

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

3. Ausgabe 2018
3,50 Euro



Lebertransplantation am Beispiel hämophiler Patienten



■ **Pädiatrische Multiple Sklerose**
Chronisch-entzündliche Erkrankung
des zentralen Nervensystems



■ **Hyposensibilisierung**
Spezifische Immuntherapie
mit Allergenen



■ **Gefäßanomalien**
Jahrestagung der Deutschen
interdisziplinären Gesellschaft

- 3 ■ **Die substanzerhaltende Kyphoplastie/Sakroplastie**
Prof. Dr. med. Katrin Eichler
- 6 ■ **Behandlung neuropathischer Schmerzen nach Operation oder Verletzungen**
Prof. Dr. med. habil. Michael Kretzschmar
- 9 ■ **Spezifische Immuntherapie mit Allergenen (AIT)**
Prof. Dr. med. Joachim Saloga
- 12 ■ **Hämophilie-Patienten in der Chirurgie am Beispiel der Lebertransplantation**
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff
PD Dr. med. Steffen Manekeller
Dr. med. Petra Knipper
- 15 ■ **Herzinsuffizienz – eine lebensbedrohende Diagnose**
Prof. Dr. med. A. Böning
PD Dr. med. Bernd Niemann
- 18 ■ **Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen**
Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Dr. rer. nat. Stina Schiller
Prof. Dr. med. Peter Huppke
- 21 ■ **Hepatische Enzephalopathie**
Dr. med. Christian Labenz
Prof. Dr. med. Joachim Labenz
- 24 ■ **Minimalinvasiver Ersatz der Aortenklappe – rechtsseitige Minithorakotomie**
Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary
- 27 ■ **Gründungssymposium und erste Jahrestagung der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien**
Prof. Dr. med. Maliha Sadick
- 30 ■ **COPD – die unbekannteste Volkskrankheit**
Dr. med. Justus de Zeeuw
- 33 ■ **Angeborene Schilddrüsenerkrankungen**
Dr. med. Thomas Breil
Prof. Dr. med. Markus Bettendorf
- 36 ■ **Das Chronische Fatigue Syndrom – eine unterschätzte Erkrankung**
Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen
PD Dr. med. Patricia Grabowski
- 39 ■ **Nahrungsmittel-unverträglichkeiten – sichere Labordiagnostik**
Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König



Liebe Leser,

die Bereitschaft zur Organspende hat in den letzten Jahren einen enormen Einbruch erlitten. Bedürftige schwerkranke Patienten sind die Leidtragenden dieser traurigen Entwicklung. Für die meisten Betroffenen bedeutet ein neues Organ ein neues Leben. Täglich versterben in Deutschland auf der Warteliste registrierte Menschen, weil kein (kompatibles) Organ zur Verfügung steht. Das deutsche Transplantationsgesetz regelt Spende, Entnahme, Vermittlung und Übertragung von Organen. Da in Deutschland die Zustimmungslösung gilt, muss der Spender sein Einverständnis erteilen.

Ein interdisziplinärer Beitrag der Universitätsklinik Bonn beschreibt die medizinischen Gegebenheiten und Besonderheiten bei Lebertransplantationen am Beispiel hämophiler Patienten. Eine chronisch aktive Virushepatitis (Hepatitis B, C, D) ist in den meisten Fällen als ursächlich für die fortschreitende Lebererkrankung zu identifizieren. Hepatitis-Viren zerstören langfristig das wichtige Entgiftungslabor des menschlichen Körpers. Hat sich neben der Hämophilie eine fortgeschrittene irreversible Leberkrankheit mit Ausbildung einer Leberzirrhose oder ein Hepatozelluläres Carcinom entwickelt, muss der Patient zwingend transplantiert werden. Das war noch bis vor einigen Jahren undenkbar. Moderne Faktorkonzentrate und eine optimierte medizinische Versorgung machen diesen lebensrettenden Eingriff möglich. Eine intensiviertere und engmaschige Kontrolle hämophiler Patienten hat das Blutungs- und Komplikationsrisiko bei chirurgischen Interventionen minimiert.

Der Erfahrungsbericht eines inzwischen lebertransplantierten Hämophilie-Patienten verdeutlicht eindrücklich die persönliche Situation, die Hoffungslosigkeit und das Warten auf ein gesundes Organ. Ein gültiger Organspendeausweis ist bei der „Deutschen Stiftung Organtransplantation“ (www.dso.de) oder über den Hausarzt zu beziehen.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.
Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.
Durch die Kombination von neuester Technik
und ökologischen Materialien sowie dem
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas
erscheint alle drei Monate, Auflage: 30.000 Ex.

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

Herausgeber

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

Redaktionelle Leitung
Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. med. F. Bakhtiary
Prof. Dr. med. M. Bettendorf, Dr. med. Th. Breil
Dr. med. J. de Zeeuw, Prof. Dr. med. K. Eichler
PD Dr. med. P. Grabowski, Dr. med. G. Goldmann,
Dr. med. P. Knipper
Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König
Prof. Dr. med. M. Kretzschmar
Dr. med. Ch. Labenz, Prof. Dr. med. J. Labenz
PD Dr. med. B. Niemann, Prof. Dr. med. Maliha Sadick
Prof. Dr. med. J. Saloga, Prof. Dr. med. C. Scheibenbogen
Dr. rer. nat. S. A. Schiller
Prof. Dr. Dr. med. W. Wohlgenuth

Layout

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

Bildredaktion|Bildbearbeitung
Elke Brosch, Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch

Webmaster|Internetservice

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

Bezug|Verteilung

Leserzirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,
christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild

Universitätsklinikum Bonn (UKB)

Copyright

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



Die substanzhaltende Kyphoplastie/Sakroplastie

Ein minimal-invasiver Eingriff

Die Kyphoplastie wie auch die Sakroplastie sind effektive Therapieangebote zur Behandlung von meist osteoporotisch bedingten Frakturen im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie des Sakrums (Kreuzbein).

Ziel dieser Behandlungsmethode ist eine Stabilisierung des betroffenen frakturierten Wirbelkörpers und eine deutliche Schmerzreduktion für den Patienten. Der zur Schmerzbehandlung verwendete Knochenzement (Polymethylmethacrylat, PMMA) wird kombiniert mittels Computertomographie (CT) und Durchleuchtungseinheit (DL) in Lokalanästhesie eingebracht.

Die substanzhaltende Kyphoplastie ist eine patientengerechte Technik, die der Stabilisierung von Wirbelkörpern dient. Bei dieser minimal-invasiven Methode wird lediglich ein besonderes Knochenzement zur Stabilisierung eingebracht. Erstmals wurde diese Technik 1987 von Gallibert und Deramont in Frankreich beschrieben. Die guten Ergebnisse der Kyphoplastie beruhen auf der stabilisierenden Wirkung des injizierten Knochenzementes, indem schmerzhafte Bewegungen innerhalb des frakturierten Wirbelkörpers aufgehoben werden. Zudem zerstört wahrscheinlich die Wärmeentwicklung schmerzleitende Nervenfasern. Eine Sakroplastie ist eine Injektion von Zement nach gleichem Prinzip in das Kreuzbein des Patienten.

Indikationen

Eine Hauptindikation für eine Kyphoplastie/Sakroplastie sind meistens benigne Veränderungen der Wirbelsäule durch das Vorliegen schmerzhafter osteoporotischer Frakturen in der Brust- oder Len-

denwirbelsäule oder im Sakrum (Kreuzbein) bei sogenannten Insuffizienzfrakturen, deren konservative Therapie mittels Bettruhe und Schmerzmedikation gescheitert ist. Die Osteoporose wird von der World Health Organisation (WHO) als systemische Erkrankung des Skelettsystems definiert, die sich durch eine verminderte Knochenmasse, eine Verschlechterung des mikroarchitektonischen Knochengewebes und eine erhöhte Knochenfragilität auszeichnet und damit das Frakturrisiko erhöht.

Osteoporotische Wirbelkörperkompressionsfrakturen sind ein häufiges Krankheitsbild im höheren Lebensalter. Die Inzidenz von neu aufgetretenen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen wird für Europa auf eine halbe Million pro Jahr geschätzt. Aufgrund einer oft bestehenden altersbedingten Deformität der Wirbelsäule und der dann noch zusätzlich auftretenden Schmerzen, kommt es zu erheblichen Einschränkungen in der Bewegung, der Lebensqualität, der Lungenfunktion und damit auch folglich zur Erhöhung der Sterblichkeit. Andere Ursachen einer erhöhten Frakturgefahr der Wirbelkörper sind langjährige Steroideinnahme, Bestrahlung der Beckenregion oder auch eine rheumatoide Arthritis.

Primär wird eine ausführliche Anamnese beim Patienten erhoben. Alle Befunde und Diagnosen müssen kritisch interdisziplinär mit Unfallchirurgen, Orthopäden, Internisten und Endokrinologen im Hinblick auf die Indikationsstellung und auf das Vorliegen möglicher Kontraindikationen überprüft werden. Auch werden mögliche Alternativen und andere operative Vorgehensweisen mit dem Patienten ausführlich diskutiert.

Neben einer Röntgenübersichtsaufnahme sollte eine Schnittbildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des betroffenen Wirbelkörperabschnittes durchgeführt werden. Mit speziellen Sequenzen im MRT kann der Radiologe eindeutig feststellen, ob es sich



Foto: Universitätsklinikum
Frankfurt am Main,
Goethe Universität

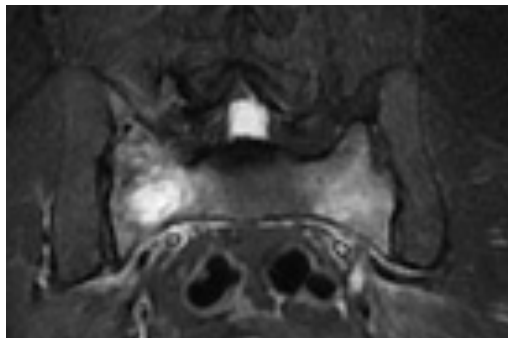


Abb. 1: Eine frontale gekippte MRT Aufnahme. Die hellen Flächen sind als Ödemzone im Bereich des Sakrums deutlich zu erkennen.



Prof. Dr. med. Katrin Eichler



Abb. 2: Der Patient liegt in Bauchlage und ist steril abgedeckt. Die Bildkontrollen des Eingriffes erfolgen über eine Kombination von Computertomographie und Durchleuchtungseinheit.

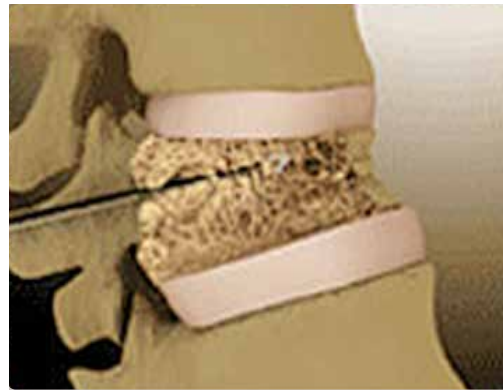


Abb. 3 und 4: Einführen der Hohlnadel über den rechten Pedikel eines frakturierten Lendenwirbelkörpers.

um eine neu zugezogene oder um eine ältere Fraktur handelt, bei der dann eine Kyphoplastie oder Sakroplastie nicht mehr indiziert ist (Abb. 1).

Der Leidensweg von Patienten mit einer Insuffizienzfraktur im Bereich des Sakrums ist oft lang und mit großen Beeinträchtigungen verbunden. Die Patienten klagten über heftigste tiefsitzende Lumbalgien und Schmerzen im Bereich des Gesäßes; nur teilweise assoziiert mit einem Bagatelltrauma. Die meisten betroffenen Patienten werden fehl- oder gar nicht diagnostiziert. Mit Verdachtsdiagnosen wie Spinalkanalstenose oder Blockierung im Iliosacralgelenk wurden die Patienten bei uns vorgestellt.

Auch die Röntgenaufnahmen der Beckenregion geben oft keinen entscheidenden Hinweis. Die Diagnose wird erst mit dem MRT und dem dann er-

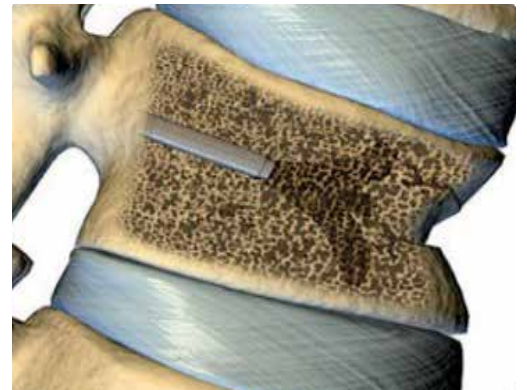
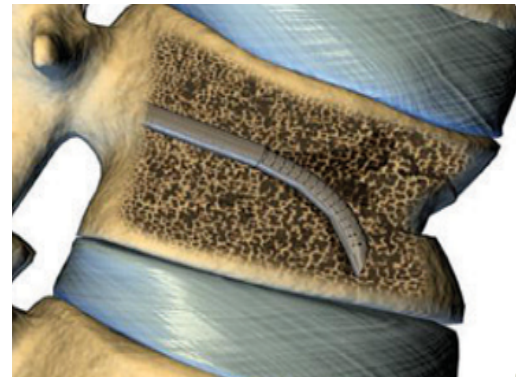


Abb. 5 und 6: Der geschaffene Platz im Bereich des Markraumes.

kennbaren entscheidenden Knochenmarködem gestellt.

Durchführung von Kyphoplastie und Sakroplastie

Um eine optimale Vorbereitung zu erreichen, wird der Patient meist schon am Tag vor dem Eingriff stationär aufgenommen. Im persönlichen Aufklärungsgespräch werden auch Risiken und mögliche Nebenwirkungen thematisiert. Zusätzlich informiert sich der behandelnde Arzt über bestehende Vorerkrankungen, Lebensumstände und Medikamenteneinnahme des Patienten. Eine Blutuntersuchung mit kleinem Blutbild und Gerinnungsstatus ist vor jedem Eingriff obligat.

Der Patient sollte am Tag der Behandlung nüch-



Abb. 7 und 8: Frontale Darstellung in der Computertomographie vor und nach Auffüllung des Zementes.



Abb. 9

tern sein und wird in Bauchlage bequem gelagert und steril abgedeckt (Abb. 2). Danach erfolgt eine Hautmarkierung anhand einer vorher durchgeführten Computertomographie des Wirbelkörpers. An der Einstichstelle wird eine örtliche Betäubung mit einem Lokalanästhetikum eingeleitet.

Dem Patienten wird unter Durchleuchtungs- und computertomographischer Kontrolle über eine Stichinzision eine wenige Millimeter feine Hohlsonde auf den Pedikel (Fortsetzung des Wirbelkörpers) aufgesetzt und dieser penetriert (Abb. 3 und 4). Durch Verschieben der Hohlsonde durch den Pedikel erreicht man so sicher den Markraum des frakturierten und in der Höhe geminderten Wirbelkörpers, ohne dabei das Rückenmark zu verletzen (Abb. 9).

Über die liegende Hohlsonde wird durch ein flexibles sogenanntes Osteotom (an der Spitze biegebarer Trokar) ein kleiner Kanal zur Wirbelkörpergegensseite geschaffen.

Die Spongiosa des Markraumes wird damit manuell kaum komprimiert und nicht geschädigt (Abbildung 5 und 6).

Danach kann nun schnellabbindendes Knochenzement appliziert werden. Am häufigsten wird hierbei ein sogenannter „PMMA“ Zement (Polymethylmethacrylat) verwendet. Die Aktivierung der Polymerisation des Zementes wird durch die Zuführung von thermischer Energie in Form eines hochfrequenten Wechselstromes (Radiofrequenz) erreicht, während mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1,2 ml/min über die liegende Kanüle kontrolliert appliziert werden kann.

So ist es möglich, dass nur über den Druck des sich ausbreitenden Zementes eine Aufrichtung des Wirbelkörpers erfolgt und zusätzlich eine bessere Verzahnung des Zementes erreicht wird. Intakte spongiose Strukturen bleiben unversehrt. Durch die extrem hohe Viskosität des Zementes, ist ein Ausreten aus dem Wirbelkörper nicht zu erwarten. Hinsichtlich der Schmerzlinderung bietet dieses Verfahren im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten deutliche Vorteile. Während der Injektion des Zementes werden durch den Radiologen kontinuierlich Einzel-Bilder mittels CT und Durch-

leuchtung zum Ausschluss einer Verschleppung durchgeführt (Abb. 10 und 11).

Die Zeit des gesamten Eingriffes beträgt ungefähr eine Stunde. Es wird eine computertomographische Abschlusskontrolle durchgeführt, um auch den bildmorphologischen Therapieerfolg zu dokumentieren (Abb. 7 und 8). Der Patient muss dann noch eine 22-stündige Bettruhe einhalten. Eine Entlassung ist üblicherweise am Folgetag möglich.

Mögliche Komplikationen Patientenaufklärung

Jeder Eingriff an der Wirbelsäule bringt das Risiko mit sich, dass möglicherweise Nervenbahnen des Rückenmarks verletzt werden können. Da bei einer Kyphoplastie/Sakroplastie der Zugang für das umliegende Gewebe sehr schonend und sicher ist, werden auch keine wichtigen Bandstrukturen verletzt. Das Hauptrisiko besteht im Wesentlichen im Austritt des Knochenzementes aus dem Wirbelkörper. Zementaustritt in den Zwischenwirbelraum im Bereich der Bandscheiben ist unproblematisch; ein seitlicher Austritt in kleinen Mengen ebenfalls. Ein Zementleck in den Spinalkanal oder in die Intervertebralfornina ist eine ernste Komplikation und kann zu neurologischen Schäden führen. Es besteht ein minimales Risiko über den Transport von paravertebralen Venen eine Lungenembolie zu erleiden. Ein sehr seltenes Ereignis sind allergische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum oder den eingebrachten Zement.

Nachbehandlung

Durch die Kyphoplastie/Sakroplastie wird die zugrundeliegende Ursache für eine bestehende Osteoporose nicht beseitigt. Die medikamentöse Behandlung ist in diesem Zusammenhang wichtig, weil sie die Ursachen der Osteoporose positiv beeinflusst. Die Medikamente greifen in erster Linie in den Calciumstoffwechsel ein, der für den Knochenauf- und -abbau eine wesentliche Rolle spielt. Denn ein gesunder Zellstoffwechsel des Knochens kann den Verlauf einer Osteoporose deutlich lindern.

Dem Patienten wird außerdem zu einer moderaten Bewegungstherapie geraten. Die Kräftigung der Muskulatur führt dazu, dass sie flexibel gehalten wird und dadurch die Wirbelsäule beweglich bleibt. Gleichzeitig schützt eine gestärkte Muskulatur den Rücken und kann die Wirbelsäule entlasten. Dadurch lastet nicht nur weniger Gewicht auf den Bandscheiben, sondern auch auf den Wirbelkörpern selbst, die möglicherweise von einer Osteoporose betroffen sind.

