, gleichzeitig die knappen Kapazitäten in den Zentren entlasten, wenn Diagnosezeit in Therapiezeit umgewandelt werden kann.

Ich hoffe zudem primär ein erfolgreiches interdisziplinäres Zentrum in Halle aufzubauen, und dass wir im Sinne aller Betroffenen und Angehörigen auch mit der Verbreitung der Wissensbasis durch die DiGGefA vorankommen und hier weiter wachsen werden. Inhaltlich fehlt uns z.B. leider bisher ein Psychologe, der einen fundierten Artikel über die seelischen Implikationen der Erkrankung liefert. Zudem wünsche ich mir ein rasantes Wachstum unserer Sammlung klinischer Fälle.

Und ich bin mir mittlerweile darüber sehr bewusst, dass hierzu neben unserer ehrenamtlichen, sozialen Arbeit viel Geld erforderlich ist.

**Herr Prof. Wohlgemuth, wir wünschen Ihnen für diese wichtige und patientengerechte Aufgabe viel Erfolg und danken für das Gespräch.**

*Anmerkung der Redaktion:*

Prof. Wohlgemuth spendet sein Autorenhonorar der DiGGefA ([www.diggefa.com](http://www.diggefa.com)).

# Langzeitbehandlung des diabetischen Makulaödems

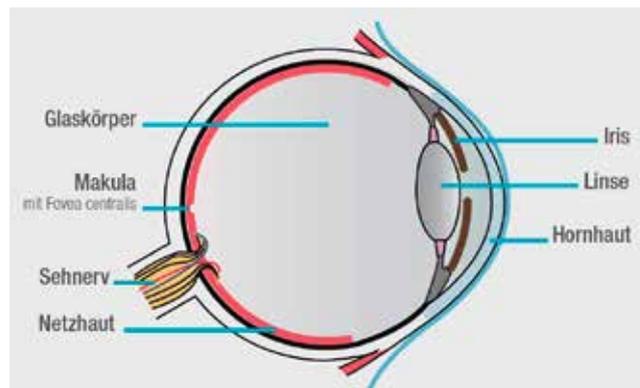


Abb. 1: Querschnitt durch das menschliche Auge

## Neue Möglichkeiten zur Behandlung der Komplikationen am Auge

Der Diabetes mellitus ist eine sehr weit verbreitete Erkrankung. Weltweit steigt die Anzahl der Patienten mit Diabetes stetig an. Während 1980 weltweit etwa 108 Millionen Menschen an einem Diabetes mellitus erkrankt waren, davon 3,4 Millionen allein in Deutschland, vervierfachte sich der Anteil weltweit bis 2014 auf 422 Millionen – 5,2 Millionen davon in Deutschland. Heute sind schon etwa 9% der deutschen Bevölkerung (ca. 8 Millionen Menschen) an Diabetes erkrankt und der Anteil steigt weiter.

Bei Diabetikern kommt es im Körper zu Veränderungen der großen (Makroangiopathie) und kleinen Gefäße (Mikroangiopathie). Aufgrund von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen ist das Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und Durchblutungsstörungen der Beine erhöht. Auch das Auge (Abb. 1) wird bei Diabetikern häufig in Mitleidenschaft gezogen. So tritt ein grauer Star (Katarakt), d.h. eine Trübung der körpereigenen Linse, oftmals früher als bei Gesunden auf. Nach ca. 10 bis 15 Jahren Erkrankungsdauer zeigt sich weltweit bei rund 35% der Diabetiker eine Schädigung an der Netzhaut (diabetische Retinopathie) und dem Ort des schärfsten Sehens (diabetische Makulopathie). Die diabetische Retinopathie und Makulopathie stellen in der industrialisierten Welt auch heutzutage die häufigste Erblindungsursache bei Menschen, die jünger als 65 Jahre sind, dar. Aufgrund der Fortschritte in der Medizin wäre dies oftmals vermeidbar.

Blutzuckerspiegel zu einer Störung der Interaktion von Wachstumsfaktoren und einer Erhöhung verschiedener Entzündungsfaktoren. Es zeigt sich eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit, die zu einem Flüssigkeitsaustritt in das umgebende Gewebe führt. Eine dauerhafte Verschlechterung der Sehkraft entwickelt sich v.a. dann, wenn die krankhaften Veränderungen die Makula, also den Ort des schärfsten Sehens, betreffen. Dieser Vorgang wird als Ödembildung (daher auch der Begriff: diabetisches Makulaödem, DMÖ) bezeichnet. Durch die zunehmende Einlagerung von Flüssigkeit schwillt die Makula an. Dies geht damit einher, dass sie mehr und mehr von ihrer wichtigen Funktion einbüßt (Abb. 2).

## Präventionsmöglichkeiten – Vorbeugen ist besser als Heilen

Von den ca. 8 Millionen in Deutschland behandelten Diabetikern leiden ca. 420.000 Menschen im Alter von über 50 Jahren an einem diabetischen Makulaödem. Vor diesem Hintergrund ist es sehr wichtig, dass die Diagnose des diabetischen Makulaödems frühzeitig gestellt wird und zum Erhalt des

Sehvermögens eine regelmäßige Kontrolle der Augen durch den Augenarzt erfolgt. Ebenso wie beim Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen oder dem Diabetes mellitus kann man sich nämlich bei der diabetischen Retinopathie und Makulopathie nur auf die vorhandene Symptomatik nicht verlassen. Wenn Patienten subjektiv eine Sehverschlechterung bemerken, ist die Schädigung der Netzhaut zumeist schon so weit vorangeschritten, dass nur



Priv.-Doz. Dr. med. Ramin Khoramnia, F.E.B.O.



Prof. Dr. med. Gerd Auffarth, F.E.B.O.

## Diabetische Retinopathie und Makulopathie

Insbesondere bei Patienten mit schlecht eingestellten Blutzuckerwerten führt der chronisch zu hohe

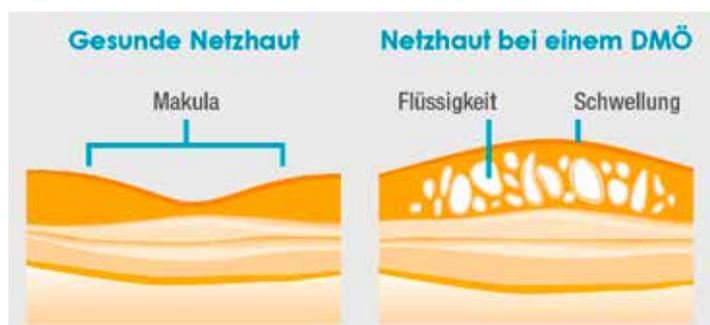


Abb. 2: Im Gegensatz zur gesunden Netzhaut (links) kann bei Diabetikern aufgrund einer Schädigung feinsten Blutgefäße im Auge Flüssigkeit austreten. Die Folge ist ein diabetisches Makulaödem (rechts). Die Netzhaut schwillt an und hebt sich im Bereich der Makula ab.

noch der Ist-Zustand erhalten werden kann. Das weitere Ziel der Behandlung ist es dann lediglich eine weitere Verschlechterung der Erkrankung zu verhindern. Eine Verbesserung der Sehschärfe ist nur noch in gewissem Rahmen oder überhaupt nicht mehr erreichbar. Nach dem Grundsatz „Vorbeugen ist besser als Heilen“ ist es aber möglich durch regelmäßige augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen Augenkomplikationen rechtzeitig zu erkennen und durch eine stadiengerechte Therapie die Prognose zu verbessern. Hierfür ist natürlich Voraussetzung, dass eine flächendeckende augenärztliche Versorgung angeboten wird.

Beim Diabetes mellitus ist eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Augenarzt, Diabetologen und Hausarzt von besonderer Bedeutung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine optimierte Blutzucker- und auch Blutdruckeinstellung einen positiven Effekt auf die diabetische Retinopathie und Makulopathie haben. Eine Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. durch sportliche Betätigung, Gewichtsreduktion, Blutdruckeinstellung und Nikotinverzicht) beeinflusst nicht nur das allgemeinmedizinische Risikoprofil, sondern auch die Komplikationen am Auge positiv.

### **Medikamentöse Therapie des diabetischen Makulaödems**

In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Medikamente zur Therapie des diabetischen Makulaödems entwickelt. Diese Medikamente werden direkt ins Auge injiziert, da nur durch das Einbringen in das Auge eine ausreichende Menge des Medikaments in die Nähe der erkrankten Netzhaut gelangen kann. Nach einer örtlichen Betäubung mit Augentropfen und ausgiebiger Desinfektion wird der Wirkstoff unter sterilen Bedingungen im OP mit Hilfe einer dünnen Kanüle in den Glaskörperraum, also das Augenninnere, eingespritzt (Abb. 3). Während der Behandlung wird das Auge mittels

eines speziellen Instruments offen gehalten, damit die Patienten während der OP nicht blinzeln. Wegen der örtlichen Betäubung spüren Patienten bei der Injektion in der Regel nur ein leichtes Druckgefühl. Da der Glaskörper in der Fachsprache als Corpus vitreum bezeichnet wird, nennt man den Eingriff „intravitreale Injektion“. Die Injektion dauert nur wenige Minuten und wird in der Regel ambulant durchgeführt. Patienten können die Klinik oder die Praxis daher kurz nach dem Eingriff wieder verlassen.

Für die Behandlung des diabetischen Makulaödems stehen heutzutage verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung. All diese Medikamente hemmen den Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen, so dass die Schwellung an der Makula zurückgeht. Ein wichtiger Botenstoff, der durch diese Medikamente gehemmt wird, ist das VEGF. Dieser Wachstumsfaktor bewirkt unter anderem, dass Blutgefäße undicht werden. Außerdem führt er dazu, dass sich neue unerwünschte Blutgefäße bilden. Es gibt verschiedene VEGF-Hemmer (anti-VEGF) auf dem Markt, die den Wachstumsfaktor VEGF binden. Dadurch kann er seine Wirkung auf die Zellen nicht mehr entfalten. Es bilden sich weniger neue, unerwünschte Blutgefäße und die Schwellung an der Makula geht durch eine Abnahme der Gefäßdurchlässigkeit zurück. Die Behandlung erfolgt durch regelmäßige Injektionen in das Auge. Die zeitlichen Abstände zwischen den Injektionen liegen zumindest zu Therapiebeginn bei einem Monat. Die Medikamente können aber je nach Ansprechen im Verlauf ggf. seltener gespritzt werden. Obwohl diese Behandlung bei vielen Patienten mit einem guten Erfolg einhergeht, wird den Patienten eine große Belastung aufgebürdet. Betroffene Patienten müssen nicht nur für die z.T. monatlich notwendigen Injektionen den Augenarzt konsultieren, sondern auch für weitere Kontrollen nach jeder Injektion. Diese Terminbelastung stellt insbesondere für berufstätige Patienten und Patienten, die bei der Anreise auf Angehörige angewiesen sind, eine große Belastung dar. Bei nicht wenigen Diabetikern kommt erschwerend hinzu, dass neben den vielen Terminen beim Augenarzt auch Termine bei anderen Fachärzten (z.B. Kardiologe, Nephrologe, Orthopäde etc.) wahrgenommen werden müssen. Außerdem ist bei einer häufigen Injektionsfrequenz im Falle einer Behandlung mit anti-VEGF zu berücksichtigen, dass das Risiko von Komplikationen, die auf die Injektion zurückzuführen sind (z.B. schwere Infektion des Augenninneren) kumulativ höher sein kann als bei Präparaten, die nur selten gespritzt werden müssen.

### **Behandlung mit länger wirksamen Kortikosteroiden**

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit besteht in der lokalen Verabreichung von Kortikosteroiden – direkt in das Augenninnere. Diese Behandlung bietet sich vor allem für Patienten mit fortgeschrittenem (chronischem) DMÖ an, die auf andere verfügbare

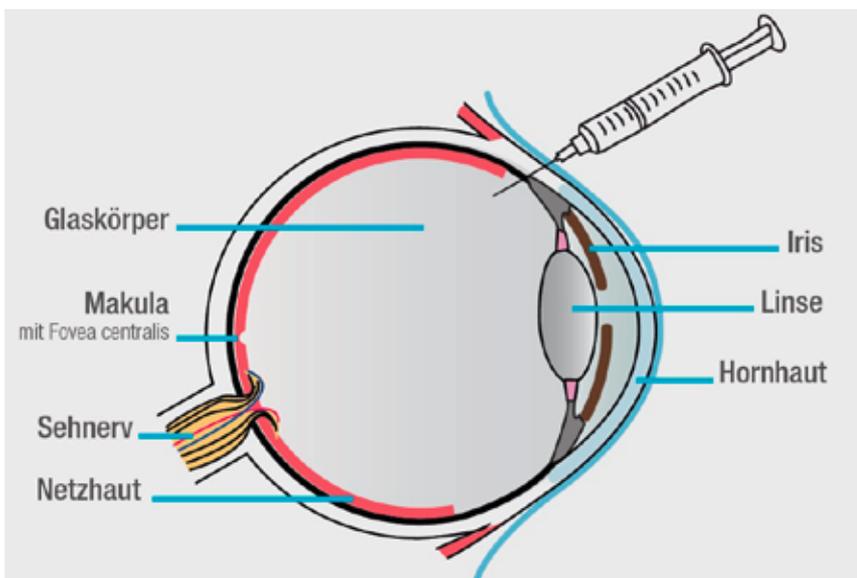


Abb. 3: Schematische Darstellung der intravitrealen Injektion

bare Therapieoptionen nicht (mehr) ausreichend ansprechen. Kortikosteroide wirken bekanntermaßen stark entzündungshemmend und blockieren zugleich –ebenso wie anti-VEGF-Präparate– den Botenstoff VEGF, aber zusätzlich auch viele andere wichtige Botenstoffe, die die Entzündung vermitteln. Dieses Wirkprinzip ist deswegen von Vorteil, weil bei der Entstehung des diabetischen Makulaödems der entzündliche Prozess eine entscheidende Rolle spielt. Kortikosteroide verringern die Freisetzung von Flüssigkeit und damit die Schwellung im Bereich der Makula.

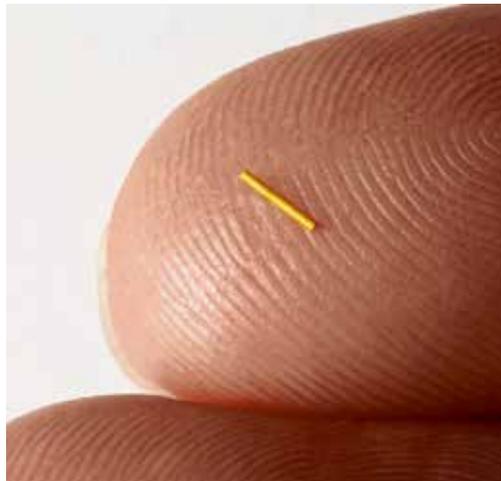
Es gibt zwei zugelassene Kortikosteroid-Therapien, die sich unter anderem durch die Wirkungsdauer unterscheiden. Eine Medikation mit dem Wirkstoff „Dexamethason“ zeigt bereits eine über Monate anhaltende Wirkung, so dass weniger Injektionen benötigt werden als bei einer Therapie mit anti-VEGF.

### Neue Technologie – Mikroimplantat für eine langfristige Behandlung des chronischen diabetischen Makulaödems

Als neue und moderne Langzeittherapie zur Behandlung des chronischen diabetischen Makulaödems steht mit dem Implantat „Iluvien“ inzwischen ein Langzeitimplantat mit einer Wirksamkeit von bis zu drei Jahren zur Verfügung. Der Wirkstoff Fluocinolonacetonid, der sich in diesem Medikamententräger befindet, ist für die Zweitlinientherapie nach Behandlung mit anti-VEGF oder Lasertherapie zugelassen. Beim Iluvien handelt es sich um einen Medikamententräger in Form eines Mikroröhrchens, das mit Hilfe einer dünnen Nadel in das Auge eingebracht wird (Abb. 4).

Für die meisten Patienten fühlt sich das Einbringen des Medikamententrägers genauso wie die Injektion eines anti-VEGF-Wirkstoffs in das Auge an. Aus dem Mikroimplantat wird der Wirkstoff an einer Seite durch eine dünne Membran kontinuierlich über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren in geringerer Dosierung (0,2µg/Tag) freigesetzt. Der Vorteil dieses Präparates besteht darin, dass der Patient deutlich seltener Injektionen erhalten muss. Dies ist unter anderem von Vorteil für berufstätige Patienten oder Patienten, die nicht mehr selbstständig zum Arzttermin kommen können. Darüber hinaus profitieren auch Patienten von Iluvien, die sehr häufig gespritzt werden müssen oder auf anti-VEGF-Präparate nicht ansprechen (sog. Non responder).

Mögliche Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Kortikoiden im Allgemeinen am Auge bekannt sind, bestehen in einer Erhöhung des Augeninnendrucks und/oder einer Eintrübung der natürlichen Augenlinse (sog. Katarakt oder grauer Star). Beide Nebenwirkungen sind aber in der Regel gut behandelbar. Eine Erhöhung des Augeninnendruckes ist zumeist bereits durch eine lokale Therapie mit Augentropfen zu beherrschen und reversibel. Nur selten wird eine operative Therapie notwendig. Eine Linsentrübung tritt bei Diabetikern ohnehin oftmals früher auf. Sie lässt sich durch eine ambulan-



te Katarakt-OP, die zu den weltweit am häufigsten durchgeführten Eingriffen gehört, sicher beheben.

Unabhängig von der gewählten Therapie (anti-VEGF und Kortikoide) sind regelmäßige Nachkontrollen beim Augenarzt unerlässlich. Bei diesen Kontrollen untersucht der Augenarzt den Patienten hinsichtlich der Entwicklung des Sehvermögens, eventuell aufgetretener Nebenwirkungen und des Befundes an der Makula.

### Zusammenfassung

Die diabetische Retinopathie und Makulopathie stellen in der industrialisierten Welt auch noch heutzutage die häufigste Erblindungsursache bei Menschen unter 65 Jahren dar. Aufgrund der Fortschritte in der Medizin wäre dies vielfach vermeidbar.

Mit Hilfe von regelmäßigen Injektionen von anti-VEGF in den Glaskörperraum lässt sich das diabetische Makulaödem erfolgreich behandeln, so dass eine weitere Sehverschlechterung verhindert werden kann. Die zeitlichen Abstände zwischen den Injektionen liegen zumindest zu Therapiebeginn bei einem Monat und können nur bei gutem Ansprechen im Verlauf ggf. verlängert werden. Die Terminbelastung stellt Berufstätige und Patienten, die bei der Anreise auf Angehörige angewiesen sind, vor größere Probleme.

Insbesondere für Patienten, die sehr häufig gespritzt werden müssen oder die auf anti-VEGF-Präparate nicht ansprechen (sog. Non responder), stellen Kortikosteroide eine sinnvolle Alternative dar. Die Anwendung dieser entzündlich wirkenden Medikamentengruppe erscheint deswegen sinnvoll, weil bei der Entstehung des diabetischen Makulaödems die Entzündung eine entscheidende Rolle spielt. Als neue und moderne Langzeittherapie zur Behandlung des chronischen diabetischen Makulaödems steht mit dem Präparat Iluvien heute sogar ein Langzeitimplantat mit einer Wirksamkeit von bis zu drei Jahren zur Verfügung. Der Medikamententräger wird in einem kurzen Eingriff mit Hilfe einer sehr dünnen Nadel in das Auge eingegeben. Behandelte Patienten profitieren gegenüber einer Behandlung mit anti-VEGF vielfach von einer deutlich reduzierten Injektionsfrequenz.

Abb. 4: Medikamententräger auf Fingerkuppe.

Das Mikroröhrchen gibt kontinuierlich bis zu 36 Monate lang ein Kortikosteroid direkt in den Glaskörperraum des Auges ab.

Das winzige Implantat enthält 190 Mikrogramm Fluocinolonacetonid bei einer Größe von nur 3,5 mm x 0,37 mm.

## Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Ramin Khoramnia, F.E.B.O.**  
**Prof. Dr. med. Gerd Auffarth**  
 Ärztlicher Direktor  
 International Vision Correction Research Centre (IVCRC) und David J Apple International Laboratory for Ocular Pathology  
 Universitäts-Augenklinik Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 400  
 69120 Heidelberg  
 Tel: +49-6221-56-6613 Augenklinik  
 www.ivcrc.com

■ **Deutscher Diabetiker Bund e.V.**  
 Käthe-Niederkirchner-Straße 16  
 10407 Berlin  
 Telefon: 030 / 42 08 24 98 0  
 http://www.diabetikerbund.de  
 info@diabetikerbund.de

■ **ALIMERA SCIENCES Deutschland**  
 Alimera Sciences Ophthalmologie GmbH  
 Cicerostaße 21  
 10709 Berlin, Deutschland  
 Tel: 0800 664 6695 kostenfrei  
 info@alimerasciences.com  
 www.iluvien.de

Für  
Fachkreise



Patienten-  
broschüre



# Moderne Diagnostik und Therapie-Strategien bei Speichelsteinen



Bild 1

Schmerzhafte Schwellungen periprandial sind die Hauptsymptome von obstruktiven Speichelsteinerkrankungen. Hierbei kommt es durch verschiedene Ursachen zur Verlegung der Ausführungsgänge der großen Kopfspeicheldrüsen, namentlich der paarig angelegten Gl. Parotis, submandibularis und sublingualis. Die Obstruktion des Ausführungsganges durch Steine (Sialolithiasis) ist die Hauptursache in 60–70% der Fälle. Nahezu 80% aller Steine finden sich in Glandula Submandibularis (GSM), 20% in der Glandula Parotis (GP), 1–2 % in der Glandula Sublingualis (GSL). In ca. 50 % berichten die Patienten über Schwellung und Schmerzen, in 46% nur von einer Schwellung, in 3% nur von Schmerzen. In etwa einem Prozent wird ein Stein zufällig diagnostiziert, z.B. bei einer zahnärztlichen Röntgenuntersuchung.



Prof. Dr. med. Michael Koch

## Diagnostik von Speichelsteinen

Mittels Ultraschall können sowohl Größe, Lage und eine Impaktierung der Steine beurteilt werden. Bei kleinen Steinen, Lage im distalen Gangsystem oder in der Nähe von schallauslöschenden Strukturen (Knochen, z.B. Unterkiefer oder Luft, z.B. Mundschleimhaut) oder bei anderen kalzifizierenden/fibrotischen Veränderungen, kann die Diagnostik erschwert sein. In diesen Fällen kann die Sialendoskopie die Diagnose endgültig sichern. In weniger als 5% benötigen wir eine CT oder DVT.

## Drüsen-erhaltende Möglichkeiten bei der Therapie der Sialolithiasis: Entwicklung und Überblick

Primär sind konservative Maßnahmen (Antiphlogistika, Antibiotika, Drüsen-Massagen mit Sialogoga) indiziert. Bis vor 25 Jahren war nach Scheitern dieser Maßnahmen die Entfernung der Speicheldrüse Standard. Diese Operationen werden in der Regel in Intubationsnarkose durchgeführt. Nebenwirkungen sind eine Reduktion der Speichelproduktion, eine sichtbare Narbe, kosmetische Beeinträchtigung, Sensibilitätsstörungen und Entwicklung einer Speichelfistel. Spezielle Operationsrisiken bei der GP sind die Verletzung des N. Fazialis, das sog. Frey-Syndrom, bei der GSM sind dies v.a. Nervenverletzungen (N. lingualis, hypoglossus, Mundast des N. Fazialis).

Seit mehr als 25 Jahren wurden Therapieoptionen entwickelt, durch welche eine Entfernung der Speicheldrüsen vermieden werden kann. Diese führten dazu, dass bei der Therapie von obstruktiven Speicheldrüsen-Erkrankungen, wie der Sialolithiasis, der Drüsenerhalt heute Standard ist (Bild 1). Mehrere Publikationen haben gezeigt, dass nach Therapie langdauernder Obstruktionen der Ausführungsgänge eine Erholung der Drüsenfunktion in >85% erfolgte.

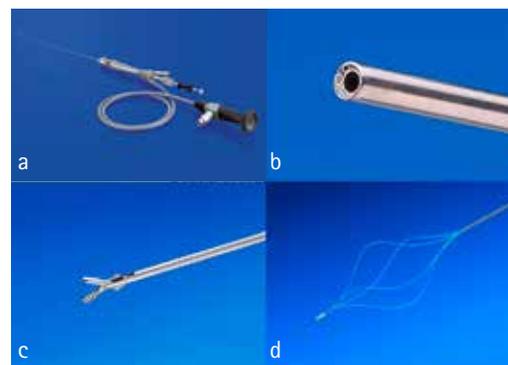
Die Anwendung der extrakorporealen Stoßwellen-Lithotripsie (ESWL) wurde erstmals 1989 bei uns in Erlangen erfolgreich angewendet und ist auch heute noch in 15–20% aller Fälle fester Bestandteil eines umfassenden Therapiekonzeptes. Hierbei werden unter Ultraschallkontrolle Speichelsteine mittels piezoelektrischer Schallwellen nach alleiniger ESWL fragmentiert (siehe Bild 2). Die Erfolgsraten betragen bei der GP 70–80%, bei der GSM 30–50%. Die ESWL ist bei Steinen der GP von größerer Bedeutung, nach Kombination mit weiteren Therapieverfahren sind die Erfolgsraten deutlich höher.

Die sog. transorale Gangchirurgie (TGS) wurde bereits während der 1970er Jahre in der Literatur erwähnt, jedoch erst in den 1990er Jahren maßgeblich in mehreren Zentren, u.a. auch maßgeblich in Erlangen weiterentwickelt – im Sinne einer Erweiterung bis in das Drüsenparenchym. Hierbei wird der Ausführungsgang der Drüse eröffnet und der Stein extrahiert. Die TGS stellt für distale bis zu weit proximal liegende Steine der GSM eine Therapieoption dar, die Erfolgsraten betragen bei adäquater Indikation über 90%.

Anfang der 1990er Jahre wurde die Sialendoskopie erstmals von mehreren Arbeitsgruppen in die klinische Medizin eingeführt und hat sich insbe-

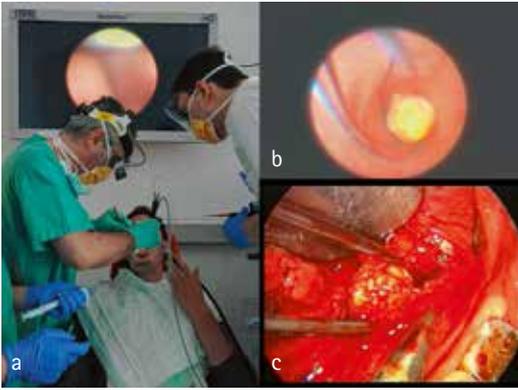


Bild 2



Sialendoskop und Zubehör von der Firma KARL STORZ SE & Co. KG (Bild 3 a-d)

Bild 4 a-c



sondere nach Entwicklung spezieller für die Speichelgänge geeigneter Sialendoskope etabliert. Steine können auf diese Weise je nach Größe und Lage primär mit Instrumenten endoskopisch kontrolliert therapiert werden (Bild 3 a-d).

In ca. 80% ist jedoch die vorherige Fragmentierung notwendig. Die intraduktale endoskopisch kontrollierte Fragmentierung kann mechanisch (IMF) mittels Mikro-Bohrer oder Mini-Zängchen oder mittels intraduktaler Lithotripsie (IL) erfolgen. Die Verfahren der IL zeigen bei adäquater Indikation gute bis sehr gute Erfolgsraten. In neueren Arbeiten werden Erfolgsraten von über 90% berichtet.

Für therapieresistente Fälle der GP steht mit der Kombination von Sialendoskopie und transkutaner Chirurgie ein weiteres erfolgsversprechendes Verfahren zur Verfügung. Bei dieser Operation wird unter gleichzeitiger endoskopischer Kontrolle von transkutan das Gangsystem freigelegt, eröffnet und der Stein extrahiert – unter Erhalt der Drüse. Es wurden mehrfach, auch von der Erlanger Arbeitsgruppe, Ergebnisse publiziert. Eine komplette Steinentfernung und ein Drüsenerhalt sind in 90-100% der Fälle möglich.

### **Minimal-invasives und Drüsen-erhalten-des Therapie-Konzept des Erlanger Speicheldrüsenzentrums bei Speichelsteinen**

Die Therapie von Speichelsteinen wird in Erlangen seit über 30 Jahren durchgeführt. Die Abteilung für Ultraschall und Endoskopie wurde durch den jetzigen Direktor der Klinik für Hals, Nasen, Ohren-Heilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Iro bereits damals aufgebaut und etabliert. 2009 wurde die bestehende Speicheldrüsenabteilung erheblich erweitert und ein weltweit einzigartiges Speicheldrüsenzentrums eröffnet. Alle diagnostischen Maßnahmen und Behandlungsmethoden können in einem Raum durchgeführt werden (All-in-One-Room-Konzept). 98% aller Eingriffe erfolgen in Lokalanästhesie. Die Sialendoskopie ist heute ein essentieller Bestandteil des Therapiekonzeptes des Erlanger Speicheldrüsenzentrums (Bild 1).

Die primär endoskopische Steinextraktion mittels Körbchen oder Zängchen (interventionelle Sialendoskopie, Bild 1, Bild 3a-d, Bild 4 a, b) ist generell die Therapie der ersten Wahl.

80-85% der Steine sind zu groß, impaktiert und

müssen daher invasiver therapiert werden. Bei Steinen der GSM ist aufgrund der guten Zugänglichkeit des Gangsystems die transorale Gangschlitzung mit Steinextraktion sehr effektiv durchführbar. Große Steine (>10mm) werden bei adäquater Lage im Ultraschall und wenn sie palpabel sind in der Regel primär durch TGS mit anschließender Marsupialisation des Gangsystem entfernt. Damit stellt dieses Verfahren die Therapie der ersten Wahl auch bei schwierigen Fällen dar. Die Erfolgsraten betragen je nach Steinlage >80-100% (Bild 4 c). In grenzwertigen Fällen wird mittels Sialendoskopie vorher geprüft, ob die IMF bzw. IL mit anschließender Entfernung der Fragmente indiziert ist, z. B. wenn der Stein weit hilär oder posthilär liegt oder wenn Schwierigkeiten von Seiten des Patienten (Anatomie, Würge-reiz) bestehen und eine TGS nicht sicher oder gar nicht möglich erscheint. Die IMF bzw. IL wird in ca. 25-30% aller Fälle durchgeführt, die Erfolgsraten betragen über 90%.

Verfahren der TGS sind bei der GP nur in Ausnahmefällen indiziert, vielmehr kommt der endoskopisch kontrollierten Fragmentierung mittels IMF oder IL sowie der anschließenden instrumentellen Entfernung der Fragmente hier eine große Bedeutung bei und ist derzeit bei ca. 75-80% der Steine die Therapie der Wahl.

Ca. 20-25% aller Steine der GP und 10-20 % aller Steine der GSM liegen intraparenchymal. In diesen Fällen ist der Stein mit dem Sialendoskop in der Regel nicht adäquat erreichbar oder überhaupt nicht sichtbar. Die ESWL stellt damit die einzige verbleibende Therapieoption dar (Bild 2). Die Erfolgsraten nach ESWL können durch die Kombination mit interventioneller Sialendoskopie (beide Drüsen) oder mit der TGS (v.a. GSM) deutlich optimiert werden und liegen dann bei 80-90%.

Obwohl die Sialendoskopie einen hohen Stellenwert in unserem Therapiekonzept hat, ist in ca. 50 % aller Fälle eine Kombination der oben genannten verschiedenen Therapieverfahren notwendig, damit unsere Patienten sowohl stein-, als auch beschwerdefrei werden.

Bei Steinen der GP, welche primär oder auch nach Durchführung einer interventionellen Sialendoskopie und/oder ESWL nicht erfolgreich therapiert werden konnten, bieten wir die kombinierte endoskopisch-transkutane Steinextraktion an. Faktoren wie Steinlage, Steingröße und Ganganatomie spielen hier eine wichtige Rolle wie vorhandene Nebenerkrankungen. So ist z.B. eine ESWL nicht möglich, wenn der Patient einen Herzschrittmacher hat. Dann wird diese Operation auch primär indiziert. Vorteil ist eine Steinentfernung in nur einer Prozedur. Nachteil ist, dass diese Operation in Allgemeinnarkose durchgeführt wird.

Zusammenfassend kann bei über 95% aller Patienten mit Sialolithiasis der Stein erfolgreich mit einer minimal-invasiven Therapie unter Erhalt der betroffenen Speicheldrüse entfernt werden. Eine Drüsenentfernung ist somit nur in Einzelfällen notwendig.

*Literatur beim Verfasser*



Prof. Dr. med. Dr. h.c.  
Heinrich Iro

### Informationen

- Prof. Dr. med. Michael Koch  
Oberarzt
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Iro  
Klinikdirektor  
Hals-, Nasen-Ohren-Klinik,  
Kopf- und Halschirurgie,  
Friedrich Alexander Universität  
Erlangen-Nürnberg,  
Waldstraße 1, 91054 Erlangen  
[www.hno-klinik.uk-erlangen.de/  
speicheldruesenzentrum](http://www.hno-klinik.uk-erlangen.de/speicheldruesenzentrum)  
Telefon: 09131-85 33339  
Hotline für niedergelassene Kollegen  
09131-85 40127

- KARL STORZ SE & Co. KG  
Dr.-Karl-Storz-Straße 34  
78532 Tuttlingen  
+49 7461 708-0  
[www.karlstorz.com](http://www.karlstorz.com)  
[info@karlstorz.com](mailto:info@karlstorz.com)



# Beispiel Hämophilie: Psychologische Unterstützung fördert Adherence und psychische Gesundheit bei chronischen Erkrankungen

Chronische Krankheiten zählen heute in den Industriestaaten zu den häufigsten und gesundheitsökonomisch bedeutsamsten Gesundheitsproblemen. Der Anteil der chronisch Kranken an der Bevölkerung in Deutschland steigt tendenziell weiter an. Die Hämophilie gehört zu den seltenen chronischen Erkrankungen – mit einem Anteil von ca. 0,01 % der Gesamtbevölkerung bzw. 8000 Betroffenen.

Für alle chronischen Erkrankungen gilt, dass sie – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß – zu psychosozialen Belastungen in der gesamten Familie führen. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die Prävalenz psychischer Probleme bei den Erkrankten, ihren Eltern und den Geschwisterkindern erhöht ist.

Der Behandlungserfolg ist bei chronischen Erkrankungen in besonderem Maße von einer guten Kooperation mit den Patienten und deren sorgfältiger Umsetzung der Therapiekonzepte abhängig (Adhärenz/engl. Adherence). Mangelnde Therapietreue stellt ein großes Problem dar und ist ursächlich für erhebliche, vermeidbare Krankheitsfolgen. Psychische Faktoren spielen für das komplexe Problem „Adherence“ eine große Rolle.

Für die meisten chronischen Erkrankungen wird daher psychosoziale Unterstützung angeboten oder zumindest gefordert. Für ein Hämophilie-Zentrum der höchsten Kategorie, ein „Comprehensive-Care-Center“ (CCC), ist das nach den Leitlinien der Welt-Hämophilie-Gesellschaft (WHF) obligatorisch.



Elisabeth Schleithoff,  
Dipl.-Psych., Psychologische  
Psychotherapeutin



Dr. med. Georg Goldmann

## Falldarstellung

Im Alter von drei Monaten erleidet Baby Paul bei einem Unfall einen Schädelbruch mit einer nachfolgenden Hirnblutung. Die Blutung wird operativ ausgeräumt, aber es kommt zu einer Nachblutung, die eine weitere Operation erforderlich macht. Erst nach einer weiteren Blutung, wird die Diagnose einer Hämophilie A schwerer Verlaufsform gestellt. Paul wird nun mit Gerinnungsfaktor VIII behandelt, ein drittes Mal ohne weitere Nachblutung operiert und erholt sich.

Die Behandlung mit dem wichtigen Gerinnungsfaktor muss intravenös und mehrmals wöchentlich erfolgen. Da Pauls Venen eine so häufige Injektionsfrequenz noch nicht verkraften, wird ihm ein sogenannter Broviak-Katheter implantiert. Pauls Mutter lernt, diesen Katheter zu bedienen und die Behandlung eigenständig zu Hause durchzuführen. Die Familie kann jetzt viele Arzt- und Krankenhausbesuche, die mit langen Fahrt- und Wartezeiten verbunden sind, vermeiden und gewinnt eine gewisse Autonomie zurück. Leider kommt es schon

bald zu wiederholten schweren bakteriellen Infektionen des Katheters, die eine baldige Explantation unumgänglich machen.

Die Familie wendet sich nun an das Bonner Hämophilie-Zentrum (siehe Infokasten Seite 19), um sich beraten zu lassen, wie die Behandlung fortgeführt werden kann. Paul ist inzwischen 14 Monate alt und seine Venen sind deutlich stabiler geworden. Die Experten des Bonner Hämophilie-Zentrums empfehlen, nach der Katheter-Entfernung eine Behandlung über die peripheren Venen zu versuchen. Nach reiflicher Überlegung entscheiden sich Pauls Eltern, die Katheter-Entfernung in der Kinderklinik des Bonner Universitätsklinikums durchführen zu lassen und die peripher-venöse Hämophilietherapie, die „ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung“ (siehe Infokasten Seite 19) im dortigen Hämophilie-Zentrum zu beginnen.

Schon während des stationären Aufenthalts bekommen Pauls Eltern Unterstützung durch die Psychologin des Teams. Zunächst kommt es darauf an, die Ängste und Schreckensbilder der Eltern, die durch die dramatischen Erlebnisse in den vergangenen Monaten hervorgerufen wurden, in realistisch-positive und hoffnungsvolle Vorstellungen zu verwandeln und ihr Selbstvertrauen und ihre Selbstwirksamkeit zu stärken.

Psychische Faktoren sind für den Erfolg der Venenpunktion von entscheidender Bedeutung, denn hohe Anspannung kann die Venensituation dramatisch verschlechtern. Paul und seine Eltern werden daher auch bei diesem Prozess kontinuierlich psychologisch unterstützt. Um Beruhigung und Sicherheitserleben zu fördern, kommen verschiedene verhaltenstherapeutische und hypnotherapeutische Strategien zum Einsatz. Die Kooperation im Team ist hier besonders eng. Alle Beteiligten, also Ärzte, Hämophilie-Assistentinnen und Psychologin, tragen das Konzept gemeinsam.

Zuerst wird Paul mit dem Ablauf des Spritzens vertraut gemacht und muss lernen, seine Angst zu bewältigen. Er sitzt dabei auf dem Schoß der Mutter. So ist er am besten festzuhalten, und – ebenso wichtig – diese Position gibt ihm Halt und beruhigt ihn. Für Paul, der mit medizinischer Behandlung

viele belastende Erfahrungen gemacht hat, ist es dennoch nicht leicht zu entspannen. Zwar leistet er kaum Widerstand, aber die Spannung in seinem Körper beeinträchtigt seine grundsätzlich guten Venen so sehr, dass auch die sehr erfahrenen Fachkräfte des Teams zu Anfang oft mehrere Punktionen benötigen, um erfolgreich substituieren zu können. Auch Pauls Mutter ist sehr angespannt, als sie schließlich in die Venenpunktion eingewiesen wird. Ihre Anspannung überträgt sich auf ihr ohnehin leicht irritierbares Kind und wirkt sich erschwerend auf den Lernprozess aus. Psychologische Unterstützung wird daher immer wieder erforderlich.

Insgesamt dauert es fast ein halbes Jahr, bis die intravenöse Behandlung durch Pauls Mutter zu Hause sicher gelingt und keine Hilfestellung durch das Hämophilie-Team mehr benötigt wird. Der Aufwand war erheblich, aber Paul konnten weitere chirurgische Maßnahmen (Katheter-Anlagen) und damit verbundene Infektionsrisiken dauerhaft erspart werden.

Als Venenpunktion und Behandlung zu Hause ohne Komplikationen gelingen, wendet sich Pauls Mutter noch einmal an die Psychologin des Hämophilie-Zentrums. Sie fühlt sich jetzt ungewöhnlich erschöpft und reizbar, leidet unter Schlafstörungen, diversen psychosomatischen Beschwerden und bricht unkontrollierbar in Tränen aus, wenn sie alte medizinische Berichte lesen muss. Schnell wird deutlich, dass sie die schlimmen, lebensbedrohenden Ereignisse im ersten Lebensjahr von Paul traumatisch verarbeitet hat und eine posttraumatische Belastungsreaktion (PTBS) vorliegt. Die Psychologin des Hämophilie-Zentrums, die als Psychologische Psychotherapeutin approbiert ist, bietet eine Traumatherapie an. Da sie über die medizinischen Fakten gut informiert und Pauls Mutter mit ihr vertraut ist, nimmt diese das Angebot – trotz einer nicht unerheblichen Anfahrtszeit – gerne an. Bereits nach elf Therapiesitzungen, verteilt über drei Monate, kann die therapeutische Arbeit erfolgreich beendet werden. Als wenige Monate nach Abschluss der Psychotherapie bei Paul eine weitere Operation im Kopfbereich notwendig wird, übersteht seine Mutter diese mit erstaunlicher Gelassenheit. Weit gelassener als der Vater, berichtet die Mutter.