Da sich die kyphoplastierten Patienten postinterventionell häufig über eine verbesserte Mobilität und damit verbundenen Steigerung der Lebensqualität erfreuen, geht der klinische Erfolg durch eine Kyphoplastie über die reine Schmerzlinderung hinaus.

Literatur beim Verfasser

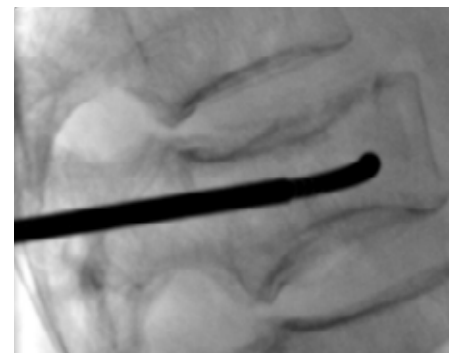


Abb. 10 und 11: Durchleuchtungskontrolle des eingebrachten flexiblen Osteotoms in seitlicher Ansicht mit deutlichem Einbruch der Deck- und Grundplatte des therapierten Wirbelkörpers.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Katrin Eichler
Geschäftsführende Oberärztin
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt/Main
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Theodor-Stern- Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Telefon: 069-6301-0 (Zentrale)

■ Merit Medical GmbH
Deutschland
Mergenthalerallee 10-12
65760 Eschborn

Behandlung neuropathischer Schmerzen nach Operation oder Verletzungen

Therapieoption Neurostimulation



Nach traumatisch (auch postoperativ) bedingten peripheren Nervenschädigungen treten häufig schwer zu behandelnde neuropathische Schmerzen auf („Kausalgie“), die rasch chronifizieren und in der Regel kaum auf übliche Medikamente ansprechen.

Grundsätzlich sind Schmerzen eine völlig normale physiologische Reaktion auf einen äußeren Reiz – eine Art Warnsignal des Körpers – sogenannte nozizeptive Schmerzen. Die peripheren und zentralen Nervenstrukturen sind bei dieser Schmerzart völlig unbeschädigt und funktionieren normal. Bei neuropathischen Schmerzen z. B. nach Eingriffen, Verletzungen oder auch Infektionen liegt die Ursache direkt im Nervensystem als solchem. Anders ist jedoch der neuropathische Schmerz aus medizinischer Sicht zu beurteilen und zu bewerten: Die Nervenbahnen dienen nicht mehr ihrer üblichen Funktion eingehende Nervenreize weiterzuleiten, sondern beim neuropathischen Schmerz ist das Nervensystem als solches die Schmerzursache. Diese entscheidende Differenzierung gilt es bei der entsprechenden individuellen Therapiestaltung zu beachten. Der neuropathische Schmerz verselbständigt sich durch die Schädigung der Nervenfasern und entwickelt sich zu einer belastenden und autonomen Erkrankung beim betroffenen Patienten.

Schlafstörungen, Angst und Depression sind häufige Nebenwirkungen dieser andauernden und langanhaltenden Nervenschmerzen. Die Lebensqualität ist bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen stark beeinträchtigt. Die in kontrollier-

ten Studien als wirksam erwiesenen Medikamente gegen neuropathische Schmerzen sind für viele Patienten aufgrund der Nebenwirkungen nicht verträglich; auch liegt bei diesen Medikamenten die „number needed to treat“ zwischen 6 und 10.

„Number needed to treat (NNT) gibt die Zahl der insgesamt zu behandelnden Patienten an, um bei einem ein definiertes Behandlungsziel zu erreichen. Die Berechnung hilft, die Effektivität einer Therapie einzuschätzen. NNT ist immer auf eine Vergleichsgruppe (Plazebo-, Alternativ- oder ohne Behandlung) und auf eine bestimmte Behandlungsdauer bezogen. Sie lässt sich aus den Ergebnisdarstellungen von Kontrollstudien ableiten.“
(Quelle: www.arznei-telegramm.de)

Der Bedarf für eine alternative, wirksame und nebenwirkungsarme Therapie gegen neuropathische Schmerzen ist somit weiterhin vorhanden.

Hierbei hat sich die Neurostimulation als sinnvolle und effektive Therapieoption gezeigt. Mit dieser Methode werden die körpereigenen Schmerzsignale unterdrückt bzw. überdeckt. Dies geschieht durch einen minimal-invasiven Eingriff, der den Patienten kaum belastet. Dazu wird ein Stimulationsgerät beim Schmerzpatienten implantiert. Die



Prof. Dr. med. habil.
Michael Kretzschmar

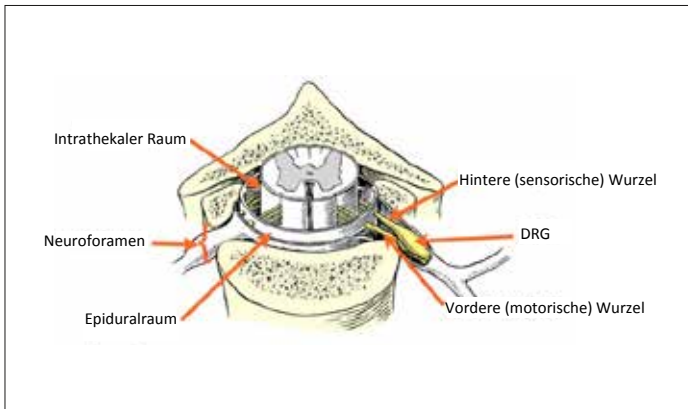


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Querschnitts im Bereich des Intervertebralforamens (zervikal). Das „dorsal root ganglion“ (DRG) befindet sich außerhalb des Neuroforamens. Dargestellt sind die Lagebeziehungen zum intrathekalen Raum, Neuroforamen und Epiduralraum sowie zur vorderen und hinteren Wurzel.

elektrischen Impulse beeinflussen das Schmerzempfinden positiv - direkt am Rückenmark.

Neurophysiologische Grundlagen der elektrischen Stimulation am Spinalganglion „dorsal root ganglion (DRG)“

Das Spinalganglion liegt noch innerhalb des Wirbelkanals und wird von Nervenzellen des peripheren Nervensystems gebildet. Somit stellt es eine Ansammlung von Nervenzellkörpern der Nervenwurzel dar, die über sensible Nervenfasern Signale zum Hinterhorn des Rückenmarks führen. Pro Rückenmarkssegment ist zu beiden Seiten jeweils ein solches Ganglion entwickelt, das im Foramen intervertebrale des zugehörigen Segmentes zu finden ist (Abbildung 1).

Daher kommt dem Spinalganglion offenbar eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen zu.

Das Ganglion (DRG) enthält sogenannte pseudounipolare Nervenzellen. Die Ausläufer dieser Zellen sammeln aus dem zugehörigen Körpersegment sensible Informationen. Das Ganglion selbst wirkt als eine Art „Relais“. Die einkommenden Schmerzsignale werden in das Rückenmark weitergeleitet. Somit liegt hier eine ganz entscheidende Eintrittsstelle für die Schmerzinformation aus der Körperperipherie. Mit Hilfe der „Relais“-Funktion kann die Weiterleitung der Information auch blockiert werden.

Die Hypersensibilisierung des primären sensorischen Neurons stellt eine wahrscheinliche Erklärung für die typischerweise

bei peripheren Nervenläsionen zu beobachtende Allodynie (Schmerzempfindung) und Hyperalgesie (übermäßige Schmerzempfindlichkeit) dar.

Die Idee, an diesem sensiblen Knotenpunkt neuromodulatorisch einzugreifen, ist nicht neu. Dies kann mit punktuell platzierten elektrischen Feldern geschehen. Das speziell zur Stimulation des Spinalganglions entwickelte DRG Stimulationssystem bietet hier eine wirksame Behandlungsmethode wenn Medikamente nicht helfen.

Der Nobelpreisträger für Medizin und Physiologie (1906 gemeinsam mit Camillo Golgi) Santiago Ramon y Cajal (1852 – 1934) hat die grundlegenden Mechanismen bereits erahnt und diese in seinem Lehrbuch 1933 (!) auch so beschrieben und gezeichnet.



Durchführung der DRG Stimulation

Schon über 40 Jahre existiert die Rückenmarkstimulation („spinal cord stimulation“ = SCS) als eine minimal-invasive Therapieform für chronische neuropathische Schmerzen. Dabei wird der Bereich des Funiculus dorsalis (Hinterstrang) des Rückenmarks mittels einer oder mehrerer in den Epiduralraum eingebrachten Elektroden durch geringe elektrische Ströme stimuliert.

Für die technische Durchführung der DRGS erwiesen sich die klassischen SCS-Elektroden, sowohl Quatrode als auch Octrode (beide Formen dieser Stabelektroden sind kommerziell erhältlich), als wenig geeignet. Aufgrund ihrer Steifheit und ihrer Dicke ist die Steuerung auf dem engen Raum nicht gut möglich.

Im Jahr 2004 wurde dann ein entsprechendes Patent für ein Gerät zur Wurzelstimulation einschließlich passender Elektroden erteilt. Bis zur Überführung in die klinische Praxis dauerte es nochmals 7 Jahre. In Deutschland ist das Produkt



Abb. 3: Räumliche Positionierung von DRGS-Elektroden bei L5 und S1 in einer 3D-Rekonstruktion mittels CT. Die Positionierung der Elektroden wurde im Rahmen der Therapie einer postoperativen (Hallux-OP) Läsion des N. tibialis (N. plantaris medialis) vorgenommen.



Abb. 2: Läsion des N. ischiadicus links infolge einer Beckenfraktur bei einem 18-jährigen Mann. Die Therapie der Kausalgie erfolgte mittels DRGS an L4 und L5.

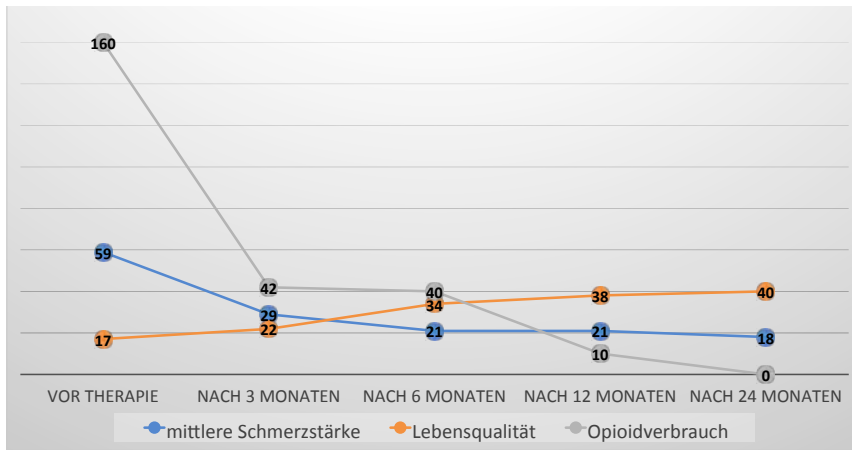


Abb. 4: Mittlere Schmerzstärke (VAS in mm), Lebensqualität (QLIP) und Medikamentenverbrauch (in mg Morphinäquivalent/Tag) bei den untersuchten 21 Patienten im Verlauf von 2 Jahren.

zen nach peripheren Nervenschädigungen im Bereich von Unterarm/Hand (Abbildung 4) bzw. Unterschenkel/Fuß (Abbildungen 2 und 3) können neuropathischer Natur sein und sind mit der Spinalganglion Stimulation gut zu behandeln. Es liegen bisher nur wenige Langzeituntersuchungen zu dieser Therapie vor.

Eigene Erfahrungen

Wir untersuchten über einen Zeitraum von 2 Jahren 21 Patienten ($52,5 \pm 14,2$ Jahre; 12 Frauen), die an neuropathischen Schmerzen (painDETECT Fragebogen (PDQ) = $24,9 \pm 4,9$), infolge einer peripheren Nervenschädigung litten und mittels DRGS behandelt wurden. Schmerz, Lebensqualität, Funktionalität und Medikamentenverbrauch (Opiate) wurden zu Studienbeginn (vor der Implantation) 3, 6, 12 und 24 Monate nach Implantation mit Hilfe des Deutschen Schmerzfragebogens ermittelt (Visual Analog Scale [VAS], Quality of Life Impairment by Pain Inventory [QLIP] und Short Form-12 [SF-12] bestimmt.

Implantat-bedingte Komplikationen wurden ebenfalls dokumentiert.

Im Vergleich zum Ausgangswert wurde eine signifikante Schmerzlinderung bei den 3- (54%), 6- (58%), 12- (62%) bzw. 12-monatigen (67%) Besuchen beobachtet. Die Lebensqualität verbesserte sich nachweislich bei den 3-[QLIP = 50%, SF-12 (mental) = 15%, SF-12 (physisch) = 5%], 6-[QLIP = 87%, SF-12 (mental) = 28%, SF-12 (physisch) = 18%], 12-monatigen[QLIP = 101%, SF-12 (mental) = 32%, SF-12 (physisch) = 21%] und 24-monatigen [QLIP = 100%, SF-12 (mental) = 33%, SF-12 (physisch) = 23%] im Vergleich zum Ausgangswert. Der Opioidverbrauch verringerte sich deutlich bei den 3- (59%), 6- (80%), 12-monatigen (95%) und 24-monatigen (98%) Besuchen im Vergleich zum Ausgangswert (Abbildung 4). Es gab 5 Elektrodemigrationen während des Evaluierungszeitraums, die operativ revidiert werden mussten.

Schlussfolgerung:

Die neuromodulative Therapie von neuropathischen Schmerzen mittels DRGS nach peripherer Nervenschädigung ist gut geeignet zur Behandlung dieser Schmerzätiologie.

Ziel der Behandlung ist es, den Patienten ein schmerzfreieres und aktiveres Leben zu ermöglichen. Dies ist insbesondere auch unter dem Blickwinkel der durch die Therapie wieder ermöglichten Erwerbstätigkeit bzw. gesteigerten körperlichen Aktivität von Interesse.

Literatur beim Verfasser

seit 2012 kommerziell erhältlich. Die Anlage der dünnen Elektroden (mit 4 Polen) erfolgt epidural über den kontralateralen Zugang auf der Höhe der betroffenen Nervenwurzel. Die Elektrode wird unterhalb des Pedikels durch das Foramen intervertebrale auf die Hinterwurzel geschoben. Mittlerweile liegen umfangreiche klinische Erfahrungen vor, denn die DRGS ist eine bereits seit einigen Jahren in Europa und Australien (seit 2016 auch in den USA) erfolgreich durchgeführte, etablierte Methode der kontinuierlichen Elektrostimulation der betroffenen Nervenwurzel. Dieses Verfahren kann eingesetzt werden, wo Nervenschädigungen nach Verletzungen oder Operationen aufgetreten sind.

Bei der Spinalganglion-Stimulation kann das Schmerzsignal aus dem Bereich der Nervenläsion erstmals gezielt an der Nervenwurzel unterbrochen werden. Durch eine geeignete Diagnostik können die Wirksamkeit (und damit die Erfolgsaussichten der Therapie individuell) dieses Verfahrens vorab festgestellt werden. Dazu wird die entsprechende Nervenwurzel mit Hilfe einer in die unmittelbare Nähe applizierten Radiofrequenznadel oder über einen flexiblen steuerbaren Katheter testweise stimuliert werden. Auf diesem Weg werden die Zielpunkte, die für die Stimulationsbehandlung erforderlich sind, ermittelt. Gibt der Patient bei der Teststimulation ein „Kribbeln“ im schmerzhaften Areal an, so ist die „Ziel“-wurzel für die Behandlung identifiziert. Anschließend wird testweise für 4 Minuten gepulste Radiofrequenz verabreicht. Stellt sich nach dieser Behandlung ein schmerzgelinderter oder schmerzfreier Zustand für Stunden, Tage oder Wochen ein, so ist dies als Hinweis für die Effektivität der geplanten DRGS-Therapie durchaus zu werten. Dies erleichtert die Entscheidung für den Eingriff, sowohl dem behandelnden Arzt, als auch dem Patienten.

Die DRGS ist zur Behandlung problematischer (lokal gut begrenzter) neuropathischer Schmerzzustände (z. B. Folgezustände nach postoperativen peripheren Nervenschäden) nach den aktuell vorliegenden Studien gut geeignet. Das sind z. B. Schmerzen nach Operationen wie Leistenhernien, Thorakotomien oder Brust-OP. Auch anhaltende Schmerzen nach Knie-Operationen sowie Schmer-

Informationen

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

■ Abbott Medical GmbH
BU Neuromodulation
Helfmann-Park 7
65760 Eschborn
+49 6196 7711 0
www.uebermeinschmerz.de
Hotline 0800/6646645
Montag-Freitag 10.00 Uhr-18.00 Uhr

■ Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Bundesgeschäftsstelle
Alt-Moabit 101 b
10559 Berlin
Telefon: +49 30 39409689-0
info@dgss.org
www.dgss.org

■ Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.
Lennéstraße 9
10785 Berlin
Tel.: 030 - 85 62 188 - 0
FAX: 030 - 221 85 342
info@dgschmerzmedizin.de
www.stk-ev.de

Spezifische Immuntherapie mit Allergenen (AIT)

Wirkmechanismus und Therapiekonzept

Die Anfänge der spezifischen Immuntherapie (SIT) mit Allergenen (allergen immunotherapy, AIT), auch Hyposensibilisierung (früher Desensibilisierung) oder Allergieimpfung genannt, reichen über 100 Jahre zurück. In der Zeit haben sich die immunologischen Konzepte zu den Pathomechanismen der allergischen Krankheiten ebenso verändert wie die Vorstellungen zu den Wirkmechanismen der Therapie.

In Analogie zu Infektionen (Mikroben und deren Toxine) und der Entwicklung von Impfungen gegen dieselben, wurde initial von der Induktion von Abwehrstoffen gegen Pollentoxine ausgegangen.

Nach Etablierung des Antikörperkonzepts und Identifikation von IgE als wesentlichem Vermittler allergischer Reaktionen vom Soforttyp wurde die Induktion von blockierenden Antikörpern, die eindringende Allergene abfangen bevor sie an spezifisches IgE auf Effektorzellen wie Mastzellen binden können, in den Vordergrund gestellt. Auch heute wird die Induktion von immunmodulierenden Antikörpern (vor allem IgG4) gegen die krankmachenden Allergene als wesentlicher Faktor angesehen.

Schließlich wurden auf Ebene der Immunregulation durch T-Zellen und Etablierung des TH1/TH2-Konzepts die Hemmung der allergischen TH2-dominierten Immunantwort und nach der Renaissance immunregulatorischer T-Zellen die Verstärkung der Immunregulation durch IL-10-produzierende Zellen als wesentliche Aspekte bezüglich der immunologischen Wirkmechanismen der AIT herausgearbeitet.

Somit wird durch die AIT die Immunantwort des Allergikers wieder der des gesunden Menschen angenähert. Deshalb kann die AIT auch als ursächlich

angreifendes Therapiekonzept bezeichnet werden, welches die Toleranz gegenüber den sonst krankheitsauslösenden Allergenen wiederherstellt.