Im weiteren Verlauf sucht die Familie noch einige Male psychosoziale Unterstützung im Hämophilie-Zentrum, u.a. beim Eintritt in den Kindergarten, beim Übergang in die Schule und bei verschiedenen erzieherischen Fragestellungen.

Heute ist Paul neun Jahre alt, akzeptiert seine Behandlung gut und ist über seine Erkrankung bestens informiert. Die Voraussetzungen dafür sind gegeben, dass er später gut mit seinen Ärzten kooperieren und seine Therapie angemessen umsetzen, also eine gute Adherence zeigen wird.

Für eine qualitativ gute psychosoziale Arbeit im Sinne einer ganzheitlichen Behandlung ist die enge

und stetige Zusammenarbeit im Team wesentlich. Im Hämophilie-Zentrum Bonn wird dies gewährleistet durch kurze Kommunikationswege – auch in räumlicher Hinsicht (der Beratungsraum befindet sich mitten im Ambulanzbereich), sowie regelmäßigen täglichen Informationsaustausch von Ärzten, Hämophilie-Assistentinnen und Psychologin.

Die Hämophilie ist heute mit modernen Gerinnungskonzentraten gut zu behandeln. Schwere Blutungen sind selten geworden und auch Spätfolgen in Form von Gelenkschädigungen sind bei verantwortungsvoller Behandlung weitgehend vermeidbar. Die erreichbaren guten Therapieergebnisse werden jedoch durch mangelnde Umsetzung des Therapiekonzepts gefährdet. Der Einsatz psychologischer Interventionen zu einer Verbesserung der erforderlichen Adherence ist grundsätzlich lohnend.

### **Der Einsatz psychologischer Interventionen zu einer Verbesserung der Adherence ist lohnend**

Einen positiven Einfluss auf die Therapietreue des Patienten hat sowohl ein guter Kenntnisstand als auch Einsicht in den Sinn der Therapie sowie der sichere Umgang mit der Selbst-Behandlung – im Falle der Hämophilie das Beherrschen der intravenösen Substitution von Gerinnungskonzentrat. Verhalten wird aber weit stärker durch Einstellungen und Emotionen gesteuert, als durch Einsichten und Fertigkeiten. Besonders wichtig ist die Förderung von Eigenverantwortung und Selbstwirksamkeitserwartungen, also das Vertrauen darauf, die Erkrankung durch eigenes Handeln erfolgreich kontrollieren zu können.

Ungünstige Einflussfaktoren sind Ängste und pessimistische Erwartungen, Hilflosigkeitsgefühle, Ablehnung oder Verleugnung der eigenen Hämophilie, Traumata und – nicht zuletzt – Schwierigkeiten und Belastungserleben beim Spritzen.

Negative Einstellungen und Emotionen haben meistens einen Erlebnishintergrund – oft unzureichend verarbeitete belastende Erlebnisse mit Krankheit im Allgemeinen und mit medizinischer Behandlung. In Familien, die von der Hämophilie betroffen sind, wirken sehr belastende, frühere Erlebnisse (schwerste Blutungen, HIV-Infektion, soziale Ausgrenzung etc.) von Familienmitgliedern oft nach, obwohl die Krankheitsverläufe heutzutage durch optimierte Behandlungsmöglichkeiten unkomplizierter sind. Diese emotionalen Blockaden wahrzunehmen und zu bearbeiten, ist dann nötig.

Die Behandlung der Hämophilie ist anspruchsvoll, da sie intravenös – und zumindest bei der schweren Verlaufsform – mehrmals wöchentlich erfolgen muss. Schwierigkeiten und Belastungserleben bei der Venenpunktion gehören zu den bedeutsamsten Ursachen für eine unzureichende Adherence. Die Vermeidung von Extremstress, besonders zu Beginn des Spritzens und beim Erlernen der Selbstbehandlung, gehört daher zu den zentralen Aufgaben der

Die Hämophilie ist eine angeborene und genetisch determinierte Blutgerinnungsstörung. Betroffenen Patienten fehlt ein bestimmter Gerinnungsfaktor im Blut oder er ist nicht funktionsfähig. Durch diesen Mangel an Gerinnungsfaktoren verläuft beim Hämophilen die Blutungsstillung extrem verzögert. Die Blutungen treten nicht nur bei Verletzungen, Operationen und anderen Eingriffen auf, sondern es kann auch spontan ohne erkennbaren Anlass zu Blutungen kommen. Diese müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden. Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren wird vor allem bei Kindern mit schwerer Verlaufsform regelmäßig als sogenannte Dauerbehandlung (Prophylaxe) mit einem festgelegten Dosierintervall durchgeführt. Im Erwachsenenalter kann die Dauerbehandlung in Abhängigkeit des klinischen Verlaufes fortgeführt werden. Alternativ hierzu kann auch bei Erwachsenen und Patienten mit leichteren Verlaufsformen eine Bedarfsbehandlung (On-Demand-Therapie) erfolgen. Die hämostaseologische Versorgung der Patienten mit Hämophilie findet ambulant und auch während einer notwendigen stationären Behandlung durch die Mitarbeiter des Hämophiliezentrums in Kooperation mit den klinischen Disziplinen statt. Das Hämophiliezentrum verfügt für ambulante und stationäre Patienten zudem über einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst sowie für Patienten und ihre Angehörigen über eine angegliederte psychologische Beratungsstelle. Für die Durchführung der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung beziehen die Patienten ihre individuell verordneten Gerinnungsfaktorkonzentrate über das Institut. Des Weiteren gehört zum Hämophiliezentrum ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapielevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden / 7 Tage) durchgeführt werden.



## Geschichte der psychosozialen Beratung im Hämophilie-Zentrum Bonn

Die für Hämophile lebenswichtigen Gerinnungsmedikamente wurden in den frühen 1980er-Jahren mit dem HI-Virus (HIV) kontaminiert. Das verursachte nicht nur eine medizinische, sondern auch eine emotionale Katastrophe bei allen Betroffenen. Um das seelische Leid zu lindern, wurde im Jahr 1989 im Rahmen eines Forschungsprojektes des Bundesministeriums für Gesundheit am Hämophilie-Zentrum Bonn – wie auch an einigen

anderen Standorten – die Psychologenstelle für die psychosoziale Beratung geschaffen. Das Beschäftigungsverhältnis wurde mehrmals verlängert, bis es im Jahr 1996 von der Universitätsklinik Bonn als unbefristete Anstellung übernommen wurde. Die psychosoziale Beratung wurde damit zum festen Bestandteil einer ganzheitlichen Hämophilie-Behandlung am „Comprehensive Care-Center“ Bonn.

Eine HIV-Infektion betrifft ebenso wie die Hämophilie-Erkrankung die ganze Familie. Von Anfang an stand daher das Angebot psychosozialer Beratung nicht nur allen Patienten des Zentrums, sondern auch ihren Angehörigen ohne Formalitäten zur Verfügung. Die grundlegenden Prinzipien der Arbeit – Niederschwelligkeit, Ressourcenorientierung und vor allem enge Kooperation mit dem gesamten Team sind heute wie damals gültig. Das Angebot umfasst Beratung bei allen psychologischen, pädagogischen und sozialen Fragen sowie Unterstützung im Kontakt mit Ämtern und Behörden. Auch im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im Universitätsklinikum Bonn steht die Psychologin den Patienten zur Verfügung.



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg,  
Ärztlicher Direktor

logischen, pädagogischen und sozialen Fragen sowie Unterstützung im Kontakt mit Ämtern und Behörden. Auch im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im Universitätsklinikum Bonn steht die Psychologin den Patienten zur Verfügung.

## Informationen

■ Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT) im Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn  
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg  
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann  
Dipl. Psychologin Elisabeth Schleithoff  
Telefon: +49-(0)-228-287-15188  
24-Notfalltelefon:  
+49-(0)-170-2144888

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.  
www.igh.info  
Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V.  
www.dhg.de

psychologischen Begleitung. Frühe Traumatisierungen im Kontext der Behandlung können äußerst langfristige negative Folgen sowohl für die seelische Funktionsfähigkeit als auch für die Qualität der Selbstbehandlung haben.

Folgeprobleme einer ungenügenden Behandlung machen sich für den Hämophilie-Patienten in der Regel nicht unmittelbar, sondern oft erst nach vielen Jahren bemerkbar. Daher ist es schwierig die Motivation aufrechtzuerhalten. Wenn die Hämophilie vom Patienten abgelehnt oder verleugnet wird, steigt die Gefahr eines vorübergehenden Ver-

meidens oder „Vergessens“ der Behandlung, da sie ihn regelmäßig wieder mit seiner Erkrankung konfrontiert. Die psychologische Unterstützung eines Patienten, seine Erkrankung zu akzeptieren und in sein Selbstbild zu integrieren, leistet somit nicht nur einen Beitrag zu seiner psychischen Stabilität, sondern auch zu seiner Fähigkeit, die als sinnvoll erachteten Therapiekonzepte auch adherent umzusetzen.

Autoren: Dr. med. Georg Goldmann  
Elisabeth Schleithoff, Dipl.-Psych., Psychologische Psychotherapeutin

## Advertorial

Für Menschen mit chronischen Erkrankungen ist es wichtig, den Alltag ohne Einschränkungen erleben zu können. Dazu ist eine Kooperation zwischen Ärzten, Pflegepersonal, Patienten, Angehörigen und auch Vertretern von Krankenkassen notwendig. Die Erfahrungen aus dem Bonner Zentrum zeigen, wie wichtig eine interdisziplinäre Kommunikation für den langfristigen Therapieerfolg ist.

Menschen mit einer seltenen Erkrankung, wie der Hämophilie, sind dabei zusätzlich noch von Unverständnis, falschen Vorstellungen und fehlender Unterstützung außerhalb der Klinik, in den Schulen, Kindergärten, bei der Ausbildungs- und Arbeitssuche betroffen.

Novo Nordisk trägt mit der Initiative „changing haemophilia“ zum besseren allgemeinen Verständnis der Erkrankung bei und unterstützt Menschen mit Hämophilie neben einer modernen Faktorthherapie mit umfassenden zusätzlichen fachübergreifenden Behandlungskonzepten.

Dazu finden Sie auf unserer Webseite: [www.novonordisk.de](http://www.novonordisk.de) in der Rubrik „Patienten“ gut und einfach verständliche Informationen rund um die Themen Ernährung, Physiotherapie, Sport und Reisen mit Hämophilie. Im Downloadbereich sind alle unsere Informationen für Sie auch zum Nachlesen verfügbar und gerne informiert Sie unser Kundenservice persönlich.

Wir freuen uns über Ihr Interesse und nehmen auch gerne Ihre Anregungen auf.



Gleich mal reinklicken!

■ Novo Nordisk Pharma GmbH  
Biopharmaceutical Business Unit  
Brucknerstrasse 1  
D-55127 Mainz  
+496131 903-0 Zentrale

[www.novonordisk.de](http://www.novonordisk.de)  
Download- und Bestell-Service für Patientenmaterialien

Mit freundlicher Unterstützung der Novo Nordisk Pharma GmbH



# Biologischer Aortenklappenersatz

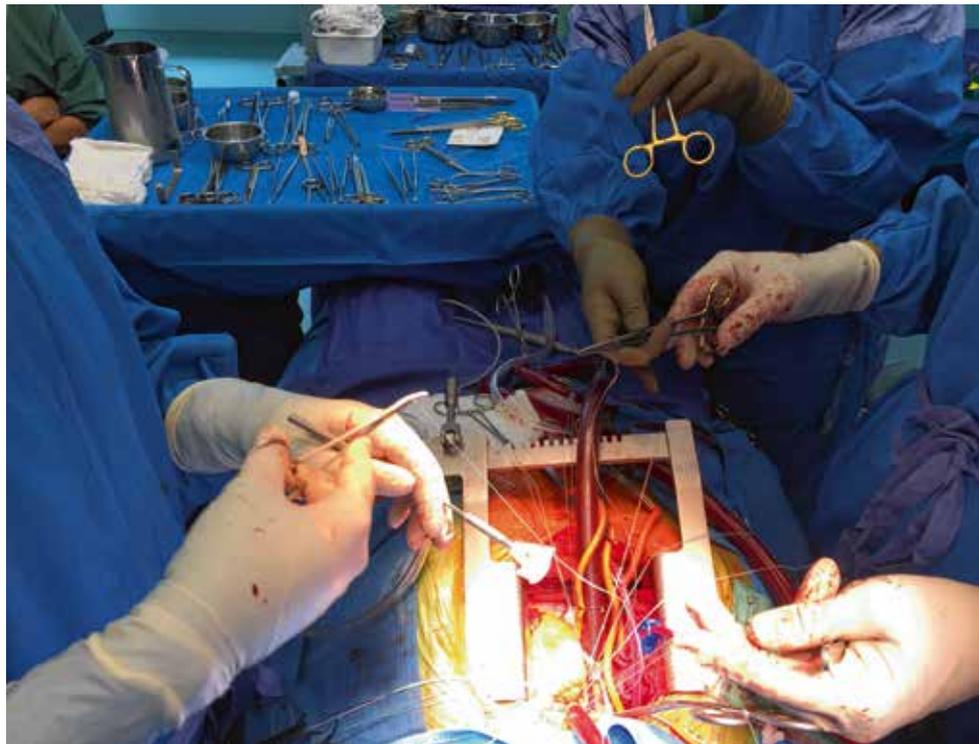
In Deutschland werden pro Jahr etwa 10.000 offene Aortenklappenersatz-Behandlungen durchgeführt. Damit ist ein Aortenklappenersatz neben der aortokoronaren Bypass-Operation der zweithäufigste operative Eingriff am Herzen.

Wenn das Auslassventil des Herzens sich verengt (Aortenklappenstenose) oder undicht wird (Aortenklappeninsuffizienz), dann bemerken betroffene Patienten diese Verengung durch Luftnot bei Belastung oder schlimmstenfalls auch im Ruhezustand. Diese Symptomatik ist als Alarmsignal zu werten und sollte bei gleichzeitig bestehendem schwerem Herzklappenfehler zu einer invasiven Behandlung führen. Auch Engegefühl in der Brust (Angina pectoris) oder ein plötzlicher Kreislaufkollaps (Synkope) können typische Symptome eine Aortenklappenproblematik darstellen.

Mit dem Stethoskop ist über der Aortenklappe ein systolisches (Stenose) und bei der Insuffizienz ein diastolisches Herzgeräusch zu differenzieren. Die Diagnose einer Klappenstenose oder Undichtigkeit wird dann definitiv mittels transthorakalem Ultraschall gesichert. Eine Überweisung in ein spezialisiertes Herzzentrum zur weiteren Behandlung und Abwägung der Alternativen ist dann unerlässlich.

Ein Aortenklappenersatz wird notwendig, wenn die Herzklappe stark verkalkt ist. Bleibt die Erkrankung unentdeckt oder wird nicht rechtzeitig behandelt, ist dies mit einem hohen Gesundheitsrisiko verbunden. Die Folgen sind häufig Herzmuskelschwäche, Lungenhochdruck, Herzinfarkt oder auch ein letaler Ausgang. Im Durchschnitt endet eine unbehandelte, schwere Aortenstenose bei der Hälfte der Patienten innerhalb von ein bis zwei Jahren nach Einsetzen der Symptome tödlich.

Ein Aortenklappenersatz ist eine effektive Therapie bei schwerer Aortenklappenstenose und bei nicht reparierbarer Insuffizienz der Klappe. Bei Hochrisiko-Patienten wird der Aortenklappenersatz routinemäßig als TAVI Prozedur (Transcatheter aortic valve implantation) mit zusammenfaltbaren Prothesen durchgeführt, die über die Leiste oder die Herzspitze eingebracht werden. Eine solche TAVI Prozedur kann teilweise sogar in örtlicher Betäubung und ohne Vollnarkose durchgeführt werden. Bei dem Eingriff wird die neue Herzklappe mit einem Ballon oder mittels selbst-expandierbarem Gittergerüst in die verengte Aortenklappe eingebracht. Neben den Risiken durch den jeweiligen Zugangsweg, können auch bei diesem schonenden Verfahren weitergehende Komplikationen auftreten (Schlaganfall; Herzbeutelamponade). Diese schweren Komplikationen sind allerdings extrem



selten. Ein weiteres mögliches Problem des Eingriffs stellt allerdings der komplette AV-Block als Rhythmusstörung dar, weshalb etwa 15% der Patienten nach einer TAVI auch einen Herzschrittmacher benötigen.

Entsprechend der Leistungsstatistik der herzchirurgischen Fachgesellschaft „DGTHG“ wird mittlerweile bereits die Hälfte der Aortenklappenersätze als TAVI Prozedur durchgeführt. Bei Patienten mit mittlerem oder insbesondere geringem Risikoprofil für eine Operation, ist der offene Aortenklappenersatz nach wie vor die Standardprozedur. Die Wahl des individuell richtigen Verfahrens wird heutzutage in allen Kliniken in einem interdisziplinären Team aus Kardiologen, Herzchirurgen und anderen Spezialisten festgelegt. Nicht selten kommt es bei diesen „Herzkonferenzen“ vor, dass auch eine abzuwartende Haltung eingenommen wird, oder eine invasive Therapie aufgrund vieler Begleiterkrankungen aus medizinischer Sicht abgelehnt werden muss.

Für den operativen Aortenklappenersatz stehen biologische und mechanische Prothesen zur Verfügung. Vorteil der mechanischen Prothesen ist die dauerhafte Haltbarkeit ohne Abnutzung; die Patienten müssen aber lebenslang eine aggressive Blutverdünnung (mit Marcumar) erhalten, um Gerinnselbildung an der mechanischen Herzklappe zu verhindern. Ferner kann das charakteristische Geräusch der mechanischen Herzklappenprothesen geräuschempfindliche Patienten oder deren Ehegatten belasten oder bisweilen auch beunruhigen. Die mechanischen Herzklappenprothesen werden



Prof. Dr. med. Matthias Siepe



Herzklappenprothesengruppen - mit mehr Blutungen bei den Patienten mit mechanischer Prothese und mehr erneuten Operationen bei den Bioklappen-Trägern.

Fragt man Patienten, die sich in jüngerem Alter für eine biologische Prothese entschieden haben nach Ihren Beweggründen, so werden meist zwei Umstände genannt: Die Belastung durch lebenslange Blutverdünnung und die unproblematische Nachbehandlung.

Die durch Langzeitanalysen erhobenen Daten zur lebenslangen Blutverdünnung sind alarmierend; es treten ca. 1% schwere Blutungskomplikationen pro Patientenjahr auf. Für junge Patienten kann dies also ein 50%-iges Risiko für folgenschwere Blutungen (Hirn-, Magen- oder Darmblutung) auf Ihr erwartetes Restleben bedeuten. Desweiteren besteht durch die neuen Technologien der minimal-invasiv implantierbaren Klappenprothesen eine sichere Option, auch ohne erneute offene Operation eine Behandlung einer degenerierten Bioklappe. Bereits heutzutage ist eine TAVI Prozedur in eine Klappenprothese hinein (sogenannte valve-in-valve Prozedur) ein Routineverfahren, das sich in Zukunft mit größter Wahrscheinlichkeit noch weiter etablieren wird. Bis dato ist jedoch noch unklar, wie lange die Spezialprothesen für die TAVI Prozedur ohne Degeneration halten, da die Klappen bislang ausschließlich bei sehr alten Patienten eingesetzt wurden.

Aus den oben genannten Gründen haben die amerikanischen Gesundheitsbehörden ihre Richtlinien zur Behandlung der Aortenklappe entsprechend geändert und die Implantation einer biologischen Klappe auch für Patienten ab 50 Jahre empfohlen. Die neuen europäischen Richtlinien halten hingegen an der Altersgrenze von 60 Jahren fest.

aufgrund ihrer unbeschränkten Haltbarkeit jedoch bei Patienten unter 60 Jahren grundsätzlich empfohlen.

Biologische Klappenprothesen haben den großen Vorteil, dass der Patient keine aggressive Blutverdünnung benötigt; die Implantate können aber langfristig degenerieren. Das bedeutet, dass nach vielen Jahren Veränderungen an den Klappensegeln auftreten können, die dann eine erneute Dysfunktion und auch Intervention bedingen. Aus diesen Gründen wird eine biologische Klappenprothese insbesondere für Patienten empfohlen, die über 65 Jahre alt sind - und damit die Wahrscheinlichkeit eines notwendigen Klappenaustausches altersabhängig gering ist. Bei jüngeren Patienten sollte nur bei klaren Kontraindikationen gegen eine Blutverdünnung keine mechanische Klappenprothese eingesetzt werden.

Diese Situation hat sich allerdings in den letzten Jahren grundlegend geändert. Es entscheiden sich immer mehr Patienten mit einem Alter auch deutlich unter 60 Jahren für die Implantation einer biologischen Prothese. Nachträgliche Untersuchungen an jungen Patienten (<60 Jahre) mit biologischem Aortenklappenersatz, bestätigen eindeutig ein praktisch identisches Langzeitüberleben für beide

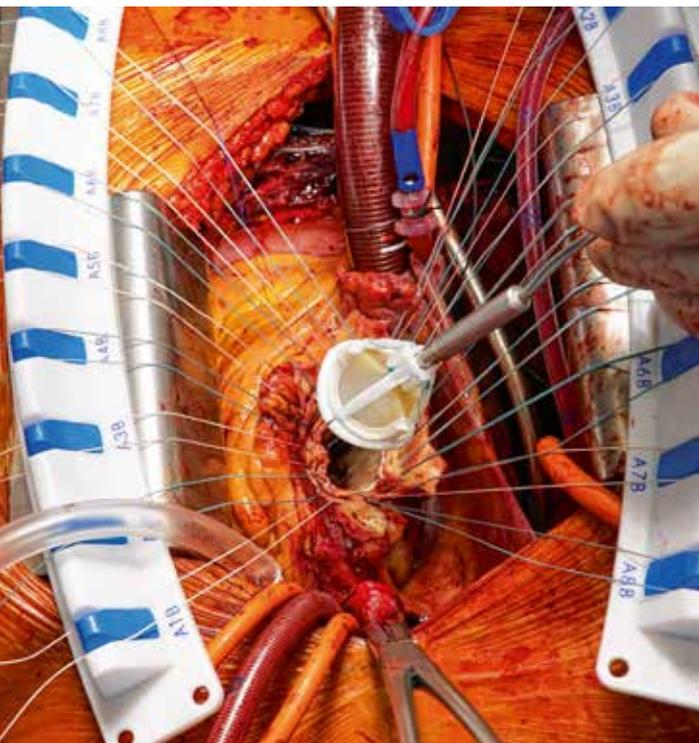


Abbildung 1: biologischer Aortenklappenersatz mit der Edwards INSPIRIS RESILIA 25mm Bioprothese

Abbildung 2: Die biologische Klappenprothese ist mit einer Dacron-Prothese für den Ersatz der Aorta ascendens zu einem sogenannten biologischen Conduit zusammengenäht worden, so dass in diesem Fall Aortenklappe und Aortenwurzel gemeinsam ersetzt werden konnten.



Entstanden sind zwar beide Richtlinien aufgrund der gleichen Datenlage aber anscheinend mit unterschiedlicher Interpretation der wissenschaftlichen Ergebnisse. Das bedeutet leider keine ganz klaren Leitlinien in der Gesprächsführung vor einem Aortenklappenersatz. Mit jedem Patienten sollte grundsätzlich gemeinsam eine individuelle Lösung erarbeitet werden. Aufgabe des Mediziners ist es hierbei, in einem ergebnisoffenen Gespräch alle möglichen Alternativen zu thematisieren. In den meisten Fällen kommt man im Laufe des Gesprächs sehr gut zu einer einvernehmlichen Entscheidung: „Ich möchte auf keinen Fall nochmal an der Klappe operiert werden müssen“ – dies würde sicherlich ganz deutlich für einen mechanischen Klappenersatz sprechen.... „Ich möchte auf keinen Fall eine dauerhafte Blutverdünnung hinnehmen müssen“ – dieser Patientenwunsch bedingt die Implantation eines biologischen Klappenersatzes.

Alle genannten Aspekte lassen uns Behandler, aber natürlich auch die Patienten, auf neue und haltbarere biologische Prothesen hoffen. Es ist im Sinne der betroffenen Patienten zu begrüßen, dass viele Forschungsanstrengungen zur Verbesserung der biologischen Herzklappenprothesen existieren. Aktuell hat eine neue biologische Herzklappe mit einer speziellen Technologie Marktreife erlangt, in die große Hoffnungen gesetzt werden. Die INSPIRIS RESILIA Herzklappe von Edwards verfügt über zwei Besonderheiten, welche sie für den Einsatz speziell bei jüngeren Patienten interessant macht:

1. Das Gerüst der Herzklappe, an dem es in den Klappenring des Patienten implantiert wird, hat eine Sollbruchstelle, welche im Falle einer späteren minimal-invasiven valve-in-valve Prozedur für eine leichtere Implantation einer größeren TAVI-Klappe genutzt werden kann. Dies birgt den Vorteil, dass die eingesetzte zweite Prothese für den Patienten die korrekte effektive Öffnungsfläche aufweist und ihrerseits damit wahrscheinlich länger funktioniert.

2. Die Klappensegel bestehen aus einem neuartig behandelten tierischen Material: Das RESILIA



Herzklappengewebe. Hierfür wird Rinderperikard mit einer besonderen Schutzlösung behandelt, die eine Degeneration nach Implantation verhindern soll. Die tierexperimentellen Daten dazu zeigen im Vergleich zu dem bislang bei Bioklappen verwendeten Rinderperikard eine deutliche Verlangsamung oder fast Aufhebung des Degenerationseffektes.

Die ersten Daten aus klinischen Einsätzen sind ebenfalls erfolgversprechend. Aus unserer eigenen Erfahrung bei dem Einsatz dieser Herzklappe können wir Positives berichten und sind mit der initialen Performance sehr zufrieden. Es bleibt hingegen abzuwarten, ob eine Degeneration auf lange Sicht tatsächlich verhindert oder vermindert werden kann.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass die TAVI-Prozedur und der operative Aortenklappenersatz sichere und effektive Prozeduren sind, die Ihren Platz nebeneinander für verschiedene Patientenkollektive gefunden haben. Bei einem offenen chirurgischen Aortenklappenersatz werden immer mehr biologische Herzklappen eingesetzt. Neue Technologien bei den biologischen Klappenprothesen werden benötigt, um die Zahl an Nachbehandlungen und damit auch die Langzeitperspektive für betroffenen Patienten zu verbessern.



## Informationen

■ Prof. Dr. med. Matthias Siepe  
Stellvertretender Ärztlicher Direktor  
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Universitäts Herzzentrum Freiburg  
Bad Krozingen  
Hugstetterstrasse 55  
79106 Freiburg  
+49-761-270-0 Zentrale  
+49-761-27093320 (Fax)  
[www.universitaets-herzzentrum.de](http://www.universitaets-herzzentrum.de)

■ Edwards Lifesciences GmbH  
Edisonstraße 6  
85716 Unterschleißheim  
Telefon: +49 89 954 75 0  
[info\\_deutschland@edwards.com](mailto:info_deutschland@edwards.com)  
[www.edwards.com/de](http://www.edwards.com/de)  
<http://www.neueherzklappe.de>



# Autoimmun-Enzephalitis

## Labordiagnostik zum Nachweis antineuronaler Autoantikörper

In den letzten Jahren sind immer neue Formen von Hirnentzündungen identifiziert worden, die durch gegen das Nervensystem gerichtete Antikörper ausgelöst werden. Die Kenntnis dieser Enzephalitiden hat zu diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten geführt, die noch vor

kurzem undenkbar schienen. Das Krankheitsspektrum ist weit und umfasst Bewegungsstörungen, demyelinisierende Erkrankungen, Epilepsien, Psychosen oder Demenzen. Den wichtigsten Hinweis auf die korrekte Diagnose liefert die Testung von Blut oder Liquor auf die zugrundeliegenden pathogenen Auto-Antikörper.

Die bekannteste und zugleich häufigste Autoimmun-Enzephalitis ist die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, bei der es zur Bildung von Auto-Antikörpern gegen den auf Nervenzellen vorkommenden Glutamat-Rezeptor vom Typ NMDA kommt. Die Betroffenen sind in der Regel noch relativ junge Patienten; Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Nach einer Prodromalphase mit Kopfschmerzen oder Krankheitsgefühl kommt es zu einem schizophreniformen Syndrom, die Patienten werden zunächst in die Psychiatrie aufgenommen. Im weiteren Verlauf entwickelt die Mehrzahl epileptische Anfälle, Hyperkinesien vor allem im Gesicht sowie vegetative Störungen mit Blutdruckkrisen oder Asystolien. Einige Patienten müssen zum Teil monatelang auf einer Intensivstation beatmet werden, dennoch ist die Prognose bei rascher Einleitung einer ausreichend aggressiven Immuntherapie so gut, dass die Mehrheit in Schule oder Beruf zurückkehren kann.

Die Entdeckung dieser autoimmun bedingten Enzephalitis hatte weitreichende Konsequenzen, vor allem in der Neurologie und in der Psychiatrie. Zum einen konnte eine offenbar häufige Erkrankung identifiziert werden, die zuvor unter dem Verdacht auf eine drogeninduzierte Psychose, nicht-infektiöse Enzephalomyelitis, Enzephalitis ohne Erregernachweis oder dissoziative Störung fehlgedeutet und somit in der Regel nicht immuntherapeutisch behandelt wurde. Zum anderen hat diese Entdeckung forschende Mediziner motiviert und zur Identifizierung einer großen Anzahl weiterer, bis dahin unbekannter Antikörper, geführt.

Inzwischen konnte bewiesen werden, dass die NMDA-Rezeptor-Antikörper direkt pathogen sind. Mittels molekularbiologischer Methoden wurden monoklonale Antikörper von Patienten mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (Abb. 1A) rekombinant hergestellt und an Hippocampus-Neuronen gezeigt, dass die Antikörper zu einer Interna-

lisierung des NMDA-Rezeptors führen, die für die synaptische Übertragung damit nicht mehr zur Verfügung stehen (Abb. 1B; Kreye et al. 2016, BRAIN). Dieser Mechanismus zeigt zum einen, dass Patienten mit dem Nachweis dieser Antikörperform das Risiko einer Entwicklung neuropsychiatrischer Störungen tragen, zum anderen liefert es den lange gesuchten wissenschaftlichen Beleg, der eine zum Teil aggressive Immuntherapie bei diesen Patienten begründet. Die Bindung der Antikörper an ihr Zielprotein macht man sich auch für den diagnostischen Nachweis zunutze (Abb. 1C, Mitte).

Traditionell wird Liquor oder Serum der Patienten auf Hirnschnitte einer Maus oder Ratte gegeben: Die Antikörper binden spezifisch, z.B. an den NMDA-Rezeptor im Hippocampus (Abb. 1C, links).

Verfeinerte Tests mit noch höherer Sensitivität basieren auf gentechnisch veränderten Zellen, die auf ihrer Oberfläche das Zielprotein in hoher Konzentration produzieren. Diese Zell-basierten Testverfahren sind mittlerweile der Goldstandard in der Diagnostik antineuronaler Auto-Antikörper geworden (Abb. 1C, rechts).

Für jeden dieser neuen Antikörper gilt, dass sie für ein eigenständiges Krankheitsbild verantwortlich sind. Die genaue Kenntnis mittels gesicherter Labordiagnostik hilft daher nicht nur bei der eindeutigen Zuordnung des klinischen Syndroms, sie bedingt auch die Art der individuellen Immuntherapie, ermöglicht eine weiterführende Prognose und sagt aus, wie wahrscheinlich die Assoziation mit einer Tumorerkrankung ist. Das in mehr als der Hälfte der Fälle unauffällige zerebrale MRT (selbst bei einer schweren Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis) macht deutlich, dass ohne die Testung auf Auto-Antikörper eine frühe Diagnosestellung nicht möglich ist.

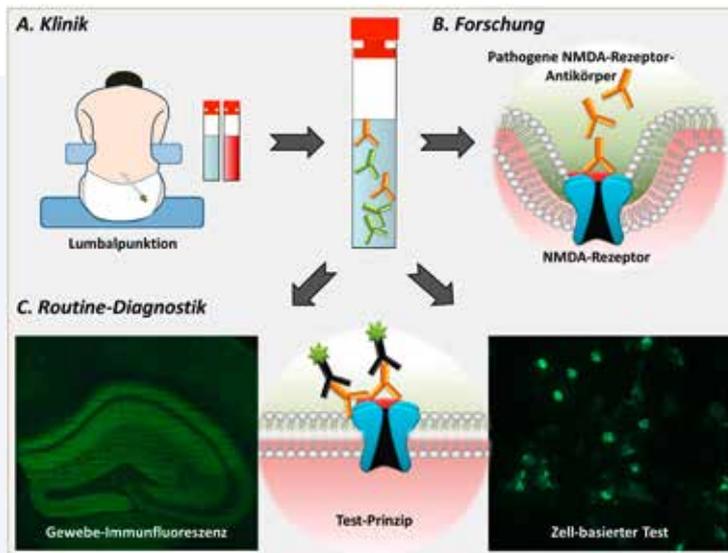
Nach der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist die Enzephalitis mit LGI1-Antikörpern die zweithäufigste Form der autoimmun-bedingten Hirnent-



PD Dr. med. Harald Prüß

Abb. 1: Diagnostik pathogener Auto-Antikörper

Bei Verdacht auf eine Autoimmun-Enzephalitis sollte routinemäßig Liquor und Serum entnommen werden (A). In der Probe befinden sich die Krankheits-assoziierten Antikörper (hier NMDA-Rezeptor-Antikörper, gelb) sowie eine Reihe weiterer Antikörper (grün). Aktuelle Forschungsergebnisse konnten eindeutig nachweisen, dass die NMDA-Rezeptor-Antikörper direkt pathogen sind und zu einer Internalisierung von NMDA-Rezeptoren in Nervenzellen führen (B). Dieselben pathogenen Antikörper werden auch in der Routine-Diagnostik nachgewiesen (C): Die Antikörper binden an ihr Zielprotein und werden dann durch eine Färbereaktion mit einem Fluoreszenz-gekoppelten Zweitantikörper sichtbar gemacht (Mitte). Auf diese Weise lassen sich Auto-Antikörper entweder auf Hirnschnitten durch ihr charakteristisches Bindungsmuster darstellen (links) – oder durch Bindung an gentechnisch veränderte Zellen, die auf der Oberfläche das jeweilige Zielprotein exprimieren (rechts). Zusammen mit dem typischen klinischen Bild gilt der positive Antikörpernachweis als beweisend für die jeweilige Enzephalitis.



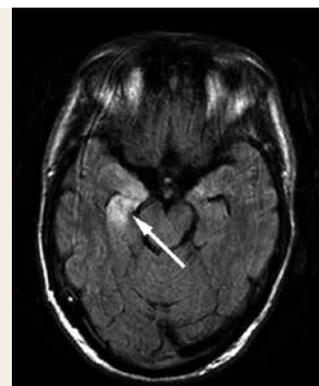
zündungen. Das LGI1-Protein ist mit spannungsge- steuerten Kaliumkanälen (früher als VGKC-Antikörper zusammengefasst) verbunden und ragt aus der Nervenzellmembran heraus. Aus diesem Grunde können die Antikörper perfekt daran binden. Die Patienten haben meist eine limbische Enzephalitis mit Gedächtnisstörungen, psychiatrischen Auffälligkeiten, epileptischen Anfällen und einer Hyponatriämie, besonders häufig sind ältere Männer betroffen. Charakteristisch sind kurzzeitige ipsi- oder bilaterale Zuckungen von Gesicht und Arm, die sogenannten faziobranchialen dystonen Anfälle (FBDS). Bereits in diesem Stadium müssen die LGI1-Antikörper in einem Zell-basierten Test unbedingt nachgewiesen werden, um eine schnelle Immuntherapie einzuleiten und den sonst fast unvermeidlichen Übergang in eine bilaterale Hippocampusatrophie mit schwersten demenzähnlichen Gedächtnisstörungen zu vermeiden.

Auch gegen GABA-Rezeptoren können Antikörper gebildet werden und zu den typischen klinischen Störungen führen – häufig mit ausgeprägten epileptischen Anfällen – und bei der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Enzephalitis sogar mit therapierefraktärem Status. Die GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Enzephalitis ist häufig mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert, wonach im Falle positiver Antikörper gezielt gesucht werden muss. Bei der Glycin-Rezeptor-Enzephalitis kommt es zu überschießender neuronaler Aktivität mit Schreckhaftigkeit, einschließenden Muskelspasmen, generalisierter Reflexsteigerung und kognitiven Defiziten. Einige Fälle des Stiff-Person-Syndroms scheinen durch Glycin-Rezeptor-Antikörper verursacht zu sein. Relativ neu entdeckt wurde die Enzephalitis mit DPPX-Antikörpern, bei der sich die Immunreaktion sowohl gegen das DPPX-Protein im Gehirn als auch im Darm richtet. Entsprechend finden sich zu Beginn der Erkrankung in aller Regel ungeklärte Diarrhoen mit starkem Gewichtsverlust. Erst später kommen zentrale Symptome wie Tremor, epileptische Anfälle und Myoklonien hinzu. Patienten mit einer AMPA-Rezeptor-Enzephalitis können epileptische Anfälle

und Gedächtnisstörungen haben; im Vordergrund steht aber meist ein psychotisches Syndrom. Ebenfalls mit führender psychiatrischer Symptomatik beginnt die Enzephalitis mit Antikörpern gegen den metabotropen Glutamatrezeptor 5 (mGluR5). Die Persönlichkeitsveränderungen mit emotionaler Instabilität sowie die subakuten Wesensänderungen können entsprechend mit einer primär psychiatrischen Erkrankung verwechselt werden und nur durch den Nachweis der entsprechenden Auto-Antikörper klar diagnostiziert werden.

Es empfiehlt sich grundsätzlich, Liquor und Serum zu untersuchen, da bei einigen Patienten die Antikörper nur im Liquor auftreten (z.B. in 15-20% der Patienten mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis), während sie bei anderen Erkrankten im

Abb. 2: Limbische Enzephalitis mit mesiotemporaler Signalsteigerung im MRT (Pfeil)



### Fallbeispiel

Die 55-jährige Finanzbeamtin Gerda H. wirkte auf ihre Arbeitskollegen seit einigen Tagen verändert. Sie war leicht reizbar, schien Dinge zu vergessen, hatte wichtige Akten unauffindbar verlegt und kam heute fast zwei Stunden zu spät zur Arbeit, was in all den Dienstjahren nicht ein einziges Mal vorgekommen war. Während der Mittagspause stürzte sie plötzlich zu Boden, zuckte an Armen und Beinen und wirkte noch immer abwesend, als der Rettungswagen eintraf. Es wurde anfangs ein epileptischer Anfall diagnostiziert, doch den Notarzt verunsicherten die eigentümlichen Zuckungen des linken Gesichts und linken Arms, die alle paar Minuten auftraten. Im Krankenhaus wurde eine deutliche Hyponatriämie von 122 mmol/l festgestellt. Die behandelnden Ärzte vermuteten eine durch Herpes-Viren ausgelöste Enzephalitis, allerdings blieb die PCR-Schnelltestung auf Herpes Viren negativ. Im zerebralen MRT zeigte sich rechtsseitig eine Signalsteigerung im Schläfenlappen (Abb. 2). Bei der Suche nach antineuronalen Auto-Antikörpern mittels Zell-basiertem Assay fanden sich im Serum hochpositive Titer von Antikörpern gegen LGI1. Die Patientin erhielt daraufhin hochdosiertes Kortison sowie eine therapeutische Apherese, worunter innerhalb weniger Tage die faziobranchialen dystonen Anfälle sistierten. Auch die für die LGI1-Antikörper-Enzephalitis charakteristische Hyponatriämie normalisierte sich innerhalb der ersten Woche.