Die von der AIT induzierte Toleranz ist lang anhaltend, wenn eine stabile Umstimmung der allergischen Immunantwort erreicht wurde, was eine längerfristige Behandlung (über Jahre) erfordert. Hieraus erklärt sich dann auch die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts der AIT über die Beendigung der Therapie hinaus. Neben der Therapiedauer ist auch die Allergenmenge relevant zur Erzielung eines guten Therapieeffekts, der wesentlich auf einer sogenannten „Hochdosistoleranz“ beruht.

„Epidemie des 20. (und 21.) Jahrhunderts“ – Allergien

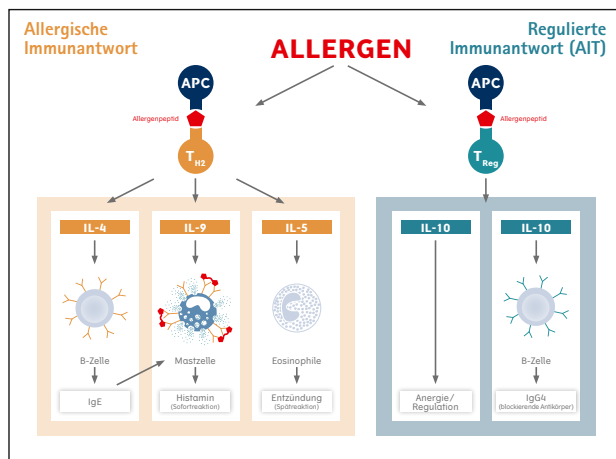
Präventive Wirkung der AIT

Kaum eine andere Gruppe von Krankheiten hat in den letzten Jahrzehnten so stark zugenommen wie atopisch-allergische Krankheiten. Neurodermitis (atopisches Ekzem), Asthma bronchiale und "Heuschnupfen" (allergische Rhinokonjunktivitis) haben in den letzten Jahrzehnten jeweils eine Verdoppelung ihrer Häufigkeit erfahren. Inzwischen ist fast die Hälfte der Bevölkerung in Deutschland in der

einen oder anderen Form allergisch mit immer noch zunehmender Tendenz, vor allem im Bereich der Nahrungsmittel. Diese Situation erfordert ein starkes Gegensteuern nicht nur mit gut wirksamen und möglichst nachhaltigen Therapien, sondern erfordert unbedingt auch präventive Maßnahmen. Auch in dieser Hinsicht hat die AIT einiges zu bieten. So kann durch die rechtzeitige Behandlung von Patienten mit allergischer Rhinitis, die ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko haben, ein Bronchialasthma zu entwickeln, dieses Risiko etwa halbiert werden. Außerdem kann durch AIT der Entstehung weiterer Sensibilisierungen vorgebeugt werden, auch ein wesentlicher Aspekt bezüglich



Prick-Test zur Ermittlung des Sensibilisierungsspektrums



APC=Antigenpräsentierende Zelle, T_H =T-Helferzelle
 T_{Reg} =Regulatorische T-Zelle, IL=Interleukin, Ig=Immunglobulin



Prof. Dr. med.
 Joachim Saloga

der Eindämmung der Ausbreitung des allergischen Geschehens.

Klinische Dokumentation gemäß moderner evidenzbasierter Medizin

Anwendungsgebiete der AIT – Schlüsselfaktor Therapieadhärenz

Die klinische Dokumentation der AIT-Produkte zur subkutanen und sublingualen Anwendung bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit hat sich in den letzten Jahren durch klinische Studien, die auch moderne Standards der evidenzbasierten Medizin erfüllen, deutlich verbessert. Dies gilt jedoch nicht für alle auf dem Markt befindlichen Produkte in gleicher Weise, so dass der anwendende Arzt sich über die klinische Dokumentation des zu verordnenden Allergenpräparats genau informieren sollte.

Prinzipiell ist die AIT geeignet zur Behandlung der Bienen- oder Wespen-giftallergie, der allergischen Rhinokonjunktivitis und des kontrollierten allergischen Asthma bronchiale. Dabei muss die tatsächliche klinische Relevanz (Aktualität) der jeweiligen Allergene nicht nur im Allergietest identifiziert werden, sondern auch durch eine passende Anamnese (z.B. zeitliche Zuordnung der Beschwerden zur Pollenflugsaison, Tierkontakt etc.) untermauert werden.

Insbesondere bei ganzjährigen Allergenen ist dies oft nicht sicher möglich, so dass eine unzweifelhafte Ermittlung der klinischen Relevanz nur durch einen (nasalen) Provokationstest möglich ist. Bei der Insektengiftallergie wird ein diagnostischer Stichprovokationstest wegen der damit verbundenen Risiken und eingeschränkten Aussagekraft nicht mehr empfohlen.

Allergene, für die eine gute klinische Dokumentation zur Verfügung stehen sind: Bienen und Wespengift, Baumpollen (Hasel, Erle, Birke), Gräserpollen (Poaceae), Hausstaubmilben (D. pter. und D. far.), mit Einschränkungen auch Kräuterpollen, ein-

zelne Schimmelpilze und einzelne Tierepithelien. Bei Tierhaarallergien wird jedoch die Meidung des Kontakts bevorzugt empfohlen.

Ganz entscheidend für den nachhaltigen Therapieerfolg aller Formen der AIT ist die Therapieadhärenz des Patienten und die Konsequenz der Durchführung über drei Jahre bei Aeroallergenen und mindestens 5 Jahre bei den Insektengiften. Dafür ist eine gute Motivation des Patienten erforderlich, die durch die ärztliche Beratung und Begleitung wesentlich mit beeinflusst wird. Automatische „Erinnerungssysteme“ können hier unterstützend wirken. Des Weiteren haben Dosisfindungsstudien bestätigt, dass neben der Therapiedauer auch die Verabfolgung einer möglichst hohen Allergendosis für eine möglichst gute Toleranzinduktion und klinische Wirksamkeit relevant ist.

Praktische Durchführung

Die Indikationsstellung und Allergenauswahl für die AIT verlangt umfangreichere allergologische Expertise, jedoch sollte auch bei der Durchführung der Fortsetzungsbehandlung ein ausreichendes Maß an allergologischem Wissen und Erfahrung im Umgang mit der AIT vorhanden sein. Generell treten bei der sublingualen Therapieform (SLIT mit Tropfen oder Tabletten) weniger systemische Nebenwirkungen auf als bei der subkutanen Therapieform (SCIT).

Dennoch erfolgt auch bei der SLIT die Erstapplikation unter ärztlicher Aufsicht. Die häufigste unerwünschte Wirkung ist Juckreiz im Mundraum, der im Verlauf der Therapie nachlässt. Zur Abfederung können anfangs Antihistaminika eingenommen werden. Aber auch bei der SLIT können sehr selten systemische Reaktionen auftreten (z.B. wenn die Resorption bei Störungen der Schleimhautbarriere stark erhöht ist). Bezüglich des Verhaltens im Notfall müssen der Patient bzw. die Eltern/Betreuer informiert sein. Generell ist eine schriftliche Dokumentation der Aufklärung bei der AIT angezeigt. Bei der SCIT hat die Allergeninjektion durch den Arzt zu erfolgen und der Patient muss nach jeder Injektion für mindestens 30 Minuten überwacht



Subkutane Injektion einer Allergenlösung (SCIT)

Für die AIT besonders häufig verwendete Allergene (bzw. deren Quellen)

- Süßgräser (Poaceae, außer Mais) wie Wiesen-Lieschgras (*Phleum pratense*)
Gemeines Knäuelgras (*Dactylis glomerata*)
Glatthafer (*Arrhenatherum elatius*) Raygras (*Lolium perenne*)
Roggen (*Secale cereale*)
- Birke (*Betula* sp.)
- Erle (*Alnus* sp.)
- Hasel (*Corylus* sp.)
- Hausstaubmilben (*Dermatophagoides* sp.)
- Bienengift
- Wespengift

Häufige Allergene, die der besonderen Regulation nach Therapieallergeneverordnung (TAV <https://www.gesetze-im-internet.de/tav/BJNR217700008.html>) unterliegen.

werden. Der Arzt muss eine Ausrüstung zur Behandlung allergischer Notfälle bereithalten – und das gesamte Klinik- oder Praxisteam sollte in der Notfallbehandlung geschult sein. Durch die verbesserte Standardisierung der Allergenextrakte und die Adsorption an Depotvermittler ist auch die SCIT eine sichere Therapiemodalität geworden. Schwerwiegende systemische Reaktionen sind bei korrekter Durchführung selten geworden. Bezüglich Einzelheiten der Indikationsstellung, Kontraindikationen, Durchführung und Besonderheiten sei auf die Leitlinie zur AIT verwiesen. Sie kann wie weitere Informationen von der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie abgerufen werden (www.dgaki.de).

Wirtschaftlichkeit der AIT und Gewinn an Lebensqualität

Zunächst erfordert die AIT etwas Aufwand und erzeugt zusätzliche Kosten, da sie in der Regel ergänzend zur symptomatischen Therapie durchgeführt wird. Eine Wirksamkeit mit Besserung der klinischen Beschwerden tritt jedoch meistens bereits in der ersten Saison ein, so dass eine Reduktion der sonstigen medikamentösen Therapie möglich ist. Nach einigen Wirtschaftlichkeitsanalysen wird bereits nach 5-6 Jahren der Zeitpunkt erreicht, an dem die Zusatzkosten durch die langfristigen Kosteneinsparungen aufgefangen und übertroffen werden, ohne dass dabei auch nur die indirekten Kosten in Betracht gezogen werden wie Arbeitsausfall durch verminderte Leistungsfähigkeit oder Arbeitsunfähigkeit. Die vorteilhaften Auswirkungen der AIT auch auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten, die bei allergischen Krankheiten z.T. sehr stark beeinträchtigt ist, sind ebenfalls gut belegt.

AIT – eine immunologisch basierte Therapie Prinzip der individualisierten Medizin

AIT nahm und nimmt die aktuellen Megatrends der immunologisch basierten Therapien und „individualisierten Medizin“ teilweise vorweg und gliedert sich mit ihren Entwicklungen in diese Zukunftstrends ein.

Basierend auf den Erkenntnissen der modernen Immunologie wurden und werden durch die Antikörpertechnologien (und z.T. auch gezielt entworfene „small molecules“) immer mehr immunologisch basierte sehr gezielt wirksame Therapien gegen Krebs und entzündliche Krankheiten eingeführt. Manche Therapieansätze erfordern das Vorliegen bestimmter, patientenindividueller Veränderungen (z.B. Mutationen), um wirksam zu sein, so dass eine entsprechende individuelle Diagnostik und Therapieauswahl nötig ist, was als individualisierte Medizin bezeichnet wird. Bezüglich der AIT war schon immer eine individuelle Allergiediagnostik zur Erfassung der patientenindividuellen Sensibilisierungen erforderlich zur Auswahl der geeigneten Zusammensetzung der Therapieextrakte. Die

Wirkmechanismen der AIT beinhalten, wie oben dargelegt, die Induktion von allergenspezifischen, modulierenden Antikörpern und Immunzellen. Die im Folgenden ausgeführten Möglichkeiten der Weiterentwicklung der AIT greifen ebenfalls auf die Erkenntnisse der modernen Immunologie zurück bzw. ermöglichen eine Kombination, wie z.B. bei der Einleitung der AIT unter dem Schutz von Anti-IgE-Antikörpern bei höchstgradig sensibilisierten Patienten mit schweren allergischen Reaktionen.

Weiterentwicklung und Zukunftsperspektiven der AIT

Nicht nur die klinische Dokumentation wurde über die Jahre verbessert, auch die Standardisierung der Allergenpräparate und ihre pharmakologische Formulierung vor allem als (Semi-)Depot-Präparate mit verzögerte Freisetzung hat die Sicherheit deutlich erhöht und die Wirksamkeit gesteigert. Modifikationen der Allergene wie Denaturierung und Polymerisation wurden vorgenommen, um die Sicherheit zu steigern (Allergoide). Allerdings scheint die Wirksamkeit der AIT wesentlich von der applizierten Allergenmenge abzuhängen, und auch Dosen modifizierter Allergene sind mit den Dosen nativer Allergene nicht zu vergleichen. Letzten Endes muss die Relation aus Sicherheit und Wirksamkeit beurteilt werden und das Präparat patientenindividuell ausgewählt werden (individuelles Nutzen-Risiko-Verhältnis).

Die Molekularbiologie und Biotechnologie ermöglichen heutzutage auch die rekombinante Herstellung von sehr reinen Allergenen, hypoallergene Mutanten; in bestimmter Weise zusammengesetzte Konstrukte oder Proteinbruchstücke und Peptide davon. Bislang sind solche Allergenimmuntherapeutika zwar wiederholt in klinischen Studien geprüft worden, haben sich auch oft als wirksam und sicher erwiesen, sind aber bislang nicht zugelassen worden.

Neben den Antigenen/Allergenen selbst sind Adjuvantien von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit (und Sicherheit) von Immuntherapeutika. Auch hier findet ein innovativer Entwicklungsprozess bei AIT-Präparaten statt. Weitere Entwicklungsmöglichkeiten der AIT bestehen in der Verwendung von Trägersystemen für die Verpackung von Allergenen und die gezielte Ansteuerung von Zielzellen.

Schließlich ist auch die Applikationsroute Gegenstand von möglichen Weiterentwicklungen. Hier hat neben der klassischen subkutanen Applikationsform in den letzten Jahren die sublinguale Applikationsform eine sehr gute Dokumentation ihrer Wirksamkeit, Sicherheit, Nachhaltigkeit und auch Präventionswirkung erfahren. Weitere Applikationswege wie die Injektion in oberflächliche Lymphknoten oder die epikutane Applikation wurden und werden geprüft. Letztere scheint Potential zu haben –auch für die Behandlung von Nahrungsmittelallergien, ein Feld, das im Hinblick auf die Immuntherapie mit Allergenen noch für die Breitenanwendung zu erschließen ist.

Informationen

■ **Universitätsmedizin Mainz
Hautklinik und Poliklinik
Allergieambulanz
Leitung
Prof. Dr. med. Joachim Saloga
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
Tel.: 061 31 17-2928
www.hautklinik-mainz.de**

■ **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) e. V.
Geschäftsstelle
Robert-Koch-Platz 7
10115 Berlin-Mitte
Telefon: 030-2804 71 00
www.dgaki.de**

■ **Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.
An der Eickesmühle 15-19
41238 Mönchengladbach
Fon 021 66-6478820
www.daab.de**

■ **ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Presse und Kommunikation
Griegstraße 75
Haus 25
22763 Hamburg
Telefon: 040-703845-0
info-deutschland@alk.net
www.alk.de**

Patientenseite
www.allergiecheck.de
ALK ist ein forschungsorientiertes globales Pharmaunternehmen, das sich auf die Prävention, die Diagnose und die Behandlung von Allergien spezialisiert hat. ALK ist einer der wichtigsten Wegbereiter für die spezifische Immuntherapie – einer besonderen Behandlung, die nicht nur allergische Symptome lindert, sondern auch die Ursache einer Allergie bekämpft.



Hämophilie-Patienten in der Chirurgie am Beispiel der Lebertransplantation

Blutungerkrankungen wie die Hämophilie und das von Willebrand Syndrom (vWS) sind seit Jahrhunderten bekannt. Betroffene bluten nach scheinbar banalen Verletzungen oder haben aufgrund von wiederkehrenden Blutungen insbesondere in die Gelenke früh einen Gelenkverschleiß entwickelt. Die Hämophilie gehört zu den seltenen, vererbaren Erkrankungen. Sie tritt bei einem von etwa 5000 bis 8000 männlichen Neugeborenen auf. Die Hämophilie ist nicht heilbar, aber mit speziellen Medikamenten (Faktorkonzentraten), die den fehlenden Gerinnungsfaktoren ersetzen, erfolgreich zu behandeln.

Über Jahrzehnte hinweg sind Operationen an Hämophilen strengstens vermieden und nur im äußersten Notfall durchgeführt worden. Noch bis in den 1950er Jahren lag die Sterblichkeit hämophiler Patienten nach einer Operation bei bis zu über 60%. Erst mit der Einführung einer entsprechenden Behandlung mit aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren in den 1970er Jahren sind die Blutungskomplikationen und damit die Sterblichkeit rapide zurückgegangen und lagen schließlich um 1980 unter 5%.

Somit war auch der Weg frei, um elektive Operationen mit einem vertretbaren Blutungs- und Komplikationsaufkommen durchführen zu können. Mittlerweile stehen nicht nur aus menschlichem Plasma gewonnene Gerinnungspräparate, sondern auch noch eine Vielzahl gentechnischer Gerinnungsprodukte zur Therapie der Bluterkrankheiten zur Verfügung. Das Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums in Bonn behandelt viele Hämophilie- und von Willebrand-Syndrom Patienten und begleitet interdisziplinär unterschiedlichste Operationen bei diesen Blutungspatienten.

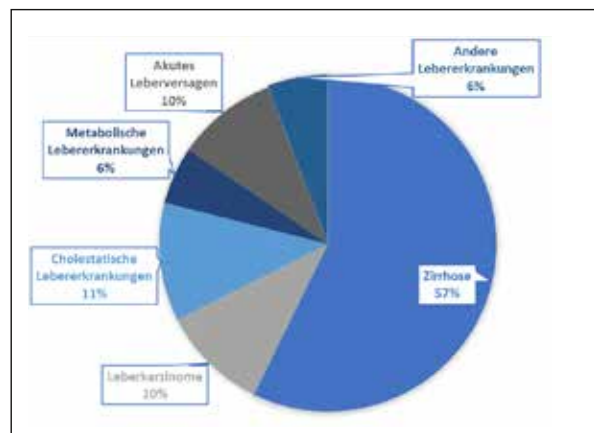
Verschiedene Studien aus dem Universitätsklinikum Bonn im orthopädischen, urologischen, allgemein- und viszeralkirurgischen Bereich zeigten, dass Hämophiliepatienten eine mit gesunden Patienten vergleichbare Komplikationsrate haben und keine erhöhte Blutungsrate aufweisen. So konnten wir z.B. im Jahre 2010 mit einer retrospektiven Studie zeigen, daß keine erhöhte Blutungs- und Komplikationsrate für Hämophiliepatienten im Vergleich zu gerinnungsgesunden Patienten für allgemein- und viszeralkirurgische Eingriffe besteht. Insbesondere für die sehr häufigen und in diese Studie eingeschlossenen operativen Eingriffe, wie die Entfernung der Gallenblase (Cholecystektomie), die Operation eines Leistenbruchs (Inguinale Herniotomie), die Entfernung des Blinddarms (Appendektomie) und die Entfernung von Hämorrhoiden

(Hämorrhoidektomie) konnten wir eine gute Durchführbarkeit bei minimalen Komplikationen zeigen. Um das Blutungs- und Komplikationsrisiko so gering wie möglich zu halten, ist vor und nach der Operation eine intensivierete Kontrolle und Versorgung mit Faktorkonzentraten durch unsere Hämophilie Spezialisten notwendig.