## Informationen

■ PD Dr. med. Harald Prüb  
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Arbeitsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“ und Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

■ Charité-Sprechstunde für Enzephalitis & Paraneoplasien:  
[https://neurologie.charite.de/leistungen/klinische\\_schwerpunkte/enzephalitis\\_und\\_paraneoplasien/](https://neurologie.charite.de/leistungen/klinische_schwerpunkte/enzephalitis_und_paraneoplasien/)

■ Angehörige und Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis geben einen verständlichen Überblick über die Krankheit, bieten praktische Hilfestellung an und vermitteln Kontakte:  
[www.anti-nmda-rezeptor-enzephalitis.de](http://www.anti-nmda-rezeptor-enzephalitis.de)

■ Arbeitsgruppe für Autoimmune Enzephalopathien am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin:  
<https://www.dzne.de/standorte/berlin/forschergruppen/pruess.html>

■ Das Deutsche Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis bietet Expertenrat und wissenschaftliche Kooperationen:  
[www.generate-net.de](http://www.generate-net.de)

■ Nachweis der direkten Pathogenität von monoklonalen Patienten-Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren (Kreye et al. 2016, Brain 139 (Pt 10):2641–2652):  
<https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/aww208>

■ EUROIMMUN AG  
Dr. Dominik Jäger  
D-23560 Lübeck  
Seekamp 31  
Telefon 0049 (0) 45 1 / 58 55-0  
E-Mail [euroimmun@euroimmun.de](mailto:euroimmun@euroimmun.de)

Serum zu finden sind (z.B. bei der LGI1-Antikörper-Enzephalitis). Außerdem ist es sinnvoll, auf mehr als nur ein Ziel-Antigen zu testen (sog. Panel-Diagnostik), da sich allein aus dem klinischen Bild einer Autoimmun-Enzephalitis der zugrundeliegende Antikörper nicht eindeutig vorhersagen lässt. (Abb. 3). So kann eine akute Psychose bei einer jungen Frau neben NMDA-Rezeptor-Antikörpern auch durch Antikörper gegen Neurexin-3α, GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren oder den metabotropen Glutamatrezeptor 5 (mGluR5) ausgelöst werden.

Besonderes Augenmerk muss in der Antikörperdiagnostik neuerdings darauf gerichtet werden, dass der Nachweis eines infektiologischen Erregers keineswegs eine autoimmune Enzephalitis ausschließt. Gemäß aktuellen Forschungsergebnissen ist es sogar im Gegenteil so, dass als Folge einer Herpes-Enzephalitis sekundär Auto-Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren und weitere neuronale Oberflächenproteine entstehen können: Nach eigenen Untersuchungen in bis zu 20% der virusbedingten Enzephalitiden. Dabei kommt es 3–8 Wochen nach einer Enzephalitis mit Herpes-simplex-Virus-I zu einer sekundären Verschlechterung, die bisher fälschlicherweise als Rückfall der Herpes-Enzephalitis interpretiert wurde. Tatsächlich handelt es sich um eine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis mit hohen Antikörper-Spiegeln in Liquor oder Serum. Bei Erwachsenen dominiert in dieser Phase ein Psychosyndrom mit Gedächtnisstörungen, während bei Kindern relativ stereotyp vor allem choreoathetische Bewegungsstörungen auftreten. Nach diesen postviralen Autoimmun-Enzephalitiden muss aktiv gefahndet werden, um schnell und wirksam mit einer Immuntherapie behandeln zu können. Dieser Pathomechanismus ist nicht auf HSV-1 und die Bildung von NMDA-Rezeptor-Antikörpern beschränkt. Somit steht die interessante Frage mit hoher klinischer Relevanz im Raum, unter welchen Bedingungen Viren generell zur Ausbildung autoimmuner Hirnentzündungen führen können. Vielleicht reichen schon kleinere erregerebedingte Stimulationen des Immunsystems aus, um die Bildung von Auto-Antikörpern und damit milde klinische Syndrome auszulösen, die bisher nicht als autoimmun interpretiert wurden, z.B. Gedächtnisstörungen, Fatigue, affektive Störungen oder milde psychotische Symptomen?

Die Entwicklung der letzten Jahre mit immer neu entdeckten Auto-Antikörpern läßt vermuten, dass auch in Zukunft noch weitere Antikörper als Ursache vielgestaltiger neuropsychiatrischer Syndrome gefunden werden. In der klinischen Routine stellt sich folglich die Frage, ob im Falle einer negativen Diagnostik auf Zell-basierten Assays trotzdem ein neuer, noch nicht definierter Antikörper, vorliegen könnte. Daher sollte in einem Forschungslabor die Analyse von Liquor und Serum auf Hirnschnitten durchgeführt werden, um auch bisher nicht charakterisierte Bindungsmuster an Strukturen im Hippocampus, Kleinhirn oder den Basalganglien identifizieren zu können. In klinisch plausiblen Fäl-

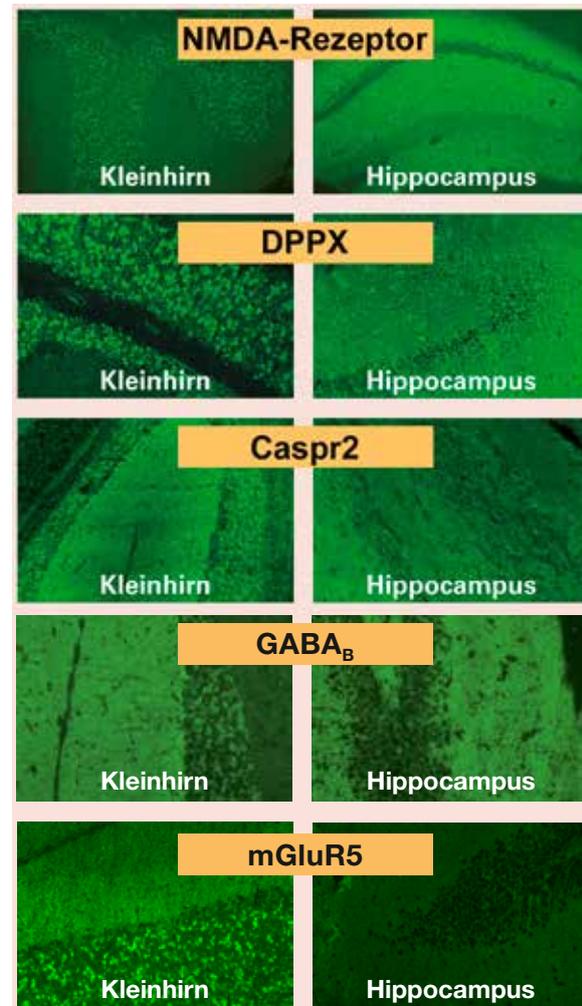


Abb. 3: Antikörperbefunde in der Immunfluoreszenz (Quelle: EUROIMMUN AG, Lübeck)

Das jeweilige Spektrum der klinischen Symptome resultiert aus der anatomischen Verteilung der Zielantigene des jeweiligen Auto-Antikörpers. Besonders charakteristische Muster der Antikörperbindung finden sich im Hippocampus oder Kleinhirn. Die Mehrheit der Antikörper bindet an Nervenzellfortsätze und neuronale Oberflächen und wird daher auch als Neuropil-Antikörper bezeichnet.

len sollte sogar bei negativem Ergebnis in beiden Testverfahren über den Versuch einer Immuntherapie nachgedacht werden, um behandelbare Entitäten nicht zu übersehen. Die Risiken der zumeist gut verträglichen Therapieoptionen der ersten Wahl (Steroide, therapeutische Apherese, intravenöse Immunglobuline, Rituximab) stehen bei unklaren fulminanten Krankheitsbildern in einem guten Verhältnis der Risiko-Nutzen-Abwägung. Dazu können akute amnestisch-kognitive Störungen, neu aufgetretene Psychosen, epileptische Anfälle oder Bewegungsstörungen – und ganz besonders ein entzündliches Liquorsyndrom ohne Nachweis eines infektiologischen Erregers – gehören.

Literatur beim Verfasser

# Neurologische Intensivmedizin – Akutversorgung

## Targeted Temperature Management

Die Neurointensivmedizin hat sich auf die Akutversorgung von Patienten mit lebensbedrohlichen neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen spezialisiert. Dazu gehören schwere Verläufe von vaskulären, traumatischen, neoplastischen, erregerbedingten, autoimmunologischen, entzündlichen, neuromuskulären, metabolischen und degenerativen Erkrankungen des Nervensystems ebenso wie Epilepsien, Intoxikationen und Liquorzirkulations-Störungen. Die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Vitalfunktionen und Homöostase kann zunächst häufig durch allgemeines intensivmedizinisches Handwerkzeug geleistet werden. Die Spezialisierung im neurologischen Fachgebiet ging mit erheblichen Erweiterungen der Behandlungsoptionen – auch für schwerste Verlaufsformen neurologischer Erkrankungen – einher. Die Vielfalt und Komplexität neurologischer Erkrankungen und ihrer Verläufe hat auch innerhalb des Fachgebietes der Neurologie zu einer Ausdifferenzierung geführt, die eine Spezialisierung zur neurologischen Intensivmedizin notwendig macht, um Patienten state-of-the-art versorgen zu können.

„Intensivtherapiepflichtigkeit“ kann dabei entweder durch indirekte oder direkte Folgen neurologischer Erkrankungen entstehen. So können Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen indirekt durch schwere internistische Komplikationen eine Intensivtherapie benötigen. Beispielhaft dafür ist die respiratorische Insuffizienz infolge einer bakteriellen Pneumonie, die häufigste Komplikation und häufigste Todesursache auf Intensivtherapiestationen überhaupt. Viele neurologische Erkrankungen erhöhen das Risiko für eine bakterielle Pneumonie durch Dysphagie und die damit verbundene Aspirationsgefahr und Immobilisation. Darüber hinaus können akute ZNS-Läsionen wie Schlaganfall, Schädel-Hirn oder Rückenmarks-Trauma eine Immundepression induzieren, die die antibakterielle Immunabwehr schwächt. Umgekehrt führen Komplikationen wie eine Blutvergiftung/Sepsis nicht selten auch zu neurologischen Komplikationen, wie die septische Enzephalopathie oder die sogenannte Critical illness-Polyneuropathie und -Myopathie, welche die Langzeitprognose von Patienten erheblich verschlechtern können.

Im Kern beschäftigt sich die Neurointensivmedizin mit den direkten Ursachen für eine Intensivpflichtigkeit, die in der Regel bei besonders schweren Verlaufsformen neurologischer Erkrankungen auftreten. Diese können sowohl das zentrale als

auch das periphere Nervensystem sowie die neuromuskuläre Übertragung oder den Muskel betreffen. Hauptgründe für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung neurologischer Patienten liegen in einer respiratorischen Globalinsuffizienz, einer schweren quantitativen Bewusstseinsstörung (Sopor, Koma), einer schweren autonomen Dysfunktion (u.a. schwere Herzrhythmusstörungen) sowie der Status epilepticus. Auf einige typische Krankheitsbilder wird im Folgenden kurz eingegangen.

### Typische Krankheitsbilder

Prototypisch und vergleichsweise häufig sind das Guillain-Barré-Syndroms (GBS) und die Myasthenia gravis. Beim GBS können je nach Ausprägungsgrad sensible, motorische und autonome Nerven breit befallen sein.

Bei der Myasthenie kommt es über eine Antikörper-vermittelte Übertragungsstörung an der neuromuskulären Endplatte (zumeist anti-Acetylcholinrezeptor) zu einer belastungsabhängigen Muskelschwäche, die jeden quergestreiften Muskel des Körpers erfassen kann. Intensivpflichtig werden diese Patienten in der Regel über die respiratorische Insuffizienz, entweder direkt durch Befall der Atem(hilfs-)muskulatur oder indirekt über Dysphagie, Aspiration und bakterielle Pneumonie. Die allgemeine Intensivtherapie umfasst neben der maschinellen Beatmung die Ernährung, das Flüssigkeits- und Volumenmanagement, die Verhinderung und Behandlung von Komplikationen inklusive der im Fall des GBS häufig schwersten autonomen Dysfunktion und Schmerzsyndrome.

Die entzündlichen, Erreger- oder autoimmunbedingten Erkrankungen des ZNS – Enzephalitis, Myelitis und Meningitis – sind in Bezug auf ihre jeweilige Ursache ebenfalls relativ selten. Als Gruppe handelt es sich jedoch um eine häufige Indikation in der Neurointensivmedizin, vor allem wegen ausgeprägter Bewusstseinsstörungen, respiratorischer Insuffizienz, schwerer autonomer Dysfunktionen und Status epilepticus. Prototypische erregerbedingte Erkrankungen sind die durch Pneumokokken- und Meningokokken verursachten bakteriellen Meningitiden, die septische Herdenzephalitis bei bakterieller Sepsis (z.B. bei Endokarditis) und die durch HSV-1 verursachte Herpes-Enzephalitis. In der klinischen Praxis müssen jedoch eine Vielzahl von anderen Erregern berücksichtigt werden.



Prof. Dr. med. Andreas Meisel



Bei gesunden Menschen unterscheiden sich Körperkerntemperatur und Hirntemperatur aufgrund der zirkadianen Rhythmik um bis zu 0,5 °C, wobei die Hirntemperatur über der Kerntemperatur liegt.

Bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen kann diese Abweichung aufgrund des gestörten Hirnstoffwechsels aber bis zu 2 °C betragen. Dies ist insbesondere deshalb zu beachten, weil die Temperaturmessung in der Regel mit einer Temperatursonde in der Blase bzw. im Ösophagus erfolgt. Die angezeigte Temperatur ist somit nur die „Zieltemperatur“ im Körperstamm, nicht aber im Gehirn. Um sekundäre Hirnschädigungen durch eine zu hohe Hirnstoffwechselaktivität auszuschließen, sollte diese Differenz immer mit einkalkuliert werden.

Der Thermogard XP von ZOLL bietet mit seinen zwei Temperatureingängen die Möglichkeit, neben der primären Temperatursonde in Blase oder Ösophagus gerade bei Neurointensivpatienten mit liegender Hirndrucksonde darüber auch die Hirntemperatur als zweite Temperaturreferenz hinzuzuziehen. (Die Red.)

Die schnelle Diagnose auf Basis des klinischen Verdachts und die sofortige (empirische) antiinfektive Therapie ist prognostisch entscheidend.

Zu den klassischen autoimmunbedingten Enzephalitiden mit Indikation einer neurologischen Intensivtherapie gehören schwere Verläufe der Multiplen Sklerose sowie der Akuten Disseminierten Enzephalomyelitis. Neben diesen primär demyelinisierenden Autoimmunerkrankungen des ZNS gibt es eine Vielzahl von autoimmun- und paraneoplastischen Erkrankungen, die sich gegen die graue Substanz, d.h. primär gegen intrazelluläre bzw. membranständige Moleküle der Nervenzellen richten. Eindrucksvoll ist die Entwicklung der letzten 10 Jahre für die zunehmend größer werdende Gruppe dieser Autoimmunenzephalitiden auch deshalb, da diese heute als ursächlich für schwerste Enzephalitiden erkannt werden, die zuvor als „erregerebedingte Enzephalitiden ohne Erregernachweis“ diagnostiziert wurden. Diese Patienten sind früher regelhaft an den Folgen der Erkrankung auf der Intensivstation verstorben. Ursächlich für diese Erkrankungen ist eine fehlgeleitete Immunregulation, die zur Autoantikörperbildung gegen spezifische Antigene von Nervenzellen, insbesondere Rezeptoren von Neurotransmittern führt. Mittlerweile sind eine Vielzahl charakteristischer Syndrome beschrieben worden. Prototypisch und am häufigsten unter ihnen ist die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Im typischen Krankheitsverlauf stehen initial Allgemeinbeschwerden, psychiatrische Störungen sowie fokale neurologische Defizite wie Aphasien und charakteristische Bewegungsstörungen mit komplexen orofazialen Dyskinesien im Vordergrund. Ein Teil der Patienten entwickelt schwerste intensivpflichtige Verläufe mit Koma, autonomen Störungen, therapierefraktären Status epilepticus und statusartigen extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Schwerste Verläufe brauchen neben der umfangreichen symptomorientierten Medikation hohe Dosen an Analgosedativa über lange Zeiträume. Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen führen regelhaft zu Problemen. Neben der allgemeinen Intensivmedizin und der speziellen neurologischen Therapie zur Symptomkontrolle ist für die Prognose dieser Patienten die konsequente Immunmodulation entscheidend. Die Immuntherapie besteht initial aus einer hochdosierten Steroidtherapie, Plasmapherese oder Immunadsorption. Die regelhaft notwendige Therapieeskalation setzt zunehmend auf moderne Strategien, um gezielt in die T- und B-Zell-vermittelte Immunpathogenese einzugreifen.

Der ischämische Schlaganfall stellt die häufigste Indikation in der Neurointensivmedizin dar. So wird beispielsweise eine zunehmend größere Gruppe von Schlaganfall-Patienten in den ersten Stunden der Erkrankung mittels interventioneller neuro-radiologischer Therapieverfahren, wie der mechanischen Thrombektomie mittels Stent-Retriever, behandelt. Hier ist häufig eine periprozedurale intensivmedizinische Therapiebegleitung notwendig. Große raumfordernde Schlaganfälle oder Hirn-

stamminfarkte benötigen regelhaft eine intensivmedizinische Versorgung, da es bei diesen typischerweise neben den plötzlich einsetzenden fokalen neurologischen Funktionsausfällen häufig zu schweren Bewusstseinsstörungen, seltener auch zu zentralen Atemregulationsstörungen kommt.

Insbesondere der sogenannte maligne also raumfordernde Media-Infarkt erfordert eine intensivmedizinische Behandlung der Patienten. Die Ischämie-bedingte Volumenzunahme führt unbehandelt innerhalb der ersten 3 Tage zu Einklemmungssyndromen und letztlich zum irreversiblen Verlust der Hirnfunktion („Hirntod“).

Neben dem ischämischen Schlaganfall benötigen intrazerebrale Blutungen in Abhängigkeit von Größe und Lage eine intensivmedizinische Versorgung, vor allem Blutungen mit raumforderndem Charakter oder Ventrikeleinbruch. Mittels bildgebender Verfahren und erweitertem Neuromonitoring, wie z.B. intrakranieller Druckmessung mittels Parenchymsonden, werden Entscheidungen zur neurochirurgischen Therapie getroffen, um Einklemmungssyndrome, die Ausbreitung der Blutung bzw. einen Liquor-Aufstau und Hydrocephalus zu verhindern. Für die Untergruppe der Subarachnoidalblutungen ist vor allem die rasche ätiologische Zuordnung prognostisch entscheidend. Die aneurysmatisch bedingten Subarachnoidalblutungen erfordern eine sofortige neurochirurgische oder neuroradiologisch-interventionelle Versorgung des Aneurysmas, um das Risiko schwerer neurologischer Behinderungen oder Tod zu vermindern. Durch das zunehmend bessere Verständnis der Mikrozirkulationsstörungen, die heute als Folge von Depolarisationsphänomenen des zerebralen Kortex verstanden werden, ergeben sich neue Therapieoptionen für die häufig schweren und verzögert auftretenden neurologischen Defizite. Die Schlaganfallversorgung steht hier auch beispielhaft für die Notwendigkeit einer zeitkritischen engen interdisziplinären Zusammenarbeit von Neurologen, Neuroradiologen, Neurochirurgen und Anästhesisten.

### **Temperaturmanagement verbessert die Prognose**

Von allen Organen reagiert das Hirn am empfindlichsten auf Sauerstoff- und Glukosemangel. Ein Herz-Kreislaufstillstand infolge Asystolie oder Kammerflimmern führt schon nach wenigen Minuten zu einem irreversiblen Hirnschaden, selbst wenn eine erfolgreiche Wiederbelebung gelingt. Im Rahmen der interdisziplinären Versorgung der komatösen Patienten mit schwerem hypoxischem Hirnschaden spielt das Temperaturmanagement eine entscheidende Rolle. Sowohl die vorliegende Studienlage als auch umfangreiche experimentelle Studien sprechen dafür, dass eine möglichst frühzeitige und rasche Kühlung der Patienten, die neurologische Prognose signifikant verbessert. Ein gezieltes Temperaturmanagement (Targeted Temperature Management) ist heute Standardtherapie für diese Patienten. Unumstritten ist, dass Fieber

nicht nur beim hypoxischem sondern auch bei vielen anderen akuten Hirnschäden einen negativen prognostischen Einfluss hat. Insofern wird als Mindestziel eine Körpertemperatur von 36° C knapp unterhalb der Grenze zur Normothermie angestrebt. Die Mehrheit der Therapeuten bevorzugt eine milde Hypothermie (mit 32 bis 34°C). Tiefere Körpertemperaturen sind auf Grund der dann zunehmenden Nebenwirkungen heute allgemein obsolet. Invasive Verfahren mit Kühlkathetern erreichen in der Regel am schnellsten und präzisesten die erwünschte Zieltemperatur. Alternativ werden vor allem Oberflächenkühlverfahren eingesetzt. Zudem wird versucht, gezielt nur das Hirn bzw. den Kopf zu kühlen. Die intensivneurologische Versorgung muss darüber hinaus typische frühe Symptome, wie die häufig schweren statusartigen generalisierten Myoklonien und extrapyramidalen Bewegungsstörungen sowie die schwere generalisierte Muskelspastik behandeln. Dazu sind umfangreiche Medikamentenkombinationen und spezielle Therapieverfahren, wie die intrathekale Baclofenpumpe notwendig.