Die Betreuung der Patienten erfolgt dabei nicht nur während des stationären Aufenthaltes, sondern wird nach Entlassung sowohl durch die chirurgischen Ärzte als auch das Hämophiliezentrum fortgeführt.

Beispiel Lebertransplantation

Die meisten der in Bonn transplantierten Patienten haben sich in den 70iger, bzw. frühen 80iger Jahren mit Hepatitis B oder C und eventuell auch mit HIV infiziert. Einige der mit Hepatitis B oder C infizierten Patienten entwickelten zusätzlich ein Hepatocelluläres Carcinom (HCC), da Hepatitis B und C einen hohen Risikofaktor für die Entstehung eines HCC darstellen. Da die Gerinnungsfaktoren



Indikationen zur Lebertransplantation



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Institutsdirektor



Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff
Direktor der Klinik für Chirurgie

größtenteils in der Leber produziert werden, hat die Lebertransplantation bei Hämophilie-Patienten den „positiven Nebeneffekt“, dass anschließend in der Regel im Alltag keine Gerinnungsfaktoren mehr gespritzt werden müssen.

Die rechtlichen Voraussetzungen (Transplantationsgesetz von 1997) regeln die Spende, Entnahme, Vermittlung und Übertragung von Organen, die nach dem Tod oder zu Lebzeiten gespendet werden. In Deutschland gilt aktuell die Zustimmungslösung bzw. Entscheidungslösung. In fast allen anderen Ländern ist die sog. Widerspruchslösung Gesetz. Die meisten soliden Organtransplantationen setzen eine Todspende voraus, bei der Lebertransplantation sind heutzutage 93 % postmortale Spenden. Nur bei der Niere sind circa 22 % Lebendspenden.

Die klinische Voraussetzung der Todspende ist der Hirntod, der in einem aufwendigen Prozeß von 2 von der Transplantation unabhängigen, in der Hirntoddiagnostik erfahrenen Fachärzten i.d.R. Neurologen (Neurochirurgen) oder Intensivmediziner, festgestellt und dokumentiert werden muß. Die aktuellen Spenderzahlen sind in den letzten Jahren enorm zurückgegangen.

Hatten wir 2009 noch 1217 Spender, waren es im vergangenen Jahr gerade noch 797. Täglich sterben in Deutschland 3 Patienten auf der Warteliste, weil kein passendes Organ zur Verfügung steht. Aktuell sind in Deutschland etwa 1125 Patienten registriert. Wer auf die Transplantationsliste aufgenommen wird, diese Entscheidung trifft das sogenannte Transplantboard.

Gemeinsam wird der Entschluss zur Aufnahme auf die Warteliste gefasst, der Patient zur chirurgischen Aufklärung einbestellt und nach seinem Einverständnis bei Eurotransplant angemeldet. Zu Eurotransplant zählen neben der Bundesrepublik die Benelux-Länder, Österreich, Kroatien, Slowenien und Ungarn. Im Vorfeld werden folgende Untersuchungen zur Evaluation des Patienten in der Regel in der Medizinischen Klinik I durchgeführt:

1. Laboruntersuchungen: Blutgruppe, Aufnahmelabor mit Differentialblutbild, Kreatininclearance, Quantitative Immunglobuline, ggf. Tumormarker (AFP und Männer >45 Jahre: PSA), TSH, Virusstatus (HAV, HBV, HCV, HEV, HIV, CMV, EBV, VZV, HSV9, Toxoplasmose, Candida, ggf. Autoimmundiagnostik (ANA, ANCA, LMA, SLA), MRSA Screening.
2. Apparative Untersuchungen: CT Thorax und Abdomen, ggf. MRT und MRA, Duplex-Sono Abdomen, Mammographie (Frauen > 40Jahre) Coloskopie, Magenspiegelung, FKDS (Karotiden).
3. Konsile: Kardiologie (EKG, Transthorakale Echokardiographie, ggf. Rechtsherzkatheter, Lungenfunktion), Zahnklinik, HNO, Gynäkologie/Urologie, Psychiatrie/Psychosomatik, Dermatologie, Anästhesie (Narkoseaufklärung).



PD Dr. med.
Steffen Manekeller



Dr. med. Petra Knipper

(M)ein neues Leben

Mein Name ist Günter Schelle, ich bin inzwischen 64 Jahre alt und seit November 2015 lebertransplantiert.

1975 wurde bei mir (als Hämophilie A Patient) eine Non A-Non B-Hepatitis diagnostiziert; ab 1989 bekannt als Hepatitis C. Wie ich mich mit dem Virus infiziert habe, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Nach zunächst komplikationslosen Jahren wurde ca. 2005 durch routinemäßige Untersuchungen eine beginnende Leberzirrhose festgestellt, die sich im Laufe der Jahre zunehmend verschlechterte. Trotzdem verspürte ich auch in diesem Stadium keine wesentlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen und konnte meine Tätigkeit als hauptamtlicher Geschäftsführer der Interessengemeinschaft Hämophiler fast 25 Jahre uneingeschränkt ausüben.

Im Januar 2015 wurde nach einer Routinekontrolle im Hämophilie-Zentrum erstmals der Verdacht eines Tumors geäußert, der durch anschließende Untersuchungen bestätigt wurde. Es wurde ein Karzinom in der Leber von 4,8 cm festgestellt, eine unverzügliche Resektion (operative Entfernung) war unumgänglich. Zwar hatte der Tumor noch nicht gestreut - allerdings ergaben die feingeweblichen Untersuchungen eine hohe Aggressivität. Hieraus erfolgte eine sofortige Listung bei Eurotransplant zwecks Lebertransplantation.

Am späten Nachmittag des 28. November 2015 wurde ich vom Transplantations-Zentrum des Universitätsklinikums Bonn angerufen, es stand ein Organ für mich zur Verfügung. Nach den erforderlichen Vorbereitungen konnte ab 21:00 Uhr mit der eigentlichen Transplantation begonnen werden. Trotz meiner Hämophilie verlief der Eingriff dank des Einsatzes von Faktor-VIII-Konzentraten relativ komplikationslos, die neue Leber arbeitete gegen 6:00 Uhr am 29. November 2015 einwandfrei. Es ist bemerkenswert, dass heutzutage auch bei Hämophilie-Patienten mit einem sehr hohen Blutungsrisiko derart schwere operative Eingriffe durch ärztliche Kunst und lebensrettende Faktorenkonzentrate ohne größere Komplikationen (Blutungsereignisse) durchgeführt werden können. Bemerkenswert deshalb, weil noch bis Mitte der 50iger Jahre die durchschnittliche Lebenserwartung von Bluterpatienten lediglich bei ca. 50 Jahren lag und selbst kleinere operative Eingriffe lebensbedrohlich waren.

Ein positiver Nebeneffekt der Transplantation: Meine neue Leber bildet eine normale Menge an Faktor VIII, so dass ich keine Hämophilie mehr habe. Die Entlassung aus dem Klinikum konnte bereits am 8. postoperativen Tag erfolgen. Regelmäßige stationäre Krankenhausaufenthalte gehören heute zu meinem Lebensalltag, ein strenges Tablettenregime ist wegen der Abstoßungsreaktionen des transplantierten Organs ein Leben lang erforderlich.

Dennoch bin ich dankbar für das geschenkte Leben! Meine Gedanken sind häufig bei meinem Organspender/meiner Organspenderin und dessen/deren Familie. Ohne ihn/sie würde ich heute nicht mehr leben. Ich bin entsetzt und betroffen, wenn ich die aktuellen Organspenderzahlen für 2017 betrachte: Nur noch 797 Menschen waren bereit, ihre Organe zu spenden. Das bedeutet für viele betroffene Patienten, dass sie keine Hoffnung auf ein Weiterleben haben! Es ist mir deshalb ein großes Anliegen, meine Mitmenschen über Fakten zur Organspende aufzuklären. Große (mediale) Unsicherheit zu diesem Thema verhindert, dass viele (zu viele) Menschen einen Organspenderausweis ausfüllen oder den bereits vorhandenen wieder aktivieren. Hilfreich war für mich der Austausch mit einem Ansprechpartner der Selbsthilfegruppe „Lebertransplantierte Deutschland e.V.“. Ich habe mich deshalb entschlossen, für die „Lebertransplantierten Deutschland e.V.“ als Ansprechpartner für die Region Bonn und Umgebung zur Verfügung zu stehen.

Jeder Betroffene sollte seine Mitmenschen von der Notwendigkeit eines Organspenderausweises überzeugen. Viele schwerkranke Patienten warten dringend auf ein lebensrettendes Organ, das ihnen ein Weiterleben ermöglicht.

4. Ggf. Impfsprechstunde (Auffrischimpfung Tetanus, Diphtherie, Pneumokokken, Pertussis, HBV).

Indikation zur Lebertransplantation

Die Hämophilie alleine ist kein Grund zur Lebertransplantation, die Versorgung mit Gerinnungsfaktoren ist sehr gut und rechtfertigt keine Transplantation. Ist allerdings eine Hepatitis B oder C oder gar ein Hepatocelluläres Carcinom hinzukommen, muss eine Transplantation in Erwägung gezogen werden. Gerinnungsphysiologen sind immer eine Stütze bei der Lebertransplantation, haben doch viele Patienten durch ihre Leberzirrhose auch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren entwickelt.

Eine Transplantation erfordert in jedem Fall eine interdisziplinäre Zusammenarbeit

Im Falle der Leber, für die es im Gegensatz zur Niere kein Ersatzverfahren gibt, wird die Schwere der Erkrankung anhand eines scores, des sog. MELD (model of end stage liver disease) ermittelt. Ein Punktwert zwischen 6 und 40 drückt grob vereinfacht das 3 Monatsüberleben aus; bei einem MELD von 6 beträgt es nahezu 100 % (99%), bei einem MELD von 40 98%. Das bedeutet, dass (und dies gilt im Prinzip für alle soliden Organtransplantationen) der schwerkranke Patient bevorzugt ein Organ erhält und nicht unbedingt derjenige, der eine bessere Überlebenschance hat.

Allerdings gibt es für manche Erkrankungen einen sogenannten Exceptional MELD, der automatisch anwächst. Zum Beispiel für ein Hepatocelluläres Carcinom (unter Einhaltung bestimmter Größenkriterien). Kommt es zu einem von Eurotransplant vermittelten passenden Organangebot wird der Patient telefonisch informiert und sollte innerhalb von 2-4 Stunden in der Chirurgischen Klinik zur Vorbereitung erscheinen. Bei der Lebertransplantation (Dauer 5-8 Stunden) wird zunächst die vorhandene Leber entfernt, da das neue Organ an gleicher Stelle angeschlossen werden soll. Dies kann durch einen hohen Druck in der Pfortader, eine starke Blutungsneigung (Mangel an Gerinnungsfaktoren) oder Voroperationen kompliziert sein. Das neue Organ wird in einer speziellen Lösung bei 4°C gelagert und vor der Implantation entsprechend vorbereitet (back-table Präparation). Nach Entfernung der alten Leber werden die präparierten Gefäße nach einer bestimmten Reihenfolge wieder angeschlossen (Vene, Pfortader, Arterie, Gallengang). Die initiale postoperative Betreuung wird auf der Intensivstation durchgeführt. Nach Verlegung auf die Normalstation und stabiler Funktion der neuen Leber erfolgt nach ca. 2 – 4 Wochen die Entlassung in eine Anschlussheilbehandlung (AHB).

Wegen der Immunsuppression und der Gefahr von Komplikationen ist nach der Rückkehr aus der AHB in der Regel eine lebenslange Anbindung an unser Zentrum in der Transplantationssprechstunde notwendig. Die Nachsorge ist zunächst sehr engmaschig – kann aber im Verlauf auch in größeren Abständen durchgeführt werden. Die immunsuppressive Behandlung ist sofort nach der Transplantation erforderlich und muss ein Leben lang weitergeführt werden. Die Langzeitergebnisse in Bonn sind sehr gut: Die Überlebensraten (erhoben im Oktober 2013) zeigen eine 1 Jahresüberlebensrate (1 JÜR) von 90%, eine 5 JÜR von 70% und eine 10 JÜR von 60%!

Eine wieder gute Lebensqualität und bei jüngeren Patienten die Wiedereingliederung ins Berufsleben können für die meisten Patienten erreicht werden. Aus unserer alltäglichen klinischen Erfahrung lässt sich konstatieren, dass selbst große invasive chirurgische Eingriffe wie eine Lebertransplantation auch bei Hämophiliepatienten gut und sicher durchführbar sind. Dennoch ist hierzu natürlich eine enge und vertrauensvolle interkollegiale Kooperation zwischen den behandelnden Internisten, Hämostaseologen und Chirurgen notwendig. Insofern empfiehlt es sich Operationen bei Patienten mit Gerinnungsdefekten ausschließlich an spezialisierten Zentren durchführen zu lassen, da nur hier eine 24-stündige Verfügbarkeit entsprechender Gerinnungsfaktoren, spezieller Laboruntersuchungen sowie die Erreichbarkeit aller behandelnden Fachärzte gewährleistet ist.

Literatur bei den Verfassern

Informationen

■ **Universitätsklinikum Bonn**
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin

Direktor Prof. Dr. med. J. Oldenburg
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann
Telefon: +49-(0)-228-287-15188
24-Notfalltelefon:
+49-(0)-170-2144888

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Dr. med. Petra Knipper
+49 (0)228 28715801 TPL-Sprechstunde
Priv.-Doz. Dr. med. Steffen Manekeller
Geschäftsführender Oberarzt
Direktor Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff
+49 (0) 228.287 15215

**Medizinische Klinik und Poliklinik I
Hepato-Gastroenterologie**

Prof. Dr. med. Ulrich Spengler
+49 (0) 228 287 -15777

■ **Octapharma GmbH**

Elisabeth-Selbert-Straße 11
40764 Langenfeld
Tel.: (02173) 917 – 0
www.octapharma.de

Als weltweit erster Anbieter führte Octapharma das Solvent/Detergent-Verfahren (S/D-Verfahren) zur Virusinaktivierung von Plasmapräparaten ein. Inzwischen sind rekombinant hergestellte Präparate ein wichtiger Bestandteil in der Hämophilietherapie. Octapharma forschte als eines der ersten Unternehmen an einer humanen Zelllinie zur Herstellung therapeutischer Gerinnungsproteine und erhielt zuerst die Zulassung für ein Faktor-VIII-Konzentrat aus einer humanen Zelllinie. In der gesamten Herstellung von Nuwiq® werden keine humanen oder tierischen Substanzen zugesetzt. Die Zellen, die den Faktor VIII produzieren, werden in einem Nährmedium aus Zuckern und Proteinbausteinen (Aminosäuren) gezüchtet.

Servicenummer 0800 9003300
Fax: +49 (0) 6201 - 8450 2899
octacare@hah.de.com

■ **Lebertransplantierte Deutschland e.V.**

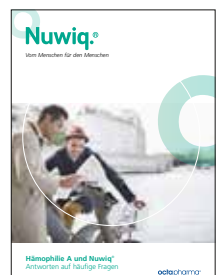
Bundesgeschäftsstelle
Bebbelsdorf 121, 58545 Witten
T.: 02302 / 1798991
geschaeftsstelle@lebertransplantation.de

■ **Lebertransplantierte Deutschland e.V.**

Kontaktgruppe Bonn und Umgebung
Ansprechpartner: Günter Schelle
Tillmannswiese 2, 53639 Königswinter
T.: 02223 / 2990078
guenter-schelle@lebertransplantation.de

■ **Deutsche Hämophiliegesellschaft**

Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
Tel.: (040) 672 29 70
www.dhg.de; dhg@dhg.de



Herzinsuffizienz – eine lebensbedrohende Diagnose

Therapieoption VAD–Herzunterstützungstherapie

Die Zahl der von Herzschwäche („Herzinsuffizienz“) Betroffenen steigt stetig. Durch einen schleichenden Beginn bleibt die Erkrankung anfangs häufig unerkannt und wenig beachtet, wird dann aber mit schwerer, rapide zunehmender Symptomatik zu einer ernststen Bedrohung für die Lebensqualität und die Lebenszeit. Die zunehmende Häufigkeit der Herzschwäche wird einerseits mit der Alterung der Bevölkerung und damit verbundener „natürlicher“ Abnahme der Herzleistung erklärt, andererseits sind krankheitsbedingte Veränderungen von hoher kurzfristiger prognostischer Bedeutung. Alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen und angeborenen Fehlbildungen sind zusätzliche Belastungen für das Herz und können altersunabhängig die Entstehung einer Herzinsuffizienz begünstigen. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und Fettleibigkeit bedingen weiter kardiovaskuläre und myokardiale Erkrankungen und tragen zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Mechanismen der Entzündung, der energetischen Versorgung und der Kommunikation zwischen Herzmuskelzellen und z.B. Fettzellen bei. Darüber hinaus können Infektionen des Herzmuskels z.B. durch Viren oder autoimmune Prozesse zu Herzmuskelentzündungen und in Folge zu einer Herzschwäche führen

Die Herzschwäche – „nur Luftnot“ oder dynamische Lebensbedrohung?

Herzinsuffizienz ist die Unfähigkeit des Herzens, eine ausreichend hohe Körper-Durchblutung zum Erhalt von Organfunktionen und zur Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit zu gewährleisten. Entsprechend der geschwächten Anteile des Herzens entsteht eine Symptomatik, die in gering-gradige Stadien (NYHA I), moderate Stadien (NYHA II), schwere Stadien (NYHA III) und akut lebensbedrohliche Stadien (NYHA IV) eingeteilt wird. Die Insuffizienz des linken Herzens zeigt dabei körperliche Leistungsschwäche, Müdigkeit, eine Überwässerung der Lunge mit Luftnot bei starken Belastungen (NYHA I) bis hin zu Beschwerden bereits im Liegen (NYHA IV) oder sogar die Unfähigkeit der flachen Lage im Bett. Hierdurch ist die persönliche Leistungsfähigkeit und aktive Teilnahme am Leben bereits eingeschränkt, später sogar kaum mehr möglich. Viele Betroffene verlieren durch die fehlende Leistungsfähigkeit an Lebensqualität und auch Lebenslust („nicht mehr lebenswert“). Rechtsherzschwäche führt zu einem Blutstau vor dem rechten Herzen. Dieser führt zu einem Abpressen von Gewebewasser in den Bauchraum und die Beine, so dass Ödeme („Wassereinlagerungen“) entstehen. Nachts werden diese Flüssigkeitsmengen im Liegen vom Körper wieder in die Gefäße aufgenommen, es resultiert nächtlicher Harndrang, um das überschüssige Wasser auszuscheiden.

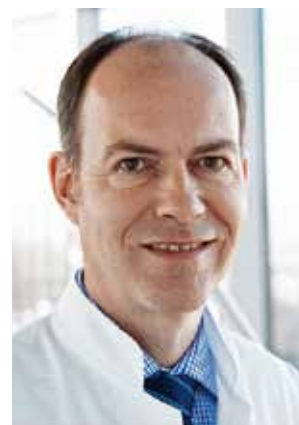
Der Schwäche des linken und rechten Herzens ist es gemein, dass die Leistungsuntüchtigkeit Folgeschäden aller anderen Organe induziert. Leberfunktionsstörungen, Nierenschäden bis hin zur Dia-

lyseabhängigkeit und der Verlust der geistigen Leistungsfähigkeit sind hierbei nur bei frühzeitiger Therapie aufzuhalten oder zu regenerieren. In spät erkannten und kaum noch behandelbaren Stadien der Herzinsuffizienz sind oftmals nur der Erhalt des Lebens und eine Linderung der Symptomatik das therapeutische Ziel.