### **Besonderheiten in der Neurointensivmedizin**

Das Delir-Management ist in der Intensivmedizin allgemein von besonderer Bedeutung, u.a. weil das hyperaktive Delir zur Eigengefährdung des Patienten im hochtechnologisierten Umfeld führen kann. Prädisponierende Faktoren, wie Hirnerkrankungen, Komorbidität und Alter sowie präzipitierende Faktoren wie Deprivation, Medikamente und Schmerz machen es zu einem besonders häufigen Problem in der Neurointensivmedizin.

Zu weiteren Besonderheiten einer Neurointensivstation gehört auch die Versorgung von Patienten, die durch die neurologische Erkrankung in ihrer Kommunikation eingeschränkt oder gestört sind. Die meisten Patienten sind infolge der neurologischen Grunderkrankung oder infolge der Intensivtherapie die meiste Zeit in einem komatösen Zustand. Neurologisch bedingte Kommunikationsstörungen (z.B. Aphasien und Dysarthrien) sind häufig und zeigen sich in der Regel vor allem im Rahmen des regelmäßigen klinischen Monitorings bei Aufwachversuchen sowie in der Beatmungsentwöhnungsphase.

Eine Extremform der Kommunikationseinschränkung stellt das Locked-in-Syndrom infolge von Hirnstamminfarkten dar. Im Vollbild sind die Patienten zwar bei normalem Bewusstsein, aber bis auf die vertikale Augenbewegung vollständig gelähmt und damit in ihrer Kommunikationsfähigkeit weitestgehend eingeschränkt. Neuromuskuläre Erkrankungen können ein „peripheres“ Locked-In-Syndrom verursachen, wobei dann auch die vertikale Augenbewegung verhindert ist. Nicht selten treten bei diesen Patienten komplexe Träume (Oneiroid-Syndrom) auf, die der Patient nicht vom im Wachzustand Erlebten abgrenzen kann.

Diese Patienten erleben die Intensivmedizin ty-



pischerweise über längere Zeiträume bei vollem Bewusstsein. Das „Gefangensein“ und das Gefühl, anderen ausgeliefert zu sein, wird von den betroffenen Menschen als extrem unangenehm empfunden. Eine aktive strukturierte Einbindung aller Beteiligten - Pflegemitarbeiter, Therapeuten, Ärzte und Angehörigen - ist für die Kommunikation mit dem Patienten wichtig. Verbindliche Kommunikations-Kodes, z.B. über die Beantwortung einfacher Ja- und Nein-Fragen, helfen Informationen auszutauschen. So frühzeitig wie möglich sollten moderne Kommunikationsgeräte, die z.B. mittels Augenbewegung gesteuert werden, eingesetzt werden.

Entscheidungen am Lebensende sind ebenfalls integraler Bestandteil intensivmedizinischer Behandlung, ca. 10% aller Patienten auf Intensivtherapiestationen versterben nach Verzicht auf eine lebensverlängernde Therapie. Moderne Verfahren der Neuroprognostik sowie die genaue klinische Verlaufsbeurteilung durch ein erfahrenes multidisziplinäres Team über einen ausreichend langen Zeitraum sowie regelmäßige Gespräche mit den Angehörigen zur Eruierung des mutmaßlichen Patientenwillens unter Berücksichtigung einer gegebenenfalls vorliegenden Patientenverfügung erlauben Entscheidungen am Lebensende mit hinreichender Sicherheit zu treffen.

### **Fazit**

Die Intensivtherapie von Patienten mit den häufig komplexen und teilweise sehr seltenen neurologischen Erkrankungen bzw. Verläufen erfordert ein multiprofessionelles Team mit umfassenden Erfahrungen bezüglich dieser Krankheitsverläufe. In interdisziplinärer Zusammenarbeit ist die schnelle neurologische Differentialdiagnostik und möglichst frühzeitige gezielte Therapie prognostisch entscheidend. Eine hinreichend genaue Einschätzung der Prognose gelingt in der Regel nur auf Basis einer ausdauernden Behandlung und einer sorgfältigen Beurteilung des klinischen Verlaufs im intensivmedizinischen Setting unter Nutzung modernster neuroprognostischer Verfahren. Für den langfristigen Therapieerfolg ist zudem eine enge Zusammenarbeit mit den Einrichtungen der Neurorehabilitation notwendig.

### **Informationen**

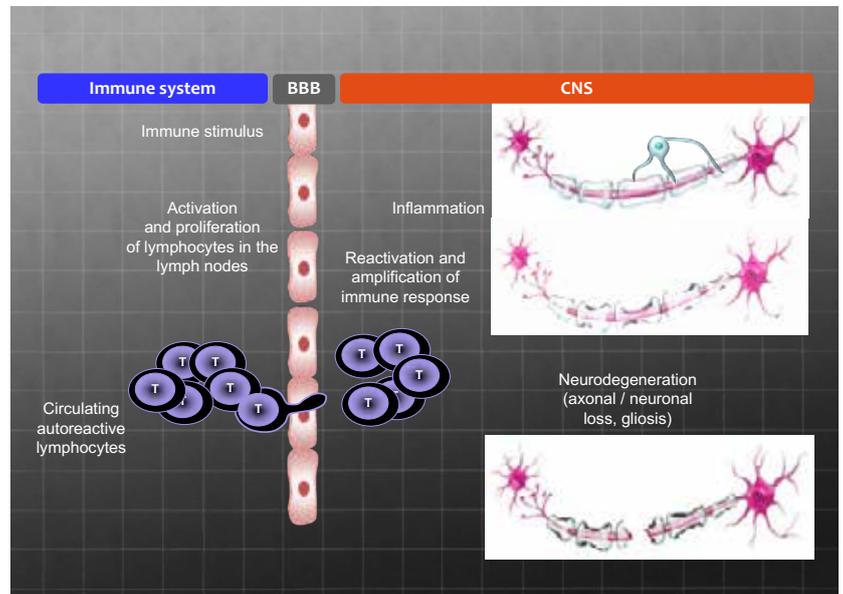
■ **Prof. Dr. med. Andreas Meisel**  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
CCM: Campus Charité Mitte  
Klinik für Neurologie  
NeuroCure Clinical Research Center  
Centrum für Schlaganfallforschung  
Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
<https://neurologie.charite.de>

■ **ZOLL Medical Deutschland GmbH**  
Emil-Hoffmann-Str. 13  
50996 Köln  
Business Unit  
Resuscitation, Data and Temperature  
Management  
+49 2236 8787- 0 phone  
[www.zoll.com/de](http://www.zoll.com/de)

■ **Für Fachkreise**  
[https://www.aan.com/PressRoom/ Home/PressRelease/1553](https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/1553)

# Multiple Sklerose (MS) und immunologische Diagnostik

Die multiple Sklerose, auch Encephalomyelitis disseminata (ED), ist eine entzündliche neurodegenerative Autoimmunerkrankung, die sich im zentralen Nervensystem (ZNS) manifestiert. Bei der multiplen Sklerose entstehen in der weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark verstreut vielfache (multiple) entzündliche Entmarkungsherde (Demyelinisierungsherde), die durch den Angriff körpereigener Zellen auf die Myelinscheiden der Nervenzellfortsätze verursacht werden. Da diese Demyelinisierungsherde im gesamten ZNS auftreten können, kann die multiple Sklerose fast jedes neurologische Symptom verursachen.



## Theorie des Mechanismus der Entstehung eines Autoimmunphänomens:

Pathophysiologisch kommt es bei Autoimmunphänomenen zu einer fehlerhaften Toleranz des eigenen „Selbst“, vornehmlich durch das spezifische Immunsystem. Entwicklungsgeschichtlich handelt es sich bei dem spezifischen Immunsystem um das erworbene menschliche Immunsystem, was adaptiv und lernfähig ist. Im Laufe des Lebens entwickelt sich das spezifische Immunsystem jedes Menschen permanent weiter, denn der Organismus muss damit sicherstellen, dass er gegen ein möglichst großes Repertoire zukünftig potentiell gefährlicher Organismen wie Bakterien oder Viren, aber zum Beispiel auch gegen bösartig veränderte Zellen (Tumorzellen) flexibel und adäquat reagieren kann, gleichzeitig jedoch nicht auf körpereigene Strukturen aggressiv antwortet. Die konventionelle Vorstellung der Funktion des Immunsystems ging davon aus, dass das Immunsystem nur zwischen „selbst“ und „fremd“ unterscheiden könne, was in der Konsequenz jedoch bedeuten würde, dass Frauen nicht schwanger werden könnten, da die befruchtete Eizelle für das mütterliche Immunsystem die Kriterien eines Allotransplantats (Transplantat eines Individuums derselben Spezies) erfüllt und folglich grundsätzlich nach dieser alten Vorstellung eliminiert werden würde. Um zum Beispiel eine Schwangerschaft zu ermöglichen, oder auch wichtige, für die Verdauung essentielle Bakterien im Darm nicht immer wieder zu zerstören, hat das menschliche Immunsystem in der Evolution zahlreiche Abläufe während der Zellreifung entwickelt,

die als „zentrale“ und „periphere“ Toleranz bezeichnet werden. Die Immunglobulin-produzierenden B-Zellen beispielsweise reifen im Knochenmark heran, wobei sie einem wiederholten Gen-Rearrangement unterliegen. Diese Rekombinationen führen zur Expression eines B-Zellrezeptors auf der unreifen B-Zelle. Die jetzt noch unreifen B-Zellen durchlaufen aufgrund der Spezifität ihres Rezeptors eine negative Selektion (Clone-selection-Theorie; Burnet).

Zellen, die einen autoreaktiven Rezeptor exprimieren, werden eliminiert. Dies geschieht in Abhängigkeit von der Affinität zum Autoantigen entweder durch Apoptose (Zelltod), oder die Zellen werden erneut zur Rekombination ihrer Immunglobulin-Gene veranlasst. Nur ca. 10% der täglich gebildeten  $10^7$  unreifen B-Zellen (Mausmodell) erreichen nach der negativen Selektion das periphere lymphatische System. Für die T-Zellen, die zwar auch im Knochenmark gebildet werden, dann jedoch für die Reifung in den Thymus migrieren (daher auch der Name T-Zelle) gilt ähnliches, doch hier erfolgt im Thymus nicht nur eine negative sondern auch eine positive Selektion, sodass nur die Zellen, die neben der fehlenden Autoreaktion auf körpereigene Strukturen und der gleichzeitigen adäquaten Reaktion auf die körpereigenen MHC-Strukturen den Thymus nach der Reifung verlassen können.

Diese Vorgänge im Reifungsprozess der B- und T-Zellen werden als zentrale Toleranz bezeichnet. Treten Fehlfunktionen in diesen Abläufen auf, können autoreaktive Zellen den jeweiligen Reifungsprozess verlassen und in der Folge körpereigene Strukturen als gefährlich erkennen, eine Autoim-



Dr. med. Sebastian Pfeiffer

munerkrankung entsteht. Um auch nach Beendigung des Reifungsprozesses während der Zirkulation der Zellen im Blut, Gewebe und den sekundären lymphatischen Organen einen zusätzlichen Schutz vor Autoreaktivität zu gewährleisten, hat sich die periphere Toleranz entwickelt, deren wichtigster Zelltyp die sogenannten regulatorischen T-Zellen (TREG's) sind. Hierbei handelt es sich um eine Subpopulation der CD4+-T-Zellen. Den CD4+-T-Zellen wird kontinuierlich in den peripheren Lymphknoten über antigen-präsentierende Zellen (APC) eigenes oder fremdes (Auto-)Antigen präsentiert. Zur kompletten Aktivierung der CD4+-T-Zelle wird ein costimulatorisches Signal („dangerous“ Signal = Zytokine, virale DNA, LPS aus der Bakterienwand etc.) benötigt. Bleibt dieses costimulatorische Signal bei der Antigenpräsentation aus, wird die CD4+-T-Zelle nicht komplett aktiviert, entwickelt sich zu einer regulatorischen T-Zelle und toleriert das präsentierte (Auto-)Antigen. Man unterscheidet bei den TREG's die naiven, direkt aus dem Thymus migrierenden regulatorischen T-Zellen, die aufgrund ihres hohen Toleranzpotentials nur einen sehr geringen Anteil der gesamten regulatorischen T-Zellen ausmachen. Daneben existieren die über Zytokine (Botenstoffe) gesteuerten regulatorischen T-Zellen.

Grundsätzlich kann es also bei einem Versagen der zentralen und/oder peripheren Toleranz zur Entwicklung eines Autoimmunphänomens, wie der MS, kommen.

Für die verlaufsmodifizierende Therapie der schubförmigen MS stehen verschiedene Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkansatz zur Verfügung. Der Wirkmechanismus besteht in Abhängigkeit vom Präparat, der reduzierten Synthese proinflammatorischer (entzündungsfördernder) Botenstoffe (Zytokine), der Hemmung der Einwanderung von Entzündungszellen an den Entzündungsherd oder der Induktion von Apoptose (Zelltod) oder der Reduktion der Aktivierung oder Zellproliferation (Zellteilung) von Entzündungszellen. Über den Mechanismus der Hemmung von Zellteilung oder der Induktion von Apoptose werden Zellpopulationen mit einer hohen Zellteilungsrate wie zum Beispiel Entzündungszellen erfasst, sodass ein antientzündlicher Effekt erzeugt wird. Gleichzeitig wird jedoch als Nebenwirkung auch das spezifische zelluläre Immunsystem in seiner hohen Zellteilungsrate deutlich gehemmt, respektive in seiner Zellpopulation dezimiert, sodass die typischen Nebenwirkungen einer klassischen Chemotherapie wie erhöhte Infektanfälligkeit, gastrointestinale Symptome, Haarverlust etc. auftreten können. Die Hemmung der Einwanderung von Entzündungszellen an den Entzündungsherd kann durch die Verminderung von Adhäsionsmolekülen, die das Eindringen von Entzündungszellen an den Entzündungsherd ermöglichen oder auch durch eine Umverteilung bestimmter autoreaktiver Zellen erreicht werden. Einige Mechanismen führen dabei zu einer Verminderung der T-Zell-Zahl im peripheren Blut, wobei dabei den unterschiedlichen Wirkprinzipien bei der Betrachtung der Blutwerte Rechnung getragen

werden muss. Sind diese Zellen depletiert und generell nicht mehr verfügbar oder umverteilt, sind sie aus diesem Grund im peripheren Blut nicht detektierbar. Der Wirkstoff Fingolimod z.B. wirkt in Form einer selektiven und reversiblen Umverteilung besonders entzündlicher Zellen in den Lymphknoten und verhindert damit die Zirkulation dieser Zellen im peripheren Blut und deren Einwanderung in das ZNS.

Neben den oben genannten Therapieoptionen spielen auch die weniger bekannten begleitenden Therapieoptionen wie der parallele Einsatz von Omega-3-Fettsäuren (EPA und DHA) sowie Vitamin-D eine zunehmend größere Rolle. Die Omega-3-Fettsäuren aus tierischen Produkten reduzieren speziell TNF-alpha, Interleukin-6 und Interleukin-1-beta, und wirken auf diese Weise antientzündlich.

Vitamin-D erfüllt neben seiner Funktion in der Calciumhomöostase aufgrund seiner biochemischen Struktur als Vitamin und Hormon auch die Kriterien eines Immunmodulators, indem es die Plasmazellproliferation und -differenzierung hemmt und die Synthese antiinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-10 und Interleukin-4 befördert, wobei parallel proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-17 und Interferon-gamma gehemmt werden.

Dieser rasanten Entwicklung in den Therapieansätzen muss jedoch auch die für die Überwachung der Therapie eingesetzte Labordiagnostik Rechnung tragen. In der Regel erfolgt bei Patienten unter einer MS-Immun-Therapie eine regelmäßige Laborkontrolle in Form des Differentialblutbilds, was eine Differenzierung des Anteils der Leukozyten-subpopulationen in Neutrophile-, Basophile-, Eosinophile-Granulozyten, Lymphozyten sowie Erythrozyten und Thrombozyten im peripheren Blut erlaubt. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss zusätzlich noch berücksichtigt werden, dass eine Messung der Lymphozyten aus dem peripheren Blut nur 2% aller Lymphozyten erfasst, die verbleibenden 98% sind gewebeständig und fließen nicht in die Messung ein. Eine weitere Subdifferenzierung in die einzelnen Lymphozytensubsets wie B-, NK- und T-Zellen mit ihren weiteren Subtypen kann mit dem reinen Differentialblutbild nicht erfolgen, daher ist das Differentialblutbild bei Immuntherapie als alleinige Monitoringmassnahme nicht sinnvoll. Ebenso ist das Monitoring des Therapieverlaufs/ -erfolgs unter Einsatz von Biologika gegen Zytokine oder deren Rezeptoren mit dem Differentialblutbild alleine nicht möglich, jedoch vor dem Hintergrund des Impacts dieser Therapien auf das spezifische zelluläre Immunsystem von besonderem Interesse. Hier bietet die Durchflusszytometrie (FACS = Fluorescence Activated Cell Scanning) eine zusätzliche diagnostische Möglichkeit. Bei der Durchflusszytometrie wird neben der Erfassung des Vorwärts- und Seitwärtstreulichts (FSC und SSC) bei Passieren der Zellen an einem Laserstrahl, die Parameter für die Größe und Granularität einer Zelle sind, die Emission der Fluoreszenz

### **Fingolimod ist der erste zugelassene Vertreter der Wirkstoffklasse der Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren.**

Aufgrund seines Wirkmechanismus hält der Wirkstoff autoaggressive zirkulierende Lymphozyten in den Lymphknoten zurück.

Fingolimod wirkt sowohl peripher als auch potentiell direkt im ZNS und zeigte in den klinischen Phase-III-Studien eine signifikante Wirksamkeit bezüglich der vier wichtigsten Parameter für Krankheitsaktivität bei MS: Schubrate, Behinderungsprogression, Läsionslast in der Magnetresonanztomographie (MRT) und Hirnvolumenverlust.

Weltweit wurden in mehr als zehn Jahren bereits über 213.000 Patienten in klinischen Studien und im Praxisalltag mit Fingolimod behandelt. Dies entspricht einer Erfahrung von 453.000 Patientenjahren. Das Sicherheitsprofil von Fingolimod ist auch in der Langzeitanwendung gut etabliert.

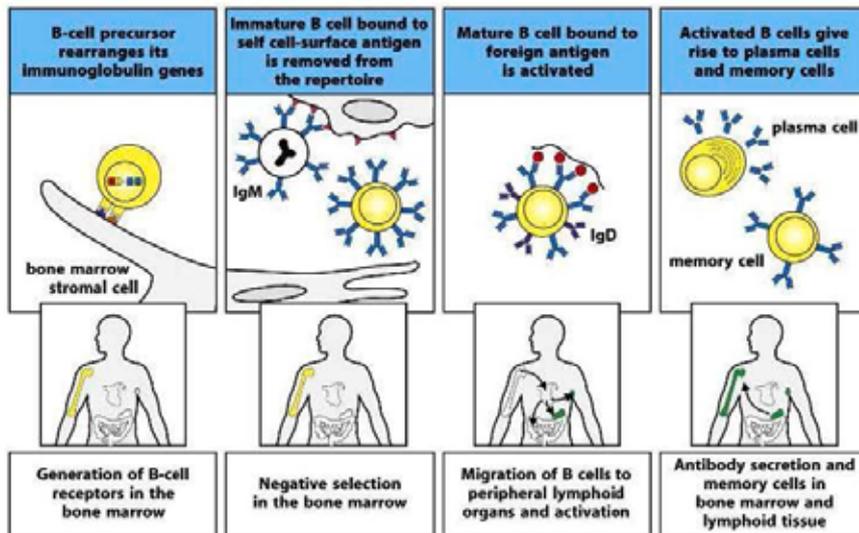


Figure 7-1 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

eines auf den Zellen fixierten und an einen Fluoreszenzfarbstoff gekoppelten Antikörpers gemessen.