Diese späten Stadien der Herzinsuffizienz zeigen immer kürzere Intervalle guter Lebensqualität, aber häufige Phasen stärkster lebensbedrohlicher Dekompensation. Anpassung der Medikation, der Einsatz von Schrittmachern und Defibrillatoren (CRT-Systeme), die das rechte und linke Herz koordinieren, operative oder minimalinvasive Herzklappentherapie sowie Verbesserung der Durchblutung des Herzens führen zwar zu einer Verzögerung des pathologischen Progresses, können aber im individuellen Fall das Voranschreiten der Erkrankung nicht immer ausreichend aufhalten. In sog. Herzinsuffizienz-Netzwerken kann im Sinne der betroffenen Patienten eine genügend dynamische Anpassung der Therapie und eine stadiengerechte, individuelle Behandlung realisiert werden. Das besondere Gewicht dieser dynamischen sekundärpräventiven Therapie liegt darin, dass eine Genesung zum Ausgangsstadium aus der akuten Dekompensation nicht gelingt. Es resultiert ein stufenweiser Abbau der Herzfunktion und in Folge aller anderen Organe. Dieses ist eine massive Bedrohung für die Lebensqualität und das Überleben (siehe Abbildung 1).

Herzinsuffizienz-Netzwerke bieten strukturierte, fachübergreifende, professionalisierte Therapiekonzepte zwischen ambulanter und stationärer Versorgung

Das Schicksal einer verspäteten Therapie mit ir-



Prof. Dr. med. Andreas Böning



PD Dr. med. Bernd Niemann

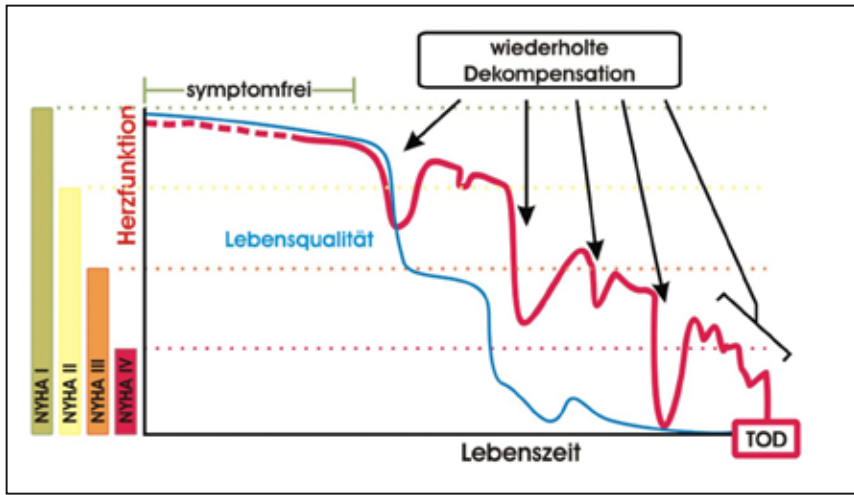


Abbildung 1: Reduktion von Herzleistung und Lebensqualität durch rezidivierende Dekompensation

reparablen Schäden der Organe und einer Einschränkung der Lebensqualität und Lebenszeit erlitt Betroffene auch heute noch allzu oft abseits einer gut etablierten Struktur eines Herzinsuffizienz-Netzwerkes. Die aktuelle Bündelung der bestehenden Strukturen und Kompetenzen in spezialisierten Zentren führt zu weiterer Spezifizierung und interprofessionellem Austausch und ermöglicht es Betroffenen, von der gesamten therapeutischen Breite auf aktuellem Stand der medizinischen Wissenschaft zu profitieren.

Unterschiedliche Fachdisziplinen arbeiten in diesen Netzwerken interdisziplinär zusammen und können eine individualisierte Therapie anbieten. Hierbei richtet sich die Anstrengung des gesamten Teams darauf, die Lebensqualität und Lebenszeit des Betroffenen nicht nur zu erhalten, sondern erwartetem Abbau von Leistungsfähigkeit vorzubeugen und die Herzfunktion wieder zu verbessern. Unser Kompetenznetz Herzinsuffizienztherapie setzt sich hierbei aus Kardiologen, Herzchirurgen, Allgemeinmedizinern, Kardio-Psychologen, Rehabilitierenden, spezialisierten Pflegenden, Herzunterstützungs-Spezialisten und Kardiotechnikern, aber auch Schmerz- und Palliativmedizinern und Herzsportmedizinern zusammen (Abbildung 2). Nur so ist es möglich, einen optimalen individualisierten Therapieplan anzubieten und eine Verbesserung der Herzfunktion zu ermöglichen.

In unserem Zentrum bieten wir auf dieser interdisziplinären Basis die Kooperation mit Strukturen der krankenhausbasierten und ambulanten Versorgung der Patienten an. Es gilt die Maxime, durch eine höchstmögliche Stabilität lebensbedrohliche Dekompensationen zu vermeiden, und somit eine bestenfalls ambulante Versorgung bei hoher Lebensqualität zu erreichen. Operative Verfahren zur Herzunterstützung sollten spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Terminale Herzinsuffizienz – chirurgische Therapieoptionen

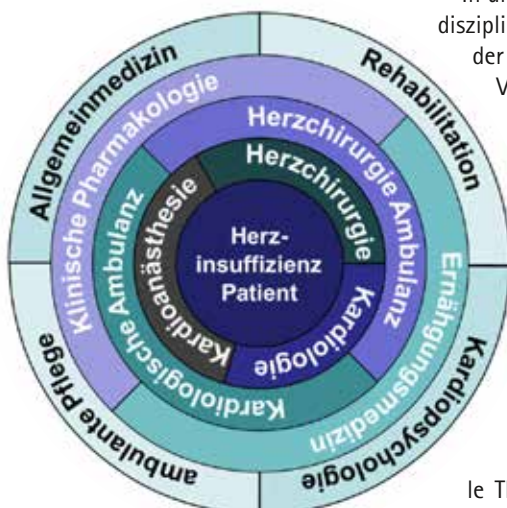
Wenn medikamentöse und interventionelle Therapieverfahren nicht zu einer Stabilisie-

rung führen, sind häufig chirurgische Therapieverfahren die einzige Option, das Leben terminal Herzinsuffizienter zu erhalten und deren Lebensqualität zu verbessern. Hierbei sind die Erfolge immer dann gut, wenn Eingriffe vorausschauend, bei klinischer Stabilität vorgenommen werden. Eine hohe Last von verzögerungsbedingten Schäden an Zweitorganen wie Lunge, Niere, Leber und Gehirn gefährdet die Möglichkeit einer Operation an sich und erhöhen auch das operative Risiko. Neben kurzzeitig unterstützenden Verfahren, die über Kanülen oder Gefäßzugänge an das Kreislaufsystem angeschlossen werden (Mini-Pumpen und Mini-Herz-Lungen-Maschinen, Impella, ECLS, ECMO), können Herzchirurgen heutzutage auch dauerhafte, komplett- oder teilimplantierbare Unterstützungssysteme, komplette Kunstherzsysteme oder die Herztransplantation anbieten. Kurzzeit-Systeme stabilisieren im Umfeld von interventionellen Eingriffen, Operationen oder bei akuter Dekompensation und sind typischerweise auf einen Einsatz im Bereich weniger Tage oder maximal weniger Wochen begrenzt. Aufgrund geringer Angebote von Spenderorganen sinkt die Anzahl der Herztransplantationen in Deutschland stetig und dramatisch. Schwerkranken Patienten versterben, da die Spendebereitschaft in der Bevölkerung massiv nachgelassen hat. Für die betroffenen Patienten eine katastrophale Situation. Die Wartelisten von registrierten Patienten sind lang.

Zunehmend werden hochspezialisierte Pumpen genutzt, die das Herz erhalten und unterstützen, so dass Herz und Unterstützungssystem zusammen eine optimale Leistung generieren. Die Herzkammer-Unterstützungssysteme („ventricular assist device“ –VAD) werden für das linke Herz („L“(inks)-VAD), das rechte Herz („R“(rechts)-VAD) oder beide Herzkammern („Bi“-VAD) eingesetzt (siehe Abb.3).

Einer der nach Indikationsstellung am häufigsten verwendeten Systeme ist das HeartMate 3-System der Firma Abbott. Daneben wird in unserer Klinik das H-VAD (Medtronic) eingesetzt. Das HeartMate 3 ist eine Hochleistungs-Zentrifugalpumpe, miniaturisiert auf die Größe einer Espressotasse, die einen kontinuierlichen „pulslosen“ Fluss erzeugt. Die unmittelbare Verfügbarkeit, die therapeutische Unabhängigkeit von Gewebeverträglichkeit und das Fehlen einer notwendigen Immunsuppression sind im Vergleich zur Herztransplantation bestechende Therapievorteile vor dem Hintergrund der hohen Zahl Herzinsuffizienter – auch auf den Transplantationswartelisten. Bei VAD-Therapie ist eine balancierte Indikationsstellung zu einem Zeitpunkt notwendig, an dem die Indikation ohne sinnhafte Alternative aufgrund der Lebensbedrohung empfohlen werden muss, jedoch die Funktion des Herzens nur einer anteiligen Unterstützung bedarf. In der Mehrzahl der Fälle ist hierbei die Unterstützung der linken Herzkammer (L-VAD) führendes Therapieziel. Eine durch verspäteten Einsatz der Linksherz-Unterstützung entstandene sekundäre Schwächung des rechten Herzens – auch durch eine deutlich vorangeschrittene Schädigung ande-

Abbildung 2: Herzinsuffizienz-Netzwerke bieten den Betroffenen eine spezialisierte Struktur



rer Organsysteme – bedeutet ein höheres Operationsrisiko und die Notwendigkeit zur Rechtsherzunterstützung.

Durch individualisierte Verlaufskontrolle und standardisierte Eskalationsschemata eines Herzinsuffizienz-Netztes in Kooperation mit allen medizinischen Partnerdisziplinen wird eine solche verlaufgerechte Therapieentscheidung möglich und das operative Risiko bei Steigerung des zu erwartenden Benefits gesenkt. Letztlich kann so die LVAD Implantation atraumatischer oder sogar minimalinvasiv bei reduziertem perioperativem Risiko erfolgen. Die nachoperative Regeneration kann, ohne die Notwendigkeit erst sekundäre Organschäden überwinden zu müssen, zügiger erfolgen.

VAD-Therapie Ziele – Laufzeit – VAD-Koordination

Der Einsatz von VAD-Systemen verfolgt langfristige Ziele, nämlich 1. Überbrückung bis zur Transplantation (bridge to transplantation), 2. dauerhafte Therapie (bridge to destination) oder 3. Überbrückung bis zur Erholung des Herzens (bridge to recovery).

VAD-Systeme sind miniaturisierte Pumpensysteme, deren kleinerer Anteil im Körper, an das Herz angeschmiegt, liegt. Das VAD wird mit Blut aus der linken oder rechten Herzkammer gefüllt und fördert das Blut in die Haupt- oder Lungenschlagader. Über ein dünnes Steuerkabel (Driveline) wird das VAD mit einem Steuergerät und den Akkus verbunden. Aktuelle Systeme bieten hierbei eine Miniaturisierung und können am Gürtel oder in Schultertaschen mitgeführt werden. Durch Akkus mit hoher Laufzeit ist Unabhängigkeit über Stunden garantiert, nur in Ruhephasen erfolgt eine Kopplung an eine Basisstation. VAD-Teams unterstützen, beraten und begleiten Patienten in die ambulante Situation. Häufig tritt sehr schnell nach der Implantation des VAD-Systems eine gesteigerte Lebensqualität und eine aktive Teilnahme am sozialen Leben ein.

Ungefähr 1% der Patienten, die meist an einer Herzmuskelentzündung litten, erfährt unter dieser Entlastungstherapie eine Erholung der Herzfunktion, so dass eine Entfernung des VAD erwogen werden kann. Aufgrund der reduzierten Verfügbarkeit von Spenderherzen ist die Anzahl der Patienten, die letztlich eine Transplantation erfahren können, sehr gering. Ein zunehmender Anteil, auch insbesondere älterer VAD Patienten, profitiert von der VAD-Therapie als dauerhafte Unterstützung mit dem Ziel, diese Therapie medizinisch geplant bis zum Lebensende fortzuführen, um nicht auf eine Transplantation bzw. ein Spenderorgan angewiesen sein zu müssen. Die erreichbare Therapiedauer und -sicherheit steigt dabei durch Koordination der apparativen und medikamentösen Therapie in einem VAD-Zentrum als Teil eines Herzinsuffizienz-Zentrums und -Netzwerks. Schulung der Patienten und deren Angehöriger zur VAD-Bedienung und Gerinnungsselbstkontrolle, Einbindung und



Abbildung 3: Linksherzunterstützungssystem mit Unterstützungspumpe am Herzen, Kontrollgerät und 2 Akkus zur Stromversorgung.

Schulung der ambulanten, versorgenden Professionellen und Öffnung der Strukturen des Netzwerkes für diese Partnerdisziplinen und Patienten in einem 24h - 7 Tage Notfallmanagement sind Eckpfeiler der VAD-Patienten-Sicherheit. Hierdurch können durchschnittliche Laufzeiten der VAD-Systeme gesteigert werden bis hin zu Einzelberichten über 10 Jahre Laufzeit. Allerdings sind die Rechtsherzschwäche und das durch die Herzinsuffizienz entstandene Nierenversagen noch immer die bedeutendsten Prädiktoren für das Sterben von VAD-Patienten und bedingen eine Sterblichkeit von bis zu 30% in 2 Jahren. Hierdurch wird die hohe Bedeutung einer frühzeitigen Indikationsstellung vor Eintreten dieser Folgeschäden der Linksherzinsuffizienz deutlich.

Trotz der bestechend einfachen Idee mechanischer Unterstützung und Stabilisierung hochgradig gefährdeter Patienten durch VADs zur Sicherung von Lebensqualität und Lebenszeit, ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit komplex geprägt. So gelingt die Reduktion von Driveline- und System-Infektionen, die Vermeidung von VAD – Thrombosen und die Reduktion von Blutungen und Schlaganfällen nur durch interdisziplinäre Interaktion. Das Auffangen besonderer kardiopsychologischer Belastung des Patienten und seines privaten Umfeldes führt zu ambulanter Stabilität und mehr Lebensqualität. Stadien- und leitlinienbewusste Therapie zwischen ambulanten Partnern und Herzinsuffizienz-Zentrum stärken die therapeutische Entscheidungsfindung und Therapiesicherheit mit dem Resultat eines optimierten Outcomes von Herzinsuffizienten und insbesondere VAD-Patienten. Therapiekonzepte originär fachfremder Disziplinen werden in der Planung unterstützt, so dass diese unter VAD-Therapie möglich sind. Das Selbstverständnis als Herzinsuffizienz-Zentrum und Netzwerk gilt daher der wechselseitigen Stärkung als Partner und Bindeglied für den VAD Patienten zwischen ambulanter und stationärer Betreuung.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **PD Dr. med. Bernd Niemann**
Leitung chirurgische Herzinsuffizienztherapie
Prof. Dr. med. Andreas Böning
Direktor der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35392 Gießen
Tel.: 0641-985 44301
www.ukgm.de

■ **Abbott Medical GmbH**
Helfmann-Park 7
65760 Eschborn
„Wir konzentrieren uns auf die Entwicklung umfassender Lösungen zur Behandlung von Herzinsuffizienz, wovon mehr als 26 Millionen Menschen weltweit betroffen sind. Ein Eckpfeiler unseres Portfolios zur Behandlung von Herzinsuffizienz ist unsere linksventrikuläre Hilfsvorrichtung: eine mechanische Pumpe, die Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz unterstützt, während sie auf die Herztransplantation warten. Unser Lungenarteriendruck-Überwachungssystem ist ein implantierbarer Sensor, der Ärzten die Früherkennung einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz ermöglicht. Durch unser Angebot eines vollen Spektrums an Lösungen im Hinblick auf Herzinsuffizienz – Diagnostik, Medizingeräte, Daten und Analyse – können wir dabei helfen, dass die Behandlung von Herzinsuffizienz ganzheitlicher erfolgt und sich die Ergebnisse für die Patienten verbessern.“
www.abbott.com

Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen



Mit weltweit über 2,3 Millionen Patienten gehört die Multiple Sklerose (MS) zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Meist manifestiert sie sich im jungen Erwachsenenalter. Bis zu fünf Prozent der Betroffenen erkranken jedoch schon vor ihrem 16. Lebensjahr; in sehr seltenen Fällen kann eine MS bereits im Grundschulalter oder noch früher ausbrechen.

Ätiologie und Pathogenese der MS sind bislang unzureichend verstanden. Es wird vermutet, dass eine genetische Disposition in Kombination mit spezifischen Umwelteinflüssen wie z.B. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus, Vitamin-D-Mangel, Adipositas und Zigarettenrauch eine Krankheitsmanifestation begünstigen. Auch hormonelle Einflüsse werden angenommen, da vor der Pubertät die Erkrankungsraten von Mädchen und Jungen ähnlich sind, sich die Erkrankung postpubertär jedoch häufiger bei Frauen manifestiert.

Ein Charakteristikum der MS sind komplexe inflammatorisch-autoimmunologische Prozesse, die sowohl Myelinscheiden als auch Axone bzw. Neuronen schädigen und so Störungen im ZNS verursachen. Aktivierte T-Zellen wandern dabei über die Blut-Hirnschranke in das ZNS ein, wobei die Entzündungsreaktion zusätzlich durch Aktivierung verschiedener Mediatorwege (z. B. mittels Zytokine) aufrechterhalten wird. Die sich ausbildenden Entzündungsherde im Nervengewebe sind ebenso namensgebend (Enzephalomyelitis disseminata: „verstreute Entzündung des Gehirns“ als Alternativbezeichnung der MS) wie die durch sie verursachten vernarbten Plaques aus glialem Gewebe (Multiple Sklerose: „vielfältige Verhärtungen“). Das autoimmunologische Geschehen wird durch die Assoziation der Erkrankung mit Polymorphismen in immunrelevanten Genen verdeutlicht, von denen bestimmte Haplotypen des HLA-DR-Allels im MHC (major histocompatibility complex) den größten Einfluss haben. Aber auch die Wirksamkeit immunsuppressiver oder immunmodulatorischer Therapien verweist auf den autoimmunologischen Pathomechanismus.