Die vor der Messung in die Probe eingebrachten Fluoreszenz markierten Antikörper erfassen Proteine auf den jeweiligen Zellen, sogenannte Cluster of Differentiation (CD), die für jede Zellpopulation spezifisch sind. So kann durch Verwendung eines Antikörpers gegen CD4 eine CD4<sup>+</sup>-T-Zelle identifiziert werden, CD3 erfasst alle T-Zellen, CD19 alle B-Zellen etc. Die CD-Klassifikation ist international vereinheitlicht und wird kontinuierlich erweitert. In einer geeigneten Kombination der Antikörper und ihrer gekoppelten Fluoreszenzfarbstoffe kann so in einer Messung aus dem Material des Patienten eine quantitative Bestimmung der zu untersuchenden Zellpopulationen, gegebenenfalls inklusive Marker auf Zellen, die für eine akute oder chronische T-Zellaktivierung sprechen, wie sie für Autoimmunerkrankungen typisch sind, erfolgen. Dieses Messpanel wird häufig als „Immunstatus“ deklariert, sollte jedoch für unterschiedliche Therapeutika individuell angepasst werden.

Um auch die Zytokinmuster unter einer Therapie zu erfassen, stehen Chemilumineszenzassays zur Verfügung, die automatisiert ein breites Spektrum von TH1- und TH2-Zytokinen bestimmen können.

Die Durchflusszytometrie und Zytokindiagnostik kann Fragen zur Wirkung der Therapie hinreichend klären, beantwortet jedoch nicht eine der zentralen Fragen, nämlich ist der Patient unter der angewandten Immuntherapie noch hinreichend „immunkompetent“. Diese Frage lässt sich sicher durch das klinische Bild des Patienten im Sinne einer Zunahme der Infekthäufigkeit oder besonders protrahierter Infekte beantworten. Wünschenswert ist es jedoch, einen diagnostischen Marker zu haben, der den Kompetenzverlust vor der klinischen Manifestation anzeigt. Das Differentialblutbild, aber auch die FACS- und Zytokindiagnostik liefern hier nur lückenhafte Hinweise, insbesondere sind sie von der Therapie beeinflusst. Eine zentrale Aufgabe des zellulären Immunsystems ist neben der Toleranz gegenüber eigenem Antigen, der Elimination von

Tumorzellen und der Abwehr schädigender Mikroorganismen auch die Kontrolle durchgemachter/ abgelaufener Virusinfektionen. Diese Kontrollfunktion muss dauerhaft ausgeübt werden, da sonst Altvirusinfektionen reaktiveren können und am Beispiel von Varizella Zoster zur Gürtelrose führen. Die Kontrollfunktion des spezifischen zellulären Immunsystems ist also ein Maß für die Funktionsfähigkeit und damit für die Immunkompetenz. Nun existiert mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) ein besonderer Vertreter viraler Infektionen, der sich durch einen hohen Durchseuchungsgrad in der Bevölkerung von 85 - 100 % in Europa (Human Herpesvirus: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis, Chapter 53, The epidemiology of EBV and its association with malignant disease) und ein besonders hohes Reaktivierungspotential auszeichnet.

Die serologische Bestimmung der Antikörper gegen Antigene von EBV dient lediglich der Klärung der Frage, ob ein zurückliegender/ akuter Kontakt vorliegt oder nicht. Die Frage der Reaktivierung lässt sich damit, wenn überhaupt, nur sehr unzureichend beantworten. Bei der Frage Reaktivierung wird die Viruslast, also die Konzentration an viraler DNA im Blut gemessen. Dies geschieht über die sogenannte PCR, bei der virale DNA über mehrere Schritte amplifiziert und damit im Blut messbar gemacht wird. Eine Viruslast unterhalb der jeweiligen Assay-Nachweisgrenze bedeutet eine suffiziente Kontrollfunktion des spezifischen zellulären Immunsystems im Sinne einer funktional normalen Immunkompetenz. Wird virale DNA nachgewiesen, bedeutet dies eine eingeschränkte zelluläre Immunkompetenz, was eine Adaption der Immuntherapie nach sich ziehen muss.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass durch die immer weiter fortschreitende Entwicklung einer individualisierten Therapie der MS und die ständige Entwicklung weiterer neuer Wirkstoffe ein stetig wachsendes Therapiespektrum abgedeckt wird. Parallel dazu muss die diagnostische Therapiebegleitung in der Labormedizin über das Differentialblutbild hinaus in Form der Durchflusszytometrie, der Zytokindiagnostik und der PCR diesen neuen Therapieoptionen Rechnung tragen. Nur, wenn die Labordiagnostik die Therapie und die Therapierisiken dynamisch widerspiegelt, kann der behandelnde Arzt Therapieentscheidungen fundiert und sinnvoll treffen.

## Informationen

■ Dr. med. Sebastian Pfeiffer  
 Facharzt für Laboratoriumsmedizin  
 Facharzt für Immunologie  
 MVZ Ärztehaus Mitte  
 In den Ministergärten 1  
 10117 Berlin  
 +49 (0)30 212 34 36-400  
<http://www.aerztehaus-mitte.de>  
[kontakt@aerztehaus-mitte.de](mailto:kontakt@aerztehaus-mitte.de)

■ Novartis Pharma GmbH  
 Medizinischer Informationsservice  
 Roonstraße 25  
 90429 Nuremberg  
[www.novartis.de](http://www.novartis.de)  
 Telefon: 01802 232300

# Eine neuartige Behandlungsform bei Linksherzinsuffizienz

## Das Atrial Flow Regulator Device (AFR-Device)

Die Herzinsuffizienz (ugs: Herzschwäche, Herzmuskelschwäche) ist in den Industrieländern eine weitverbreitete Erkrankung. Ca. 1% der Bevölkerung leiden daran. Das sind in Deutschland ca. 1 Million Menschen; die Neuerkrankungsrate beträgt 2-12/1000 Einwohner. Eine Herzinsuffizienz ist die häufigste Ursache für stationäre Krankenhausaufenthalte, insbesondere bei älteren Menschen. Die Zahl der Patienten, die daran versterben, ist glücklicherweise seit Jahren rückläufig, jedoch leiden die betroffenen Patienten aufgrund der damit verbundenen Luftnot häufig unter einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität.

Die Therapie erfolgt in der Regel medikamentös und besteht aus einer Kombination aus  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern und Diuretika, somit aus Medikamenten, die insgesamt das Herz entlasten.

Neben den medikamentösen Therapiemöglichkeiten bleibt für einige schwer betroffene Patienten letztlich nur eine Herztransplantation. Diese darf jedoch gemäß der gesetzlichen Vorgaben nur bis zu einem Lebensalter von 65 Jahren durchgeführt werden. Daher steht diese lebensverlängernde Option für die große Zahl an älteren Patienten nicht als Alternative zur Verfügung. Eine Transplantation ist zudem mit großen Risiken behaftet und kommt aufgrund des Mangels an Spenderorganen nur im Endstadium einer Herzinsuffizienz zum Einsatz. Daher gilt es, die anderen Therapieformen auszuschöpfen, Symptome zu lindern und ggf. die Wartezeit auf ein Spenderorgan zu überbrücken.

Ein neuartiges Verfahren, welches bei Patienten, die trotz optimaler medikamentöser Therapie unter den Folgen der Erkrankung leiden, mit guten Ergebnissen angewendet wird, ist das Einsetzen eines sogenannten AFR-Device.

### Definition der Herzinsuffizienz

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um eine Funktionsstörung mit Schwäche (Insuffizienz) des Herzens bzw. der Herzmuskulatur aufgrund verschiedener Ursachen. Hier sind besonders Herzmuskelerkrankungen (Herzmuskelentzündungen/Myokarditis), eine zunehmende Herzmuskelschwäche (Kardiomyopathie), Folgen des Bluthochdrucks, Rhythmusstörungen, aber auch Erkrankungen der Herzkranzgefäße (Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung) etc. zu nennen. All diese Erkrankungen haben gemeinsam, dass die Kraft der Herzmuskulatur nachlässt und daher die linke Herzkammer das Blut nicht mehr in ausreichender Menge in den Körper weiter pumpen kann. Dies äußert sich in einer verminderten körperlichen Belastbarkeit sowie vor allem durch Luftnot, die zunächst nur bei Belastung und im weiteren Verlauf auch in Ruhe auf-

tritt. Als Folge davon besteht bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für einen letalen Ausgang der Erkrankung.

### Formen der Herzinsuffizienz

HF<sub>r</sub>EF – heart failure with reduced ejection fraction;  
HF<sub>p</sub>EF – heart failure with preserved ejection fraction

Prinzipiell unterscheidet man heute zwischen einer Form der Herzinsuffizienz mit offensichtlich eingeschränkter Herz-Pumpleistung (HF<sub>r</sub>EF – heart failure with reduced ejection fraction) und einer weiteren Form mit erhaltener Herz-Pumpfunktion (HF<sub>p</sub>EF – heart failure with preserved ejection fraction).

HF<sub>r</sub>EF – Bei dieser Form nimmt die Muskelkraft der Herzmuskulatur ständig ab und daher schafft es die linke Herzkammer nicht mehr, ausreichend Blutvolumen in den Körper zu pumpen. In der Folge erweitert sich das Herz bzw. die Herzkammern. Dies kann man sehr einfach mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung des Herzens – der Echokardiographie – nachweisen. Das Blut staut sich bereits bei den weniger schweren Formen in der Vorkammer vor der linken Herzkammer und sogar bis zurück in die Lunge. Daraus resultieren ein niedriger Blutdruck, eine verminderte Durchblutung der Organe, aber vor allem eine gestaute Lunge und Wassereinlagerungen in der Lunge und dann auch im Körper. Die Patienten bemerken daher vor allem Symptome wie Kurzatmigkeit (zunächst nur bei Belastung, später auch im Ruhezustand), Luftnot, verminderte Belastbarkeit, Müdigkeit und Erschöpfung.

HF<sub>p</sub>EF – Bei der anderen Hälfte der Patienten liegt eine sogenannte Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpleistung vor, wie sie z.B. bei auch bei bestimmten Formen der Herzmuskelerkrankungen, den Kardiomyopathien (z.B. restriktiven Kardiomyopathien) vorkommt. Viel häufiger besteht bei den Patienten jedoch eine ausgeprägte Verdickung



(Hypertrophie) des Herzmuskels, häufig durch lange bestehenden Bluthochdruck oder einfach aufgrund eines Alterungsprozesses der Muskulatur. Hierbei ist der Herzmuskel leicht verdickt und vor allem sehr steif und kann sich daher nicht gut ausdehnen. Dieses Ausdehnen ist aber für die Füllung der Herzkammer mit Blut besonders wichtig, sodass die Herzkammer dieses Blut in den Körper und die Organe weiter befördern kann. Die Folge dieser verminderten Füllung und damit auch des verminderten Auswurfs aus der linken Herzkammer ist ebenfalls ein Rückstau des Blutes in den linken Vorhof und wiederum in die Lunge. Dies äußert sich auch in einem messbar erhöhten Druck im linken Vorhof (LA = linkes atrium) und in den kleinen Lungengefäßen. Das Besondere hierbei ist jedoch, dass die Kontraktilität – also die Pumpkraft – nicht eingeschränkt ist; die Ultraschalluntersuchungen zeigen fälschlicherweise eine „normale“ Herzfunktion an. Dies führt jedoch zu den gleichen Beschwerden wie eine Pumpschwäche, nämlich vor allem zu Luftnot unter Belastung und im schlimmsten Fall zum Lungenödem – einer Flüssigkeitsansammlung in der Lunge. Auch bei dieser Form der Herzinsuffizienz besteht eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und eine verminderte Lebensqualität der betroffenen Patienten.



Frau Dr. med. Roxana Riley

### Therapie der Herzinsuffizienz

Die Therapie der symptomatischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Funktion (HF<sub>r</sub>EF) besteht im Wesentlichen in der Verabreichung einer Kombination von Medikamenten. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) ist eine medikamentöse Kombinationstherapie am wirksamsten. Ziel ist die Verbesserung des klinischen Zustands, eine bessere Belastbarkeit und die Stabilisierung der Lebensqualität sowie Vermeidung von Krankenhausaufenthalten und die Reduktion der durch die Krankheit bedingten Sterblichkeit.

Basistherapie ist hierbei die Kombination aus einem  $\beta$ -Blocker und einem ACE-Hemmer (ACE = angiotensin converting enzyme). Der  $\beta$ -Blocker greift an den  $\beta$ -Rezeptoren des Herzens an und „bremst“ das Herz, indem er Herzfrequenz und Blutdruck senkt und damit den Sauerstoffverbrauch des Herzens. Die ACE-Hemmer wirken auf ein Enzym, welches in der Niere gebildet wird und bei der Regulation des Blutdrucks eine wichtige Rolle spielt. Sie senken den Blutdruck, damit den peripheren Gefäßwiderstand und letztendlich die „Nachlast“; folglich erleichtern sie es dem Herzen das Blut in die Gefäße zu pumpen.

Begleitend kommen (vor allem bei Beschwerden wie der Luftnot) eine Vielzahl anderer Medikamente zum Einsatz, hier vor allem die Diuretika (entwässernde Medikamente). Durch das Ausschwemmen von Salzen und Flüssigkeit vermindert sich insgesamt das Blutvolumen, was wiederum dem Herzen die Arbeit erleichtert, die Lunge entlastet und so die Luftnot nimmt.

Zusätzlich werden Begleiterkrankungen wie



Prof. Dr. med. Nikolaus Haas



PD Dr. med. I. Schulze-Neick

Rhythmusstörungen und die allgemeinen Auswirkungen der Herzschwäche auf die anderen Organsysteme mittherapiert. Betroffen sind hier v.a. die Niere (durch die schlechtere Durchblutung) und die Leber (durch den Rückstau aus dem rechten Herzen). Ein Nachlassen der Nierenfunktion führt zu weiterer Wasseransammlung und verschlechtert die bereits bestehenden Symptome zusätzlich.

Sind die Symptome ambulant nicht mehr ausreichend zu therapieren, können häufige Krankenhausaufenthalte erforderlich sein. Weitere Diagnostik, eine Anpassung der medikamentösen Therapie oder forciertes Ausschwemmen der Wasseransammlungen sind hier das Ziel. Dies unterbricht den Lebensalltag der Patienten und wird von vielen als belastend wahrgenommen.

Für einige der jüngeren Patienten bleibt schließlich als ultima ratio nur die Herztransplantation, welche aufgrund des Mangels an Spenderorganen mit einer langen Wartezeit verbunden und mit vielen Risiken behaftet ist.

### Besonderheiten bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HF<sub>p</sub>EF)

Bei der Therapie der HF<sub>p</sub>EF, die die Hälfte aller Patienten betrifft, konnte leider bis dato für keine der bekannten medikamentösen Therapien überzeugend eine Verbesserung der Beschwerden, noch eine Senkung der Erkrankungshäufigkeit und der Sterblichkeit belegt werden. Das Ziel besteht bei dieser Erkrankung daher in einer Linderung der Symptome. Die Wasser aus dem Körper austreibenden Medikamente (Diuretika) verbessern die Blutstauung im Bereich der Lunge und sind daher in der Lage, die Zeichen der Luftnot und Kurzatmigkeit zu verringern. An der zugrunde liegenden Herzmuskel-erkrankung können sie jedoch nichts ändern. Für die anderen Medikamente ist eine Wirksamkeit und Reduktion der Sterblichkeit bisher nicht ausreichend belegt und die Therapieoptionen sind daher begrenzt.

### Der Vorteil einer Vorhoflücke (ASD – Atrium Septum Defekt)

Bei beiden Formen der Herzinsuffizienz – sowohl der mit verringerter Pumpfunktion und erweitertem Herzen als auch der, mit erhaltener Pumpfunktion und versteifter Herzmuskulatur – sind die Hauptbeschwerden der Patienten die Luftnot, die sich durch die Stauung des Blutes vor der linken Herzkammer ergibt. In der linken Vorkammer staut sich das Blut und führt zu einem Überdruck. Das Schaffen einer kleinen aber definierten Lücke in der Trennwand zwischen beiden Herzvorkammern, also zwischen der gestauten, druckbelasteten linken Herzvorkammer und der normalen, nicht belasteten rechten Vorkammer, führt aufgrund des Druckunterschiedes zu einem links-rechts-Shunt, d.h. Blut fließt aus dem linken Herzen ins rechte Herz über und die linke Herzkammer wird somit entlastet (siehe Abbildung 1). Dies führt daher bei diesen Pa-

tienten zu einer Druckentlastung der linken Herzvorkammer und damit des Lungenstaus und als Folge davon zu einer Verbesserung der Beschwerden in Ruhe und vor allem unter Belastung. Es ist besonders wichtig, dass diese Lücke einen genau definierten Durchmesser hat (z.B. 6 oder 8 mm), da eine unkontrollierte und zu große Lücke (größer als 1cm) aufgrund der damit grossen Menge des Blutflusses die Beschwerden verschlechtern könnte.

### Geschichte des ASDs bei Herzinsuffizienz

Das Prinzip, dass ein kleiner ASD bei Patienten mit Herzmuskelschwäche oder erhöhtem Druck in der Vorkammer eine Linderung der Beschwerden bedingt, ist schon lange bekannt. So beschrieb der Arzt Lutembacher schon vor über hundert Jahren, dass Patienten mit Mitralklappenstenose plus ASD (einem Lutembacher Syndrom) weniger Luftnot hatten als Patienten mit Mitralklappenstenose ohne ASD. Bekannt ist ebenso, dass Patienten mit einem kleinen angeborenem ASD und einem steifen Ventrikel (solche mit HFpEF) viel weniger Beschwerden haben. Auch ist bekannt dass Patienten, die einen großen ASD haben, wiederum nach dem notwendigen Verschluss ein akutes Lungenödem entwickeln können, da die linke Herzkammer plötzlich sehr viel mehr Blutvolumen pumpen muss und sich dieses in die Lunge zurück stauen kann. Diese Erfahrungen zeigen also klar auf, dass das bedeutet, dass also eine kleine Vorhoflücke mit einer definierten Öffnung möglicherweise bei Patienten mit Herzinsuffizienz und verringerter aber auch erhaltener Pumpfunktion die Beschwerden lindern und die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessern kann.

### Das Atrial Flow Regulator Device

Die Firma Occlutech® hat 2016 ein neuartiges Schirmchen für dieses Therapieprinzip entwickelt: Das AFR-Device. Es ist für Patienten mit Herzinsuffizienz, Lungenhochdruck oder angeborenen Herzfehlern geeignet. Siehe Abb. 1

Der Aufbau ist ähnlich einem ASD - Verschluss-system konstruiert; bestehend aus 2 Scheiben jedoch mit einer zentralen Öffnung definierter Größe (4-10mm). Das Prinzip dieses neuartigen Systems ist einfach und aufgrund der Logik vielversprechend. Durch den Einsatz dieses Schirmchens wird in der Vorkammertrennwand eine Lücke von genau bestimmter Größe geschaffen. Hierdurch wird die bereits beschriebene definierte Druckentlastung der linken Herzvorkammer ermöglicht, ohne dass ein unkontrollierter Blutfluss zwischen den Vorkammern entsteht, wie mit einem genau eingestellten Druckventil. Dieses System ist neuartig und sicherlich für viele Patienten vielversprechend. Die Methode kann zu einer erheblichen Verbesserung der klinischen Symptomatik führen: Der Anstieg des Vorhofdrucks unter Belastung wird reduziert und damit der Rückstau des Blutes in die Lunge verhindert und die Luftnot ebenso verhindert oder verringert.

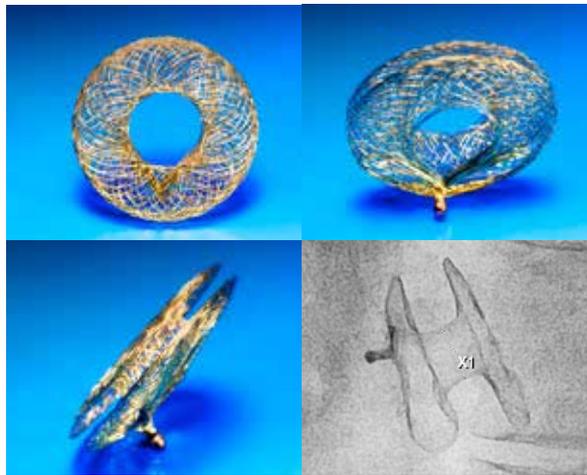


Abbildung 1: Details des AFR-Device.