Symptomatik und Besonderheiten der pädiatrischen Multiplen Sklerose

Zurzeit wird davon ausgegangen, dass die Ätiopathogenese der pädiatrischen MS der der adulten Verlaufsform entspricht, dennoch zeigen sich bei der pädiatrischen MS Besonderheiten, die sowohl in der Diagnostik als auch bei der Therapie berücksichtigt werden müssen. Typisch für eine pädiatrische MS ist ihr vorwiegend schubhaft-remittierender Verlauf. Im Vergleich zu Erwachsenen werden bei pädiatrischen Patienten aber oftmals höhere Schubraten mit einer zumeist schnelleren und oft auch kompletten Remission beobachtet. Durch die damit verbundene langsamere Krankheitsprogression erleiden pädiatrische Patienten deshalb erst nach Jahrzehnten bleibende Behinderungen. Sie sind zu diesem Zeitpunkt aber meist aufgrund des frühen Alters bei Erkrankungsbeginn jünger als Betroffene, die als Erwachsene erkranken.

Das Symptomspektrum einer pädiatrischen MS gleicht dem der adulten Verlaufsform. Die Häufigkeit einzelner Symptome und die Krankheitsverläufe unterscheiden sich jedoch insbesondere zwischen prä- und postpubertären Kindern.

Bei betroffenen Kindern vor der Pubertät zeigt sich häufig eine vielfältige Symptomatik mit Läsionen an unterschiedlichen Stellen im Gehirn, Rückenmark oder Sehnerv begleitet von Hirnstammsymptomen wie Nystagmus, Störungen der Motorik sowie Gleichgewichtsstörungen mit Übelkeit und Erbrechen. Die Wahrscheinlichkeit für einen schwerer verlaufenden ersten Schub mit unvollständiger Remission und für Sphinkterstörungen oder kognitive Einschränkungen ist in dieser Altersgruppe erhöht. Auch muss bedacht werden, dass insbesondere



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

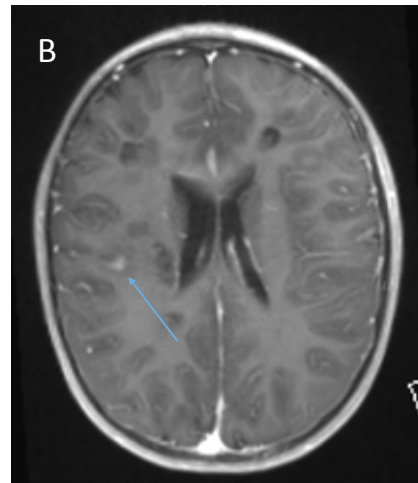
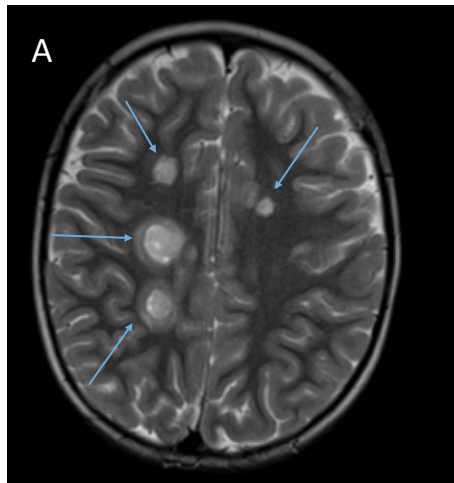
re jüngere Kinder milde Symptome wie leichte Sehstörungen kompensieren können. Möglich ist auch, dass kleine Kinder die Symptome an sich oder deren Intensität nicht ausreichend verbalisieren, so dass leichtere Schübe übersehen werden können.

Bei postpubertären Kindern ist der erste, klinisch manifeste Schub oftmals monosymptomatisch, d.h. von einem Symptom gekennzeichnet. Dieser äußert sich, ähnlich wie bei der adulten Verlaufsform, meist mit sensorischen Störungen wie Kribbeln und Taubheitsgefühlen, oft tritt auch eine Optikusneuritis (Sehnerventzündung) auf. Ebenso können Hirnstammsymptome beobachtet werden. Neben den Krankheitsverläufen ändert sich während der Pubertät auch das Geschlechterverhältnis. Während präpubertäre Mädchen und Jungen in gleichem Maße betroffen sind, passt sich das Verhältnis während der Pubertät dem der adulten MS mit einem Geschlechterverhältnis von 3 : 1 (Frauen : Männer) an.

Diagnostik und Diagnosesicherung bei Verdacht auf eine pädiatrische MS

Um betroffenen Kindern und Jugendlichen eine möglichst unbeeinträchtigte Entwicklung zu gewährleisten und bleibende gesundheitliche Einschränkungen so lange wie möglich hinauszuzögern oder gar zu vermeiden, ist es wichtig, dass eine immunmodulatorische Therapie frühestmöglich begonnen und dann konsequent fortgeführt wird. Eine entscheidende Voraussetzung für eine wirkungsvolle Therapie ist jedoch die gesicherte Diagnose. Hierbei ist zu beachten, dass eine MS generell eine oftmals unspezifische und variable klinische Symptomatik mit sich bringt – aus diesem Grund wird MS auch als „Krankheit mit den tausend Gesichtern“ bezeichnet. Und dies ist umso mehr der Fall, je jünger das betroffene Kind ist. Dazu sind viele der mit einer MS einhergehenden Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit unspezifisch und können auch von anderen Erkrankungen oder simplen Infekten verursacht werden. Oft wird auch aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung im Kindesalter nicht sofort an das mögliche Vorliegen einer MS gedacht. Zusätzlich vergrößert sich mit abnehmendem Alter das Spektrum möglicher Differenzialdiagnosen. Dieses umfasst die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom) bzw. NMO-Spektrum-Erkrankungen, Neoplasien, zahlreiche neuro-metabolische Erkrankungen mit Leukoenzephalopathie, toxische Hirnschädigungen, post- und parainfektöse Enzephalitiden (Neuroborreliose, HIV-Infektionen) und eine Vielzahl weiterer Erkrankungen, deren Betrachtung den Rahmen dieses Artikels überschreiten würde.

Ausschlaggebend für die Diagnose MS ist ein Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination (Verteilung/Streuung), wie er im Rahmen der sogenannten McDonald-Kriterien zur MS-Diagnose vorgegeben ist. Neben der Anamnese und



klinisch-neurologischen Untersuchungen ist dabei insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) von zentraler Bedeutung, da MS eine größtenteils subklinische Krankheitsaktivität aufweisen kann. Wichtige Merkmale sind Läsionen im kranialen bzw. spinalen MRT, die sich gut in T2-gewichteten Sequenzen darstellen lassen. Läsionen, die durch ein akutes Krankheitsgeschehen verursacht werden, können durch die damit verbundene temporäre Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke mittels paramagnetischer Kontrastmittel (z. B. chelatierte Gadolinium-Salze) nachgewiesen werden. Ergänzend können evozierte Potentiale (insbesondere visuell und somatosensorisch) auch klinisch stumme Läsionen aufdecken. Unter Einbeziehung aller Befunde kann damit beim Vorliegen einer MS die Diagnose in der Regel nach einem ersten klinisch manifesten Schub mit hoher Spezifität und Sensitivität gestellt werden. Als MS-Schub werden dabei neu aufgetretene neurologische Ausfälle, die mindestens 24 Stunden andauern und nicht von Infektionen oder Fieber begleitet werden, definiert. Ein erstes Ereignis, bei dem die klinische Symptomatik charakteristisch für eine MS ist und sich im zerebralen und/oder spinalen MRT Läsionen mit einem MS-spezifischen Muster aber ohne Dissemination zeigen, lässt jedoch keine MS-Diagnose zu, sondern wird als klinisch isoliertes Syndrom bezeichnet. Im Liquor lassen sich bei über 90% der von MS betroffenen Kinder und Jugendlichen oligoklonale Banden nachweisen. Wie bei Erwachsenen kann dieser Befund helfen die Diagnose frühzeitig zu sichern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass erst eine charakteristische klinische und paraklinische Befundkombination unter Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen die Diagnose einer MS – und damit eine darauffolgende gezielte Therapie – zulässt.

Therapiekonzepte bei der pädiatrischen Multiplen Sklerose

Bislang gibt es keine kurative Therapie für MS. Es stehen jedoch mittlerweile vielfältige individuell kombinierbare Therapie-Optionen zu Verfügung, mit denen der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst

A) Typischer Befund zerebraler Läsionen (Pfeile) bei einem 8-jährigen Patienten. T2-gewichtete Aufnahmen. B) Durch die Störung der Blut-Hirnschranke kann mittels paramagnetischer Kontrastmittel (z. B. chelatierte Gadolinium-Salze) eine akut-entzündliche Läsion (Pfeil) im MRT nachgewiesen werden.



Dr. rer. nat. Stina Schiller



Prof. Dr. med. Peter Huppke

PRESSEMITTEILUNG

Novartis gibt die FDA-Zulassung für Fingolimod als erste krankheitsmodifizierende Therapie bei pädiatrischer Multipler Sklerose bekannt.

Die neue Zulassung für Fingolimod in den USA erfüllt den erheblichen medizinischen Bedarf bei jüngeren Patienten, die oft häufigere Schübe erleiden als Erwachsene mit Multipler Sklerose (MS).

In der ersten Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen (10. bis 18. Lebensjahr) mit schubförmiger MS (RMS) reduzierte Fingolimod die jährliche Schubrate um 82 % gegenüber Interferon beta-1a i.m. ($p < 0,001$).

werden kann. Sie dienen dazu, akute Schübe zu behandeln, klinische Symptome abzumildern und im weiteren Krankheitsverlauf Schubrate und -schwere zu reduzieren. Zur Therapie eines akuten Schubs dient eine Methylprednisolon-Stoßtherapie und gegebenenfalls Plasmapherese. Ist die MS-Diagnose als gesichert anzusehen, so sollte möglichst frühzeitig eine verlaufsbeeinflussende immunmodulatorische Therapie durchgeführt werden. Bei moderaten Krankheitsverläufen stehen dazu Präparate mit dem Wirkstoff Glatirameracetat und rekombinante Interferon-beta-Präparate zur Verfügung.

Jüngere Patienten sollten in Spezialzentren behandelt werden, da Vorgehensweise und jeweilige Dosierungen individuell angepasst werden müssen. Sprechen die Patienten nicht auf eine Basistherapie an oder zeigt sich ein hochaktiver Krankheitsverlauf, dann sollte eine Eskalationstherapie gewählt werden. Auch diese sollte nur in oder in Kooperation mit Spezialzentren erfolgen, da die zur Verfügung stehenden Medikamente in Deutschland noch nicht für Patienten unter 18 Jahren zugelassen sind. Zu diesen gehören unter anderem die Wirkstoffe Fingolimod und Natalizumab.

Das Augenmerk sollte aber nicht nur auf der medikamentösen Therapie liegen. Zusätzlich können Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie wichtige unterstützende Maßnahmen sein. Besondere Aufmerksamkeit erfordert dabei die Pubertät als sensibler Lebensabschnitt, in dem die Jugendlichen mit einer schwerwiegenden Erkrankung konfrontiert werden, die sie zeitlebens begleiten wird.

Diese vielfältigen Anforderungen verdeutlichen die Bedeutung eines erfahrenen Teams aus Ärzten, Psychologen, Sozialpädagogen und spezialisierten Krankenschwestern bei der Behandlung und Begleitung pädiatrischer MS-Patienten.

Das Deutsche Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Jedes Jahr erhalten in Deutschland mehr als 100 Kinder und Jugendliche die Diagnose Multiple Sklerose. Für die jungen Patienten beginnt damit ein Leben in Ungewissheit: Wie wird die Krankheit ver-

laufen? Was bedeutet sie für meine Ausbildung und Berufswahl? Werde ich eines Tages eine Familie gründen können? Werden mir die Medikamente helfen und inwieweit muss ich mit Nebenwirkungen rechnen? Muss ich mir selber Spritzen geben?

Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung, das bedeutet, dass sich die Betroffenen auf ein Leben mit MS einstellen müssen. Mittlerweile gibt es aber eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten, die abhängig vom Krankheitsverlauf und Lebensumständen ausgewählt und individuell angepasst werden können. Eine zielgerichtete, frühzeitige Therapie, die bleibende Schäden verhindern kann, ist jedoch nur mit einer eindeutigen Diagnose möglich. Diese, neben der Auswahl einer geeigneten Therapie, erfordert jedoch ein erfahrenes Team von Spezialisten und Zugang zu den neuesten Forschungsergebnissen.

Das Deutsche Zentrum für MS im Kindes- und Jugendalter bietet persönliche Beratungs- und Therapieangebote, die optimal auf die Bedürfnisse der betroffenen Kinder und Jugendlichen abgestimmt sind. Darüber hinaus verfügt es auch über Beratungs- und Weiterbildungsangebote für Eltern, Ärzte und andere Therapeuten. Ebenso werden im Zentrum klinische Studien mit neuartigen, erfolgsversprechenden Medikamenten durchgeführt.

Ein weiteres Ziel des Deutschen Zentrums für MS im Kindes- und Jugendalter ist es, die Ursachen dieser Erkrankung und damit ihre genetischen und molekularbiologischen Grundlagen besser zu erforschen, um auf dieser Basis die Diagnostik und Therapien speziell für junge Patienten weiterentwickeln zu können. Dazu bestehen enge nationale und internationale Kooperationen mit anderen neurowissenschaftlichen Forschungseinrichtungen.

Das Deutsche Zentrum für MS im Kindes- und Jugendalter ist in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen angesiedelt und bereits seit Jahren eine etablierte Anlaufstelle für pädiatrische Patienten, bei denen eine MS oder andere entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems diagnostiziert oder vermutet wurden. Das Zentrum steht betroffenen Kindern und Jugendlichen aus ganz Deutschland zur Verfügung.

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Jutta Gärtner**
Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Leiterin des Deutschen Zentrums für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter
Dr. rer. nat. Stina Schiller
Wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)
Prof. Dr. med. Peter Huppke
Oberarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Briefpost 37099 Göttingen
<http://kinderklinik.uni-goettingen.de>
<http://kinder-mszentrum.uni-goettingen.de>

■ **Novartis Pharma GmbH**
Medizinischer Informationsservice
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
www.novartis.de
Telefon: 0911-273 12100

Viele Medikamente, die als wirksam und sicher gelten, wurden bislang nur an Erwachsenen getestet. Doch auch Kinder werden krank und müssen deshalb oftmals mit Medikamenten behandelt werden, die für die jeweilige Altersgruppe nicht zugelassen sind (off-label-use). Dieses Problem betrifft vor allem seltene Erkrankungen wie die pädiatrische MS und dann insbesondere schwerere Verlaufsformen, die beispielsweise einer Eskalationstherapie (Optimierung) bedürfen.

Kinder sind jedoch keine kleinen Erwachsenen und entsprechend darf die Dosierung eines MS-Medikaments nicht einfach auf ein geringeres Körpergewicht runtergerechnet werden. Aus diesem Grund sollte der Wirkstoff nur in Spezialzentren zum Einsatz kommen.

Einer dieser Wirkstoffe ist das oral verabreichte Fingolimod, das bereits von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde für pädiatrische Patienten zugelassen wurde. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) prüft derzeit eine Zulassung in der EU.

Hepatische Enzephalopathie

Eine nicht seltene und folgenschwere Komplikation der Leberzirrhose

Leberzirrhose – Definition, Häufigkeit und Ursachenspektrum

Immer wenn die Regenerationskapazität der Leber überschritten ist, wird zerstörtes Gewebe durch Bindegewebe ersetzt. Der Endpunkt dieses Fibrose-Prozesses ist die Leberzirrhose. Darunter versteht man definitionsgemäß den vollständigen Umbau der Leberarchitektur durch Narbengewebe mit Verlust des normalen Aufbaus und damit nachhaltiger Störung oder Verlust der Leberfunktion.

Nach aktuellen Schätzungen sind etwa 1 Million Menschen in Deutschland an einer Leberzirrhose erkrankt (1,7 Prozent der Erwachsenen) und jährlich sterben etwa 20000 daran (2,2 Prozent aller Todesfälle) (www.gbe-bund.de).

Prinzipiell kann jede chronische Erkrankung der Leber über eine progrediente Fibrosierung zu einer Zirrhose führen. Das Ursachenspektrum lässt sich in Infektionen, Autoimmunerkrankungen, venöse Abflussstörungen, Stoffwechselerkrankungen und Erkrankungen der Gallenwege einteilen. Gelegentlich kann auch die Ursache einer Leberzirrhose nicht eruiert werden (kryptogene Zirrhose).

Die häufigsten Risikofaktoren und Grunderkrankungen sind in westlichen Industrienationen neben dem Alkohol die chronischen Virushepatitiden (Hepatitis B, C und D) und die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH, Fettlebererkrankung). Schon heute ist die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung die häufigste chronische Lebererkrankung der Welt. Dies liegt an der kontinuierlich zunehmenden Verbreitung des metabolischen Syndroms einschließlich Diabetes mellitus Typ II. Bei stark übergewichtigen Personen liegt die Prävalenz der Fettlebererkrankung bei 37 Prozent. Die häufigste erbliche Stoffwechselkrankheit ist die Hämochromatose, die auch heute noch oft zu spät oder manchmal gar nicht diagnostiziert wird.

Folgen der gestörten Leberfunktion

Die Leber ist die zentrale Stoffwechselfabrik des menschlichen Körpers. Durch den zirrhotischen Umbau mit Aufhebung der normalen Läppchenarchitektur kommt es zu erheblichen Funktionsstörungen. Diese betreffen sowohl die Synthese-, Speicher- und Entgiftungsfunktion als auch die Infektabwehr. Die gestörte Albumin-Synthese begünstigt beispielsweise die Aszites- und Ödembildung. Eine verminderte Bildung plasmatischer Gerinnungsfaktoren erhöht die Blutungsneigung. Weitere Auswirkungen einer gestörten Leberfunktion sind eine diabetische Stoffwechsellage, Mangelzustände von Vitaminen, Anämie und neurologische Störungen.

Typ	Grad		Zeitlicher Ablauf	Auslöser
A	MHE 1	Covert	Episodisch	Spontan
B	2	Overt	Wiederkehrend	Mit Auslöser
C	3	Overt	Persistierend	
	4	Overt		

Ist die Entgiftung gestört, kann eine hepatische Enzephalopathie (HE) auftreten, die mit subklinischen Defiziten einhergehen kann, in schweren Fällen aber auch zum Koma und zum Tod durch zentrales Regulationsversagen führen kann.

Hepatische Enzephalopathie

Die Bedeutung der hepatischen Enzephalopathie wird im klinischen Alltag häufig unterschätzt. Es handelt sich keineswegs um eine seltene oder gar unbedeutende Komplikation einer chronischen Lebererkrankung. Bereits bei erstmaliger Diagnosestellung einer Leberzirrhose leiden 11 Prozent der Patienten an einer HE. Zusätzlich entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung etwa 30 – 40% aller Patienten mit Leberzirrhose eine klinisch manifeste HE. Die subklinischen Formen treten sogar noch häufiger auf und können bei 50 – 70% aller Patienten nachgewiesen werden.

Definition

Definiert ist die HE als eine potenziell reversible Funktionsstörung des Zentralnervensystems mit neuropsychiatrischen Auswirkungen. Sie kann nicht nur bei Leberzirrhose, sondern auch beim akuten Leberversagen oder bei angeborenen oder erworbenen portosystemischen Shunts auftreten, durch die potentielle Neurotoxine der Leberpassage und damit der Entgiftung entgehen. Die klinische Symptomatik kann sich von Patient zu Patient deutlich unterscheiden und ist vor allem durch eine Beeinträchtigung des Bewusstseins, des Gedächtnisses, der Kognition und der motorischen Funktion gekennzeichnet. Unter einer minimalen HE (mHE) versteht man Schädigungen der Hirnfunktion, die nicht klinisch, sondern nur durch Einsatz spezieller Untersuchungsmethoden wie z.B. psychometrische Tests erfasst werden können.

Pathogenese

Die Entstehung dieser Symptome ist bis zum heutigen Tag nicht abschließend geklärt. Das wesentliche pathologische Korrelat ist eine Schwellung der Astrozyten im Gehirn durch vermehrten Ammoniak-

Tab. 1.
Einteilung der hepatischen Enzephalopathie.



Dr. med. Christian Labenz



Prof. Dr. med. Joachim Labenz

anfall, verschiedenste Entzündungsprozesse und Neurosteroide. Auch eine genetische Prädisposition scheint von Bedeutung zu sein.

Besondere klinische und therapeutische Relevanz haben Veränderungen des Darmmikrobioms bei Leberzirrhosikern sowie der vermehrte Übertritt von Bakterien bzw. Bakterienbestandteilen (z.B. Endotoxine) durch die Darmwand in das Lymphsystem und die systemische Zirkulation unter Umgehung der Leber.

Klinische Konsequenzen

Die Akutsterblichkeit während einer manifesten HE-Episode ist hoch. Wird eine Episode einer klinischen HE überlebt ist die mittelfristige Prognose quoad vitam schlecht. Eine Studie konnte zeigen, dass die 1-Jahres-Mortalität nach durchgemachter HE bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose bei 64% liegt. Nach 5 Jahren waren 85% der Patienten verstorben.

Die HE hat große Auswirkung auf die kognitive Funktion betroffener Patienten. Obwohl der größte Teil der kognitiven Defizite, welche bei einer akuten klinischen HE detektiert werden können, reversibel ist, verbleibt bei nahezu jedem Patienten ein dauerhafter kognitiver Schaden. Dies resultiert nicht nur in einer Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten, sondern kann z.B. auch zur Berufsunfähigkeit führen.

Sogar die minimale hepatische Enzephalopathie hat massive Auswirkungen auf betroffene Patienten. So beeinträchtigt sie die Lebens- und Schlafqualität und kann zu Einschränkung der Fahrtüchtigkeit führen. Eine Studie konnte nachweisen, dass 52% aller Patienten mit mHE zweifelhaft oder untauglich zum Führen eines Kraftfahrzeugs waren. Bei Patienten mit klinisch manifester HE stieg der Anteil sogar auf 61%. Aus diesem Grund sollten Patienten mit Leberzirrhose routinemäßig nach Ereignissen wie z.B. Verkehrsunfällen oder auch Stürzen als Zeichen der Koordinationsstörung gefragt werden.

Klinische Einteilung

Die Einteilung der HE erfolgt nach Typ, Schweregrad, zeitlichem Ablauf und den auslösenden Faktoren (Tab. 1). Als Grunderkrankung kommen entweder ein akutes Leberversagen (Typ A), erworbene oder angeborene portosystemische Shunts ohne chronische Lebererkrankung (Typ B) oder eine chronische Lebererkrankung (z.B.) Leberzirrhose (Typ C) in Frage. Die Schweregradeinteilung der HE erfolgt anhand der West-Haven-Kriterien. Diese graduieren die HE in insgesamt 5 Unterkategorien. Grad 0 ist

die minimale hepatische Enzephalopathie, welche den subklinischen Bereich der Erkrankung umfasst. Die Grade 1-4 nach West-Haven zeichnen sich durch zunehmende neuropsychiatrische und motorische Einschränkungen aus. So weisen Patienten mit einer HE Grad 1 nur geringe emotionale Veränderungen wie ungerechtfertigte Euphorie oder Ängste auf, wohingegen der höchste Grad der HE (Grad 4) durch das Vorliegen eines Komats definiert ist. Die minimale HE und Grad 1 der manifesten HE entgehen regelhaft dem klinischen Nachweis und werden deshalb in den aktuell gültigen Leitlinien auch als „covert“ HE (cHE) bezeichnet.

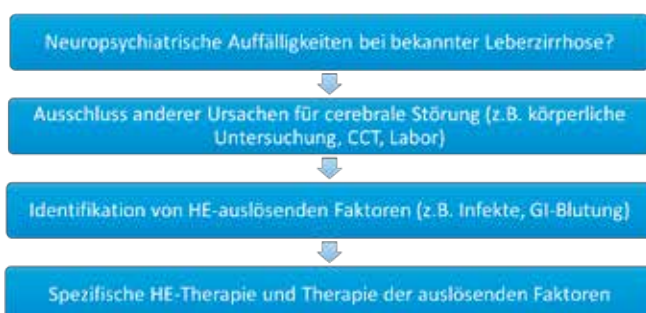
Diagnose

Da die HE ein sehr heterogenes Krankheitsbild darstellt, ist ihre Diagnose nicht immer trivial. Es ist von entscheidender Bedeutung, zunächst überhaupt an eine HE als mögliche Diagnose zu denken. Als erster Schritt sollten bei Patienten mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten andere hirnanorganische Störungen ausgeschlossen werden. Hierzu sind vor allem bei (prä-)komatösen Patienten eine zerebrale Bildgebung (z.B. mittels Computertomogramm oder MRT) und eine ausgedehnte laborchemische Diagnostik unerlässlich. Weitere Schritte sollten stets eine ausführliche Fremdanamnese und eine körperliche Untersuchung sein. Hier können beispielsweise charakteristische Auffälligkeiten, wie z.B. ein sog. „flapping tremor“ detektiert werden. Zusätzlich können Hinweise auf mögliche Auslöser einer HE gefunden werden: z.B. gastrointestinale Blutungen oder Infektionen (Abbildung 1).

Eine HE kann laborchemisch nicht diagnostiziert werden. Obwohl Ammoniak ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der HE ist, korreliert der Ammoniakwert im Blut nicht immer mit dem Schweregrad der HE. Trotzdem kann der Ammoniakwert bei unklaren Fällen als zusätzliche Entscheidungshilfe hinzugezogen werden. So spricht ein normaler Ammoniakwert bei komatösen Patienten gegen die Diagnose einer HE.

Die minimale HE kann definitionsgemäß nicht klinisch diagnostiziert werden. Zur Diagnose bedarf es psychometrischer und/oder neurophysiologischer Testverfahren. Die gängigsten Testverfahren sind der sogenannte „Psychometric Hepatic Encephalopathy Score“ (PHES), welcher aus einer klassischen „Papier und Bleistift“ Test-Batterie besteht und der Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz mit Hilfe des „HEPATonorm™-Analyzer 2.0“. Neuere computergestützte Testverfahren sind beispielsweise der „Inhibitory Control Test“ oder die „Stroop Encephal App“. Letztgenannte hat den Vorteil, dass sie von jeder Person kostenfrei auf das Smartphone oder ein Tablet heruntergeladen werden kann. Die diagnostischen Tests haben auch einige Nachteile. So ist der PHES zeitaufwändig und die Messung der kritischen Flimmerfrequenz nur an wenigen Stellen verfügbar. Aktuelle wissenschaftliche Untersuchungen beschäftigen sich mit der Eta-

Abbildung 1.
Diagnosealgorithmus zur Identifikation einer klinisch offensichtlichen HE-Episode.



blierung eines einfach durchzuführenden Diagnosealgorithmus.

Therapie der akuten HE-Episode

Patienten mit einer höhergradigen HE (Grad 3 oder 4) sollten generell einer intensivmedizinischen Überwachung und Therapie zugeführt werden. Die Anlage einer Magensonde sollte erwogen werden (Cave: Ösophagusvarizen!). Ein wichtiger Schritt im Management einer akuten HE-Episode ist die Identifikation und konsequente Behandlung eines auslösenden Grundleidens (z.B. Infektion, Obstipation, Elektrolytentgleisung). Zudem muss eine HE-spezifische Therapie eingeleitet werden. Hierzu stehen verschiedene Optionen zur Verfügung:

Resorbierbare Disaccharide

Die bekanntesten Vertreter aus dieser Gruppe sind Lactulose oder Lactitol. Beide führen im Dickdarm zu einem osmotischen Wassereinstrom und einer Senkung des intraluminalen pH-Werts. Hierdurch kommt es zum einen zu einer beschleunigten Darmpassage und gleichzeitig zu einer erhöhten Ammoniak-Ausscheidung. Zudem wird Ammoniak in das kaum resorbierbare Ammonium umgewandelt. Als Präbiotika verändern diese Substanzen auch das Darmmikrobiom. Die Anwendung kann sowohl oral als auch als Einlauf erfolgen.

Antibiotika

mit Wirkung auf das Darmmikrobiom haben eine lange Tradition in der Behandlung der HE. Die früher häufig eingesetzten Substanzen (z.B. Neomycin) sind aber durch potentiell relevante Nebenwirkungen belastet und kommen auch für eine längerfristige Therapie nicht in Betracht. Seit über 5 Jahren wird das kaum resorbierbare Antibiotikum Rifaximin in der Therapie und Rezidivprophylaxe der HE eingesetzt. Aktuell ist das Medikament in Deutschland für die Sekundärprophylaxe zugelassen. Die Substanz wird v.a. dann eingesetzt, wenn Disaccharide nicht ausreichend wirksam sind oder nicht vertragen werden.

L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA)

ist ein Aminosäuregemisch, welches schon seit Jahrzehnten zur Therapie und Rezidivprophylaxe der HE eingesetzt wird. Seine Wirkung entfaltet es über ein erhöhtes Angebot an Vorstufen zur Harnstoffsynthese und Glutaminbildung. LOLA kann sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden. Neuere Daten zeigen sowohl eine gute Wirkung in der intravenösen Akuttherapie als auch in der oralen Rezidivprophylaxe.

Probiotika

sind lebende Bakterien, die potentiell über eine Modulation des Darmmikrobioms positive Effekte

im Hinblick auf eine HE haben können. Die Datenlage lässt aktuell noch keine allgemeine Empfehlung zur Therapie der HE zu. Hier bedarf es weiterer Studien.

Lebertransplantation

Bei therapierefraktärer bzw. häufig rezidivierender HE sollte auch immer die Option einer Lebertransplantation geprüft werden. Empfehlenswert ist die Verlegung bzw. Vorstellung des Patienten in einem entsprechenden Zentrum. Die Organvergabe erfolgt zentralisiert über die europäische Verteilungseinrichtung EUROTRANSPLANT. Die Prognoseabschätzung wird über Berechnung des sogenannten MELD-Scores (Model for End-Stage Liver Disease) vorgenommen. Dieser wird aus den laborchemischen Parametern Bilirubin, Kreatinin und INR errechnet. Obwohl die HE die prognostisch schwerwiegendste Komplikation der Leberzirrhose ist, spielt sie aktuell keine Rolle in der Vergabe eines möglichen Spenderorgans bei Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium.

Zusammengefasst empfehlen die aktuellen Leitlinien zur Therapie einer akuten HE eine orale oder rektale Therapie mit Lactulose, welche durch Rifaximin per os (off-label) und /oder LOLA i.v. ergänzt werden kann. Eine Therapie der minimalen HE wird nicht generell empfohlen. Eine Therapieindikation sollte individuell anhand von Parametern wie Lebensqualität oder Ereignissen wie Verkehrsunfällen und Stürzen bei jedem Patienten gestellt werden. Der Effekt der Therapie auf die Parameter, die die Therapieentscheidung begründeten, sollte im Verlauf evaluiert werden.

Rezidivprophylaxe

Wurde eine HE-Episode durch ein Ereignis ausgelöst, das durch entsprechende Maßnahmen beseitigt werden konnte bzw. kann, ist eine Rezidivprophylaxe a priori nicht zwingend erforderlich. Falls dies nicht der Fall ist, ist die Einleitung einer medikamentösen Rezidivprophylaxe auch schon nach der ersten HE-Episode angezeigt.

Fazit

Die hepatische Enzephalopathie ist die prognostisch ungünstigste Komplikation der Leberzirrhose. Da klinische Zeichen oftmals fehlinterpretiert werden und die unspezifischen Frühsymptome wie neuropsychiatrische Auffälligkeiten, Müdigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisdefizite oder eine psychomotorische Verlangsamung nicht mit einer potentiellen Entgiftungsstörung der Leber in Zusammenhang gebracht werden, wird eine HE in der täglichen Routine oft übersehen. Eine differentialdiagnostische Abklärung in einer klinischen Fachambulanz ist anzuraten.

Literatur beim Verfasser

PRESSEMITTEILUNG

L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz®) ist zugelassen zur Behandlung der latenten und manifesten Hepatischen Enzephalopathie (HE) aufgrund gestörter Entgiftungsleistung der Leber.

Aufgrund seines dualen Wirkmechanismus (Aktivierung der Harnstoff- und Glutaminsynthese) aktiviert L-Ornithin-L-Aspartat die Entgiftungsleistung der Leber und kann dadurch pathologisch erhöhte Blutammoniakspiegel senken und die HE-Symptomatik verbessern.

Die Wirksamkeit von Granulat und Infusionslösungs-Konzentrat wurde in zahlreichen Placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien sowie Metaanalysen bei mehr als 2.300 Patienten mit gestörter Entgiftungsleistung der Leber bei minimaler und manifester HE nachgewiesen.

L-Ornithin-L-Aspartat ist bei HE verordnungs- und erstattungsfähig.

Forum Sanitas / B.R.

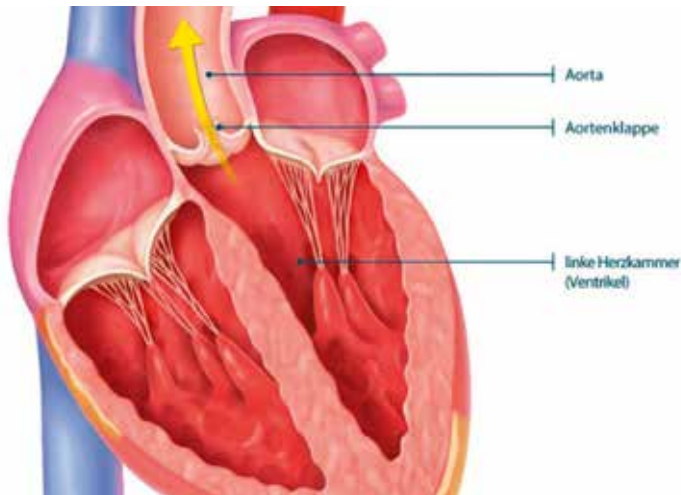
Informationen

■ **Diakonie in Südwestfalen gGmbH**
Professor Dr. med. Joachim Labenz,
Direktor Innere Medizin
Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie/Hepatology
Wichernstraße 40
57074 Siegen
www.jung-stilling.de

■ **Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
Medizinische Klinik und Poliklinik
Dr. med. Christian Labenz
Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstr. 1
D-55131 Mainz
www.unimedizin-mainz.de

■ **Deutsche Leberhilfe e.V.**
Krieler Str. 100
50935 Köln
Telefon: 0221 / 28 299-80
Telefax: 0221 / 28 299-81
info@leberhilfe.org
www.leberhilfe.org

Minimalinvasiver Ersatz der Aortenklappe – rechtsseitige Minithorakotomie



Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen. Sie befindet sich zwischen der linken Herzkammer und der Hauptschlagader (Aorta).

Nach der koronaren Bypass-Chirurgie stellt die Herzklappenchirurgie die zweite große Herausforderung in herzchirurgischen Zentren weltweit dar. Allein in Deutschland werden jährlich mehr als 30.000 Patienten aufgrund von erworbenen Herzklappenfehlern operiert. Im fortgeschrittenen Lebensalter ist die Aortenklappenstenose die am häufigsten operativ zu versorgende Herzklappenerkrankung. Grundsätzlich lassen sich beim Ersatz der Aortenklappe zwei Verfahren unterscheiden, die beide zu hervorragenden postoperativen Ergebnissen führen: Das chirurgische Verfahren, entweder mittels eines konventionellen Zugangs (mediane Sternotomie) oder mittels eines minimalinvasiven Zugangs (partielle obere Sternotomie) sowie das interventionelle kathetergestützte Verfahren.

Für welches Verfahren sich der Herzchirurg letztendlich entscheidet, hängt von multiplen medizinischen Faktoren ab, beispielsweise den Komorbiditäten, der Abschätzung des Operationsrisikos und der eigenen Entscheidung des Patienten. Gemäß aktuellen medizinischen Leitlinien erscheint das chirurgische Verfahren insbesondere bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Operationsrisiko indiziert. Für Hochrisikopatienten, bei denen sich ein chirurgischer Eingriff als zu gefährlich erweisen würde, bietet sich das interventionelle Verfahren als alternative Therapieoption an. Festzuhalten ist, dass die Anzahl an konventionellen isolierten Aortenklappeneingriffen in den vergangenen zwanzig Jahren um circa 50% gestiegen ist (1995: 7.411 Eingriffe; 2015: 11.150 Eingriffe).

hochstandardisierten perioperativen Versorgung der Patienten ist es uns gelungen, damit exzellente Ergebnisse zu erzielen und die Patienten in höchstem Maße zufriedenzustellen. Im letzten Jahr haben wir diese besondere und schonende Technik bei 99% der Eingriffe, die aufgrund von Erkrankungen an der Aortenklappe vorgenommen werden mussten (ca. 150 Patienten) angewendet, ohne dass es zu Komplikationen gekommen wäre. Die Patienten konnten zu einem recht frühen Zeitpunkt schmerzfrei und in bester körperlicher Verfassung nach Hause oder in die Rehabilitationsklinik entlassen werden.

Anatomie

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen. Sie befindet sich zwischen der linken Herzkammer und der Hauptschlagader (Aorta) und wirkt als Auslassventil, lässt also das Blut nur in Richtung Aorta fließen. Wie die Pulmonalklappe ist auch die Aor-

Die anterolaterale Minithorakotomie rechts

Der videoassistierte, minimalinvasive Aortenklappenersatz über eine anterolaterale Minithorakotomie rechts, ist ein neues Verfahren zur chirurgischen Behandlung von Aortenklappenerkrankungen. Mit dieser Technik kann die Aortenklappe unabhängig von eventuell vorliegenden Begleiterkrankungen sowie von Alter und Geschlecht der Patienten über einen minimalinvasiven Zugang an der Brustwand und ohne Eröffnung des Brustbeines ersetzt werden. Die Herzchirurgie im Herzzentrum Siegburg nimmt diesbezüglich eine führende Stellung ein – in Deutschland ist es eines von nur wenigen Zentren, die dieses innovative und patientengerechte Verfahren anbieten. Dank unserer Expertise, modernster medizinischer Ausstattung und der

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen. Sie befindet sich zwischen der linken Herzkammer und der Hauptschlagader (Aorta).