Abb. 1a, oben links: Blick von vorne auf die linke Seite zeigt die kreisrunde Form mit zentraler Fensterung. Abb. 1b, oben rechts: Blick schräg lateral zeigt den Kontakt-Knopf, mit dem das Device manipuliert und gehalten wird. Abb. 1c, unten links: Blick lateral, welcher das flache Profil des Devices zeigt, hier bei einem 2 mm dicken AFR-Device. Abb. 1d, unten rechts: Durchleuchtung nach Implantation zeigt Aspekt von lateral, hier 5 mm dicker AFR-Device, und einer 6 mm durchmessenden Fensterung, mit "x1" markiert.

Dieses Therapieprinzip kann also sowohl bei der Herzinsuffizienz mit Erweiterung der Herzkammern und verminderter Pumpfunktion (HF<sub>r</sub>EF), aber vor allem bei der Herzinsuffizienz mit verdickter und steifer Herzkammer (HF<sub>p</sub>EF), also der Form der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion, eine wichtige Rolle spielen, da insbesondere bei dieser Form medikamentöse Therapien limitiert sind. Durch die Entlastung des linken Vorhofs bessern sich nicht nur die Symptome, sondern wahrscheinlich wird auch die Sterblichkeit bei betroffenen Patienten langfristig gesenkt.

Die Implantation erfolgt minimal-invasiv mittels Herzkatheter über einen Gefäßzugang in der Leiste. Die Technik ist an entsprechenden Zentren Routine; schon wenige Tage nach dem Eingriff kann der Patient nach Hause entlassen werden. Aktuell laufen hierzu mehrere klinische Studien, die das Prinzip einer kleinen definierten Vorhoflücke bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchen. Diese Studien werden in einigen, wenigen Zentren in Deutschland durchgeführt, unter anderem am Universitätsklinikum München in der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am Klinikum Großhadern.

### Fazit:

Es existiert eine sehr große Zahl an - vor allem mittelalten und älteren - Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz besteht. Die Ursachen sind vielfältig, unterschieden werden die Form mit erweiterter Herzkammer und schwacher Muskulatur (HF<sub>r</sub>EF) und die Form mit steifer Herzmuskulatur (HF<sub>p</sub>EF). Das Kardinalsymptom bei allen Formen ist die Luftnot, die zuerst unter körperlicher Belastung, später dann auch im Ruhezustand auftritt. Ursächlich hierfür ist eine Druckbelastung der linken Vorkammer, die einen Blutstau in der Lunge und damit eine Überwässerung hervorruft. Eine kontrollierte Druckentlastung kann hier Abhilfe schaffen und den Patienten die belastende Luftnot nehmen. Dieses Konzept wird nun durch das neu entwickelte Schirmchensystem (das AFR-Device der Firma Occlutech®, Schweden) ermöglicht. Klinischen Studien hierzu werden aktuell durchgeführt.

Literatur bei den Verfassern

### Informationen

■ Prof. Dr. med. Nikolaus Haas  
 Ärztlicher Direktor Kinderkardiologie  
 Dr. med. Roxana Riley  
 PD Dr. med. I. Schulze-Neick

■ LMU Ludwigs Maximilian Universität  
 Klinikum der Universität München  
 Abteilung Kinderkardiologie und  
 Pädiatrische Intensivmedizin  
 Marchioninistraße 15  
 81377 München  
 089/4400-73941 oder -73942  
 www.kinderkardiologie-muenchen.de

■ Occlutech Germany GmbH  
 Wildenbruchstraße 15  
 07745 Jena  
 germany@occlutech.com  
 Phone +49(0)3641 508 324  
 Fax +49(0)3641 675 333

■ Occlutech International AB  
 Customer Service  
 La Cours Gata 2  
 S-252 31 Helsingborg  
 Sweden  
 Phone +46 42 33 65 21  
 Fax +46 42 311 09 70  
 info@occlutech.com

# Antipsychotische Therapie am Beispiel der Schizophrenie

Die Antipsychotika umfassen eine Gruppe von Medikamenten, die eher zufälligerweise Anfang der 50er-Jahre des letzten Jahrhunderts von Jean Delay und Pierre Deniker entdeckt wurden (sog. Neuroleptika). Antipsychotika wirken über eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren und hier insbesondere der D2-Rezeptoren.

Sie wirken deshalb bei psychotischen Erkrankungen, da bei diesen eine Übererregung des dopaminergen Systems vorliegt und somit ein Überangebot des Trägerstoffes Dopamin. Dopamin selbst ist ein wichtiger Botenstoff im Gehirn, der es ermöglicht, wichtige von unwichtigen Reizen zu unterscheiden.

Besteht ein Überangebot an Dopamin, so funktioniert diese Reizfilterung nicht mehr, und die Möglichkeit, relevante von nicht relevanten Reizen zu differenzieren ist eingeschränkt. Letztendlich kommt es somit zu inhaltlichen Fehlinterpretationen von Geräuschen oder auch anderen Wahrnehmungen in der Umgebung.

Vereinfacht erklärt könnte bei Fehlsteuerung eine unbekannte Person, die zufälligerweise irgendwo in Erscheinung tritt, plötzlich zu einem Agenten des BND werden oder es kann zunehmend schwer fallen zu differenzieren, woher eine Stimme kommt – aus der Umgebung oder dem eigenen Kopf. Das ist die Grundlage für das sogenannte psychotische Erleben, welches eine psychotische Erkrankung ausmacht.

Genau hier setzen die Antipsychotika an und helfen über eine Blockade der D2-Rezeptoren die Funktionsweise des dopaminergen Systems wieder herzustellen.

Wie jedes wirkungsvolle Medikament haben auch Antipsychotika ihre Nebenwirkungen, welche zur Beeinträchtigung des motorischen Systems, wie z. B. einem Parkinsonoid (für die Parkinson-Krankheit typische Bewegungsstörungen wie Rigor oder Tremor) oder einer Akathisie (einer Bewegungsunruhe in den Beinen), aber auch zu einer Vielzahl von metabolischen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme oder auch zu endokrinologischen Begleiterscheinungen (z.B. sexueller Dysfunktion) führen können.

Im Folgenden soll nun einerseits die Evidenz für die Wirksamkeit von Antipsychotika in der Akut- aber auch der Langzeitbehandlung von psychotischen Erkrankungen, am Beispiel einer schizophrenen Psychose, dargestellt werden, andererseits jedoch auch auf die Nebenwirkungen sowie Vorbehalte gegenüber Antipsychotika eingegangen werden.

Der Artikel wird sich im Folgenden ausschließlich auf die medikamentöse Behandlung beschränken und die Behandlung mittels Psychotherapie unerwähnt lassen.

Das Auftreten von akut psychotischen Symptomen (z.B. Verfolgungserleben oder das Hören von Stimmen) ist für den Betroffenen sehr belastend,

gehen diese Symptome doch häufig mit schwerwiegenden Folgen wie Selbstverletzung, fremdaggressivem Verhalten und einer damit verbundenen Beeinträchtigung oder häufig genug auch Beendigung sozialer Beziehungen einher. Hiermit verbundene Folgen sind häufig genug die Unfähigkeit, die eigene Berufsausbildung oder das Studium zu beenden oder den beruflichen Verpflichtungen nachzukommen. So sind nur wenige betroffene Patienten mit einer schizophrenen Psychose in der Lage, einer Tätigkeit auf dem primären Arbeitsmarkt nachzukommen, und häufig unfähig, eine längerfristige Beziehung aufrecht zu erhalten.

Beim Auftreten akuter psychotischer Symptome ist die Wirksamkeit von Antipsychotika sehr gut belegt. So bilden sich bei vielen Betroffenen unter einer Behandlung die akuten psychotischen Symptome zurück. Bei Patienten, die das erste Mal erkranken, sprechen noch deutlich mehr auf die Antipsychotikatherapie an. Das bedeutet, dass für die sog. „Positivsymptomatik“, beispielsweise das Verfolgungserleben oder Stimmenhören, die Effektivität sehr gut belegt ist. Bei der „Negativsymptomatik“, z.B. einer krankheitsbedingten Kraft- und Antriebslosigkeit oder auch bei kognitiven Störungen (Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung) gibt es nur wenig Belege für die Wirksamkeit auch wenn Antipsychotika, die nicht über eine vollständige Blockade des D2-Rezeptors wirken hier einen positiven Effekt zeigen.

Aufgrund der hier dargestellten Zusammenhänge stellt sich natürlich die Frage, ob alle Patienten mit einer akuten psychotischen Symptomatik im Rahmen einer Schizophrenie eine Therapie mit Antipsychotika benötigen. Betrachtet man die Literatur zum Verlauf schizophrener Psychosen zu Zeiten vor der Einführung der Neuroleptika, so fand sich bei ca. 20 bis 30 Prozent der Betroffenen mit einer akuten Psychose eine Verbesserung während des Verlaufs, und bei ca. 15 Prozent für die Gesamtgruppe auch eine stabile Rückbildung der Symptomatik im Sinne einer Remission. Dieser Prozentsatz wird auch in der neueren Literatur beschrieben und wird immer wieder dazu benutzt, um darauf hinzuweisen, dass sich eine akut psychotische Symptomatik auch ohne die Behandlung mit Antipsychotika zurückbilden kann. Dies kann im Einzelfall auch richtig sein und zeigt, dass auch die Schizophrenie eine medizinische Erkrankung ist, bei der immer ein Teil der Patienten auch ohne Therapie eine Besserung zeigt, bis hin zu einer kompletten Rückbildung der Symptomatik. Bei dieser Sichtweise darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass trotzdem



Univ. Prof. Dr. med.  
Peter Falkai

80 bis 85 Prozent der Patienten mit einer akuten Psychose keine Besserung ohne die Gabe von Antipsychotika erleben. Somit gilt es zu hinterfragen, ob es sinnvoll ist, bereits im frühen Krankheitsverlauf, Antipsychotika zu verordnen, oder aber, zunächst eine Zeit lang abzuwarten, um dann erst beim Vorliegen des Vollbildes der Erkrankung entsprechend zu behandeln.

Die Zeitspanne, in der psychotische Symptome nicht behandelt werden (Duration of Untreated Psychosis, DUP), korreliert mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit, sich von den Symptomen und der funktionellen Beeinträchtigung zu erholen. Die Effizienz für die Behandlung akut psychotischer Symptome scheint sinnvoll - ein früher Einsatz ratsam, um die Langzeitprognose zu verbessern.

Im Folgenden soll erläutert werden, wie gut die Evidenz dafür ist, dass eine kontinuierliche Gabe von Antipsychotika (entweder in Tablettenform oder auch als Depot) einen günstigen Einfluss auf den Langzeitverlauf schizophrener Psychosen hat. Neben einer reduzierten Rückfallwahrscheinlichkeit unter Antipsychotika konnte zudem eine Verbesserung der Lebensqualität für die Betroffenen nachgewiesen werden, unabhängig von der Krankheitsdauer oder auch dem Einsatz unterschiedlicher Antipsychotika. Trotz dieser Evidenz gibt es noch immer vereinzelt Stimmen, die behaupten, dass eine frühe Reduktion der Antipsychotika im Verlauf der Erkrankung bis hin zum Absetzen der Medikamente zu einer besseren Funktion und Lebensqualität der Patienten führe. Diese Aussagen sind allerdings trügerisch, da sie nicht auf placebo-kontrollierten Studien beruhen, sondern auf einigen wenigen unkontrollierten offenen Untersuchungen, die dementsprechend viele Störvariablen aufweisen, welche die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen.

Zum heutigen Zeitpunkt lässt sich sicher festhalten, dass eine kontinuierliche, möglichst niedrig dosierte Gabe von Antipsychotika die beste Möglichkeit bietet, um das Wiederauftreten akut psychotischer Symptome im Rahmen einer Schizophrenie zu reduzieren. Leider fehlen uns bis heute Parameter, welche es uns erlauben würden, die Betroffenen zu identifizieren, bei denen eine Reduktion oder das Absetzen von Antipsychotika problemlos möglich wäre. Hier werden zurzeit aber prospektive Untersuchungen durchgeführt, damit z. B. unter der Anwendung von biostatistischen Verfahren wie dem Machine Learning Indikatoren entwickelt werden können, welche dann auf der Grundlage einfacher klinischer Parameter eine solche Voraussage erlauben.

Sobald die Diagnose einer Schizophrenie gestellt ist, sollte man als Therapeut bei einer Erstmanifestation über eine Erhaltungstherapie von zwölf Monaten, und bei einer Mehrfacherkrankung über eine Therapie von zwei bis fünf Jahren nachdenken. In diesem Zusammenhang melden sich kritische Stimmen, die vor hirnschädigenden Effekten der Antipsychotika zum einen und vor einer erhöhten Sensibilität für Rückfälle zum anderen warnen. Betrachtet man die Evidenz für die schädigende Wir-



kung von Antipsychotika auf das Gehirn, so beruht diese im Wesentlichen auf Studien mit bildgebenden Verfahren, welche strukturelle Hirnparameter longitudinal untersucht haben. In der Tat findet sich dort auch eine Reduktion, insbesondere der grauen Substanz. Sie ist jedoch mit ein bis zwei Prozent des Volumens moderat und findet sich auch bei Patienten, die nie mit Antipsychotika behandelt wurden. In diesem Zusammenhang könnte man beispielhafterweise auf Wissenschaftler hinweisen, die monatelang in Forschungsstationen am Polarkreis tätig sind, und die durch die sensorische Deprivation deutliche Hirnvolumendefizite entwickeln, die sich zurückbilden, wenn sie in ihre normale Umgebung zurückkehren. Das heißt, Volumenschwankungen der grauen aber auch weißen Substanz scheinen normal zu sein und sind nicht unbedingt ein Hinweis auf eine Erkrankung oder gar einen Hirnabbau.

In diesem Zusammenhang wird jedoch auch immer wieder auf tierexperimentelle oder auch neuropathologische Untersuchungen am Menschen





Psychiatrische Klinik Nussbaumstraße

Durch den frühzeitigen Einsatz von Depot-Antipsychotika der 2. Generation lassen sich nicht nur Symptome verbessern und das Rückfallrisiko deutlich senken [...]. Damit den Patienten schon von Anfang an die Vorteile [...] zuteilwerden, sollte der behandelnde Arzt diese so früh wie möglich anbieten. Dabei ist es wichtig, dass der Arzt die Vorteile und Chancen einer Depot-Therapie aufzeigt, wie z. B. eine kontinuierliche Wirkung, ein geringeres Rückfallrisiko und damit weniger Krankenhauseinweisungen, gute Verträglichkeit und eine generell hohe Zufriedenheit. Zudem können Betroffene ihren Alltag damit weitestgehend alleine meistern, werden nicht durch die tägliche Medikamenteneinnahme an die Erkrankung erinnert und müssen keine Angst haben, diese zu vergessen. Für Patienten, die zunächst noch skeptisch sind, bietet sich ein zeitlich begrenzter Therapieversuch an. (Nervenheilkunde 7/2017)

## Informationen

■ Univ. Prof. Dr. med. Peter Falkai  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie  
und Psychotherapie  
Klinikum der Universität München  
Nußbaumstraße 7  
80336 München  
Tel +49-89-4400-55502  
<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie>

hingewiesen, die eine solche hirnschädigende Wirkung zu belegen scheinen. Aber auch hier lohnt es sich, die einzelnen Studien anzusehen, die dafür als Belege zitiert werden: Es gibt in der Tat einige wenige tierexperimentelle Untersuchungen, die z. B. eine Reduktion der Astrozyten unter Antipsychotika zeigen, bei unveränderten Neuronen oder Oligodendrozyten. Eine Reduktion einer Subpopulation der Nerven oder Gliazellen mag nachweisbar sein, keineswegs aber kann von einem generellen Effekt auf die Hirnsubstanz ausgegangen werden. Letztendlich fehlt jedoch der sichere Nachweis, dass Antipsychotika für sich genommen zu Hirnveränderungen führen, ohne dass auch die Erkrankung selbst zu diesen Hirnveränderungen beiträgt. Das bedeutet allerdings generell, dass man mit Antipsychotika – sowie mit allen anderen Medikamenten auch – sorgfältig umgehen sollte, sowohl beim ersten Einsatz, als auch bei der Entscheidung, ob sie langfristig verordnet werden müssen. Hier muss man zudem darauf hinweisen, dass es durchaus gut kontrollierte Studien gibt, die sowohl im Zellmodell beim Tier als auch beim Menschen nahelegen, dass

Antipsychotika keineswegs eine hirnschädigende Wirkung, sondern vielmehr eine Gehirnstruktur und Gehirnfunktion verbessernde Wirkung haben. Interessanterweise werden solche neuroprotektiven Effekte stärker bei den neueren Antipsychotika, den sogenannten atypischen Antipsychotika beschrieben, als bei den Antipsychotika der älteren Generation, den sogenannten typischen Antipsychotika.

## Zusammenfassung:

Viele randomisierte klinische Studien zeigen den positiven Effekt von Antipsychotika auf die Behandlung der akuten Symptomatik sowie auf die Reduktion von Rückfällen bei schizophrenen Psychosen. Solange wir keine Biomarker haben, die diese beiden Gruppen zuverlässig voneinander trennen, ist es empfehlenswert, beim Auftreten psychotischer Symptome bereits früh und mit möglichst niedrigen Dosen des gewählten Antipsychotikums zu behandeln. Nach allem was wir wissen, führt dieser frühe Einsatz von Antipsychotika sowohl zu einer verbesserten Langzeitprognose als auch zu einer verbesserten Lebensqualität der Betroffenen. Da schizophrene Psychosen bei den meisten Betroffenen zu Rezidiven führen, muss beim Vorliegen einer Ersterkrankung über eine Erhaltungstherapie über zwölf Monate und bei einer Mehrfacherkrankung über eine Therapie von zwei bis fünf Jahren nachgedacht werden. Hierbei sollten die Antipsychotika möglichst niedrig dosiert werden und in der Lebensgestaltung des Betroffenen möglichst wenig beeinflussend zum Einsatz kommen. Das heißt, dass besonders in frühen Phasen der Erkrankung durchaus an den Einsatz von Depot-Antipsychotika gedacht werden sollte, um so eine niedrig dosierte Einnahme des Antipsychotikums zu garantieren und folglich die Wahrscheinlichkeit für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu minimieren.

Literatur beim Verfasser

Copyright: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München.

## Advertorial

■ Otsuka Pharma GmbH und  
Lundbeck GmbH  
[www.meine-steps.de](http://www.meine-steps.de)

### Patientenbroschüren Schizophrenie Informationen für Patienten und Angehörige

Was ist eine Psychose? Wie wird die Diagnose gestellt? Wie lässt sich die Erkrankung behandeln? Wie geht es weiter? In den Patientenbroschüren finden Betroffene und Angehörige umfassende Antworten zu Fragen rund um das Thema Schizophrenie, Langzeittherapie und Rückfallvermeidung. Nützliche Checklisten helfen dabei, Warnzeichen für einen Rückfall frühzeitig zu erkennen. Um möglichst viele Menschen zu erreichen, können die Broschüren jeweils in Deutsch, Russisch, Türkisch und Arabisch unter: [Germany@lundbeck.com](mailto:Germany@lundbeck.com) bestellt werden.

OPG/1017/MTN/1778



Ihre persönliche Therapiebegleitung  
bei **M. Parkinson** oder **RLS**



**LegaPlus<sup>®</sup>**

**Das Einfach-einfacher-Programm\***

- ◆ Einfach gut unterstützt mit Informationsbroschüren und Serviceartikeln
- ◆ Einfach und kostenfrei zu erreichen unter **0800 – 7070706** und online über **www.LegaPlus.de**

\* Ein Service von Vitartis im Auftrag von Bayer



UNTERNEHMEN



ATEMWEGE



NEONATOLOGIE



SELTENE ERKRANKUNGEN



TRANSPLANTATION



## Das Leben festhalten – frei durchatmen.

Als familiengeführter Arzneimittelhersteller wissen wir, wie kostbar schöne Momente sind.

Dafür arbeiten wir intensiv an Therapieoptionen, die Menschen mit Atemwegserkrankungen wie Asthma und COPD helfen. Jeden Tag. Wir forschen weltweit, um unsere Arzneimittel und Inhalationssysteme weiter zu entwickeln. Hilfreiche Informationen rund um eine moderne, nachhaltige Therapie finden Sie unter:

[www.chiesi.de/atemwege](http://www.chiesi.de/atemwege)

Mehr Chiesi-Momente unter [www.chiesi.de](http://www.chiesi.de)