Prof. Dr. med.
Farhad Bakhtiary

tenklappe eine Taschenklappe, bestehend aus drei halbmondförmigen Segeln, die je nach Lage als hinteres, rechtes und linkes Segel bezeichnet werden. Die Klappensegel sind aus Bindegewebe aufgebaut, das von Endokard (Herzinnenwand) überzogen ist. Die flachen Taschensegel der Klappe füllen sich mit Blut, das sich bei dem sofort einsetzenden Rückstrom in ihnen fängt und so die Ränder der Taschen dicht aneinanderlegt und damit schließt. Im Stromschatten der Klappen entstehen Wirbel, welche die Taschen ins Gefäßinnere ausbuchten. Bei hoher Strömungsgeschwindigkeit liegen die Ränder der Taschen näher beieinander, sodass der Klappenschluss am Ende der Systole schneller erfolgt.

Erkrankungen der Aortenklappe

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Erkrankung der Aortenklappe. In den meisten Fällen bildet sich eine solche erst im Laufe des Lebens aus, seltener ist sie angeboren. Degenerative Veränderungen infolge einer Arteriosklerose sind als die bekannteste Ursache der Aortenklappenstenose zu nennen. Durch Kalkablagerungen wird die Beweglichkeit der Klappensegel stark beeinträchtigt und die Klappenöffnungsfläche erheblich reduziert. Damit das Blut aus der linken Herzkammer dennoch in die Hauptschlagader (Aorta) ausgeworfen werden kann, muss die linke Herzkammer eine enorme Kontraktionskraft aufbringen, was sich nur im Rahmen eines zeitlich limitierten Kompensationsmechanismus im Sinne einer Muskelfaserzunahme mit daraus resultierender Verdickung der linken Kammerwand (konzentrische Hypertrophie) bewerkstelligen lässt. Schreitet die Erkrankung infolge des Ausbleibens einer chirurgischen Therapie mittels Aortenklappenersatz weiter fort, reicht der kardiale Kompensationsmechanismus aufgrund der irreversiblen strukturellen Veränderung des Herzens (Gefügedilatation mit exzentrischer Hypertrophie) im Intervall nicht mehr aus und die betroffenen Patienten zeigen Symptome wie pektanginöse Beschwerden, Atemnot, Synkopen und lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. Daher ist eine Unterbindung dieser Komplikationskaskade der Erkrankung durch eine frühzeitige Evaluation der Operationsindikation im Rahmen engmaschiger Screening-Untersuchungen prognostisch essenziell.

Eine Insuffizienz der Aortenklappe tritt im Vergleich zur Aortenklappenstenose weniger häufig auf. Verursacht wird sie meist durch eine angeborene bicuspidale Aortenklappe oder einen entzündlichen Prozess an der Klappe. Die Klappe verliert dabei die Fähigkeit, sich zu schließen, sodass während der Diastole das Blut aus der Aorta in die linke Herzkammer zurückströmt. Dies führt zu einer chronischen Volumenbelastung des Ventrikels, der sich mehr und mehr ausweitet, was letzten Endes in eine Linksherzinsuffizienz mündet. Die Diagnostik erfolgt mittels einer Ultraschalluntersuchung des Herzens.

Therapie und operative Technik

Durch die neue Technik (minimalinvasiver Aortenklappenersatz mittels anterolateraler rechtsseitiger Minithorakotomie) können sowohl Aortenklappenstenosen als auch Aortenklappeninsuffizienzen behandelt werden. Um den Eingriff überhaupt vornehmen zu können, benötigt man eine Herz-Lungen-Maschine, eine 3D-Kamera und langes mikrochirurgisches Operationswerkzeug.

Die erkrankte Aortenklappe kann sowohl durch mechanische als auch durch biologische Klappen ersetzt werden. Derzeit handelt es sich bei 88% der Prothesen um biologische und bei 12% um mechanische Varianten. Biologische Klappen haben den Vorteil, dass eine dauerhafte orale Antikoagulation mit starken Blutverdünnungsmitteln (wie Marcumar) unterbleiben kann, während eine solche bei mechanischen Klappen lebenslang indiziert ist, um thromboembolischen Ereignissen entgegenzuwirken. Auch bei Patientinnen mit Kinderwunsch ist biologischen Klappen der Vorzug zu geben. Sollte es im Laufe der Jahre wiederum zu degenerativen Veränderungen an implantierten biologischen Klappen kommen, lässt sich selbst bei schwer kranken multimorbiden Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko ein Aortenklappenersatz mittels des interventionellen Verfahrens vornehmen. Bei einem mechanischen Aortenklappenersatz besteht diese Möglichkeit aufgrund der limitierten Technik nicht. Die biologischen Klappenprothesen weisen eine begrenzte Haltbarkeit von etwa 15 Jahren auf. Individuell kann diese Zeitspanne jedoch erheblich variieren und dabei durchaus kürzer ausfallen.

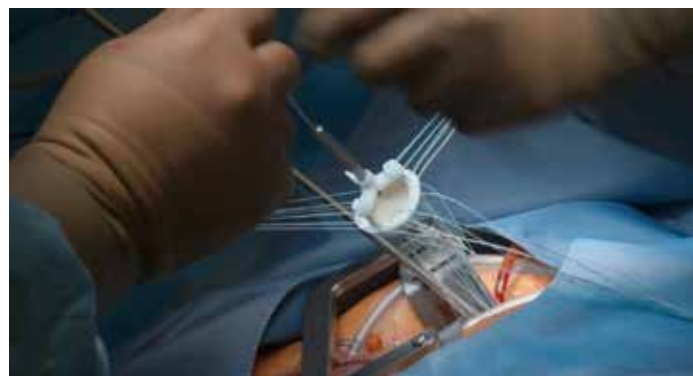
Operationsverlauf

Die Operationsschritte sehen beim Ersatz der Aortenklappe wie folgt aus: Nach Lagerung des Patienten auf dem Operationstisch, sterilem Abwaschen und Abdecken wird für den Anschluss der Herz-Lungen-Maschine in der Regel eine Hautinzision von circa 1,5 cm über der rechten Leiste vorgenommen, Heparin verabreicht sowie die Herz-Lungen-Maschine direkt über die Leistengefäße (Arteria femoralis und Vena femoralis) angeschlossen. Der operative Zugang erfolgt über eine 3 bis 5 cm lange anterolaterale Hautinzision rechts am Thorax in Höhe des dritten Rippenzwischenraumes. Danach wird der dritte Intercostalraum eröffnet und ein Weichteilspreizer eingebracht. Der Herzbeutel wird seitlich oberhalb



Linke Seite: Eine gesunde, intakte Aortenklappe. Rechte Seite: Eine erkrankte, schwer verkalkte Aortenklappe (Aortenklappenstenose).

Implantation der INSPIRIS RESILIA Herzklappe über einen minimalinvasiven Zugang





Die Edwards INSPIRIS RESILIA Herzklappe verfügt über zwei Besonderheiten, welche sie für den Einsatz speziell bei jüngeren Patienten interessant macht.

1. Das Gerüst der Herzklappe hat eine Sollbruchstelle, welche im Falle einer späteren minimalinvasiven Valve-in-Valve-Verfahren für eine leichtere Implantation einer TAVI-Klappe genutzt werden kann.
2. Die Klappensegel bestehen aus einem neuartig behandelten biologischen Material. Die Daten dazu zeigen im Vergleich zu dem bislang bei Bioklappen verwendeten Rinderperikard eine deutliche Verlangsamung bzw. Aufhebung des Degenerations-effektes.

des Nervus phrenicus eröffnet und die Aorta ascendens dargestellt. Anschließend kommt es zum Einbringen der 3D-Kamera in den zweiten Rippenzwischenraum, zum Trennen der Aorta von der Arteria pulmonalis, zum Einbringen einer speziellen Aortenklammer über eine Stichinzision in den zweiten Rippenzwischenraum rechts, zum Querklemmen der Aorta und zur Gabe einer Kardioplegielösung nach Bretschneider in die Aorta ascendens. Die Aorta wird oberhalb der Aortenklappe eröffnet und die erkrankte Klappe vollständig entfernt. Nach exakter Vermessung des Aortenannulus wird die Klappenprothese mit Einzelnähten implantiert. Die Ostien der Herzkranzgefäße werden sorgfältig kontrolliert und die Aorta wird doppelreihig verschlossen. Nach vollständiger Herzentlüftung und echokardiographischer Kontrolle wird die Aortenklammer gelöst. Eine temporäre Schrittmacherelektrode wird auf den rechten Ventrikel aufgenäht. Sobald sich die Herzmuskulatur erholt hat, wird die Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine langsam reduziert und schließlich gänzlich gestoppt.

Kommentar

Während in der Vergangenheit die komplette Eröffnung des Brustbeines (mediane Sternotomie) als Standard und sicherer Zugang für alle herzchirurgischen Operationen einschließlich der Aortenklappen-chirurgie galt, ist man in den letzten Jahren zunehmend darauf bedacht, den peri- und postoperativen Outcome der Patienten zu verbessern, indem man eine Reihe von Innovationen sowohl in Bezug auf den operativen Zugangsweg als auch auf die operativen Methoden, auf das Material und die technische Ausstattung eingebracht hat. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Entwicklung der videoassistierten, minimalinvasiven Aortenklappen-chirurgie über eine anterolaterale rechtsseitige Minithorakotomie, die eine Eröffnung des Brustbeines nicht mehr erforderlich macht. Mit der genannten Methode lassen sich die postoperativen Komplikationen deutlich reduzieren, die Genesung der Patienten schreitet schneller voran und die Dauer der Therapie kann verkürzt werden. Diese einzigartige Technik bildet zusammen mit der Entwicklung der neusten Generation an Aortenklappenprothesen die Grundlage einer modernen und innovativen Herzchirurgie. Zum ersten Mal wurde der Ersatz der Aortenklappe über eine Minithorakotomie rechts im Jahr 1993 beschrieben, seither befindet sich diese Methode unaufhaltsam auf dem Vormarsch, da sie von Herzchirurgen auf der ganzen Welt angewendet und beständig adaptiert wird.

Zwischenzeitlich haben sich verschiedene minimalinvasive Zugänge als praktikabel erwiesen. Diese reichen von einer Teileröffnung des oberen Abschnitts des Brustbeines (partielle obere Sternotomie) über die Eröffnung der Brustwand neben dem Brustbein (parasternaler Zugang) bis zum kathetergestützten Aortenklappenersatz bei multimorbiden Hochrisikopatienten. Aufgrund der vielen Vorteile,

die der videoassistierte, minimalinvasive Aortenklappenersatz über eine anterolaterale Minithorakotomie rechts (Durchführung des Eingriffes ohne Eröffnung des Brustbeines über einen kleinen, circa 3 bis 5 cm langen Hautschnitt an der rechten Seite der Brustwand durch die Weichteile der Rippenzwischenräume) mit sich bringt, ist dieser Technik jedoch der Vorzug sowohl vor den oben genannten Verfahrensweisen als auch vor dem konventionellen Aortenklappenersatz zu geben. Die Anwendung bedingt eine signifikante Reduzierung des Operationsstraumas, der peri- und postoperativen Blutungen, der postoperativen Schmerzen, der Brustbeininstabilität sowie der Beeinträchtigung der Atemmechanik, sodass die Patienten eher von der Intensivstation auf die Normalstation verlegt und danach nach Hause oder in die Anschlussheilbehandlung entlassen werden können. Auch das kosmetische Ergebnis erweist sich als in höchstem Maße zufriedenstellend.

Anders als beim kathetergestützten Aortenklappenersatz ist es mit der neuen Technik zudem möglich, unter chirurgischer Sichtkontrolle die verkalkte Aortenklappe vollständig zu entfernen und den Anulus zu entkalken.

Was diese Methode zusätzlich auszeichnet, ist, dass sie sich in Kombination mit der neuen Generation der biologischen Klappe INSPIRIS RESILIA der Firma EDWARDS geradezu für den exemplarischen Einsatz bei jüngeren Patienten mit erworbenen Aortenklappenerkrankungen, angeborenen Herzfehlern und erneuten Degenerationen im Zustand nach biologischem Aortenklappenprothesenersatz anbietet. Das genannte Patientenkollektiv profitiert durch das Zusammenwirken einer operativen Technik mit minimalinvasivem Zugang und eines besonders haltbaren Prothesenmaterials.

Im Herzzentrum Siegburg wurden im letzten Jahr 99% der Aortenklappenerkrankungen unabhängig von der Pathologie, dem Alter und dem Geschlecht sowie den Begleiterkrankungen über eine videoassistierte Minithorakotomie rechts durchgeführt. Die postoperativen Ergebnisse waren exzellent, denn es traten keine signifikanten Komplikationen auf, die Zufriedenheitsrate der Patienten war sehr hoch und sie konnten regulär ohne Schmerzen und in bester physischer Verfassung das Krankenhaus verlassen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Aortenklappenersatz über eine Minithorakotomie rechts im Vergleich zur kompletten Brustbeindurchtrennung (mediane Sternotomie) und zur partiellen oberen Sternotomie wesentlich überzeugendere Ergebnisse in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Patientenzufriedenheit erbrachte. Durch die Erhaltung der Integrität der knöchernen Brustwand war eine frühere Belastbarkeit der Patienten gegeben, wovon vor allem ältere Personen profitierten. Darüber hinaus stellt diese Technik in Kombination mit der neuen Generation von biologischen Prothesen eine hervorragende Therapieform für jüngere Patienten dar.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary
Chefarzt der Klinik für Herzchirurgie
und Thoraxchirurgie
Helios Klinikum Siegburg
Ringstraße 49
53721 Siegburg
Telefon: (02241) 18-2931
www.helios-gesundheit.de

■ Edwards Lifesciences GmbH
Edisonstraße 6
85716 Unterschleißheim
Telefon: +49 89 954 75 0
info_deutschland@edwards.com
www.edwards.com/de
http://www.neueherzklappe.de

Informationsbroschüre



Gründungssymposium und erste Jahrestagung der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien



26. bis 27. Oktober 2018 in Halle

Die Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefA) ist ein gemeinnütziger Verein, 2017 gegründet, zusammengesetzt aus Experten von 10 verschiedenen Fachdisziplinen, die sich der Diagnostik und ganzheitlichen Behandlung von Gefäßanomalien widmen. 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 paramedizinische Fachrichtungen zugänglich gemacht, verbreitet und aktualisiert. Die Gründung der DiGGefA wurde unterstützt durch die Initiative von Herrn Werner Siebert, der sich als Betroffener mit einer Gefäßanomalie bereit erklärte, als Initialsponsor aufzutreten.

Die DiGGefA vertritt die deutschsprachigen medizinischen Fachdisziplinen. 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. Ein wesentliches Anliegen 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.

Anlässlich der Gründung des Interdisziplinären Zentrums für Gefäßanomalien am Universitätsklinikum Halle im Juni 2017 sollen aktuelle Erkenntnisse in Kooperation mit der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien diskutiert und thematisiert werden. (Programm für den 26. und 27. Oktober siehe Seite 28/29.)

Die Leitung der Veranstaltung obliegt Herrn Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth, Gründer und erster Vorsitzender der Gesellschaft.

Grundlagen

Gefäßanomalien sind angeborene Gefäßfehlbildungen und zählen zu den „Seltene Erkrankungen“, die in jedem Alter auftreten können. Sie betreffen sowohl Säuglinge als auch Erwachsene. Auch gegenwärtig ist die genaue Anzahl betroffener Patienten national und international nicht bekannt; es existieren nur Schätzungen.

Die Erkrankung manifestiert sich sehr facettenreich, denn neben der Gefäßfehlbildung liegen meistens noch eine Vielzahl von Begleitsymptomen vor. Dies macht Gefäßanomalien zu einer diagnostischen und therapeutischen Herausforderung. In Deutschland gibt es bisher nur sehr wenige Zentren, die die Fachkompetenz haben, Patienten mit Gefäßanomalien ganzheitlich zu beraten und zu therapieren. Ein ho-

hes Maß an Fachkompetenz und interdisziplinärer klinischer Vernetzung ist notwendig, um der Behandlung dieser „Seltene Erkrankung“ gerecht zu werden.

Vorstand „Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.“



Prof. Dr. Dr. med.
Walter Wohlgemuth



Prof. Dr. med.
Maliha Sadick



Dr. med. Lutz Meyer

Klinisches Spektrum und Behandlung von Gefäßanomalien

Mulliken und Glowacki legten mit ihrer Publikation von 1982 den Grundstein für die Einteilung von Gefäßanomalien, die in Gefäßtumoren und Gefäßmalformationen unterteilt werden. Die Klassifikation wurde zwischenzeitlich von der ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) mehrfach überarbeitet und ergänzt.

Hauptvertreter der Gefäßtumoren sind die Hämangiome, auch bekannt als Blutschwämmchen. Sie treten vor allem bei Kindern auf und bedürfen in der Mehrheit der Betroffenen keine Behandlung, da sie eine hohe spontane Rückbildungsrate aufweisen. Gefäßmalformationen setzen sich aus venösen, lymphatischen, kapillären, arterio-venösen oder kombinierten Malformationen zusammen.

Freitag, den 26. Oktober 2018

Masterclass Gefäßanomalien

Eintägiges Intensivseminar.
Vermittlung von klinisch relevanten Informationen zu Gefäßanomalien in komprimierter Form.

• 09.00 Uhr Grundlagen

Vorsitz: Wildgruber M., Müller-Wille R.

09.00 Uhr Klassifikation von Gefäßanomalien
Wohlgemuth W.

10.00 Uhr Grundlagen zu Diagnostik und Therapie

Müller-Wille R.

11.00 Uhr Vaskuläre Tumoren

Wildgruber M.

• 12.00 Uhr bis 12.45 Uhr P A U S E

• 12.45 Uhr AVM und VM

Vorsitz: Uller W., Barbera L.

12.45 Uhr Arteriovenöse Gefäßmalformationen
Uller W.

13.45 Uhr Venöse Gefäßmalformationen
Barbera L.

• 14.45 Uhr bis 15.15 Uhr P A U S E

• 15.15 Uhr LM und HHT / M. Osler

Vorsitz: Meyer L., Geisthoff U.

15.15 Uhr Lymphatische Malformationen
Meyer L.

16.15 Uhr Hereditäre hämorrhagische
Teleangiektasie

Geisthoff U.

17.15 Uhr E N D E

Die symptomatische Behandlung richtet sich nach Ausdehnung, Größe und Lokalisation der Malformation und ihrer Flußdynamik. Schmerztherapie, Kompressionstherapie sowie orthopädische und physikalische Maßnahmen sind wichtige Komponenten einer ganzheitlichen Behandlung. Die Mehrzahl der Gefäßanomalien sind venöse Malformationen, die mit Alkoholschaum oder Alkoholgel sehr erfolgreich minimal-invasiv „verödet“ (sklerosiert) werden können. Wesentlich seltener treten kapilläre Malformationen, die nahezu nie behandelt werden müssen, und lymphatische Malformationen, die mit abgetöteten Bakterien oder Antibiotika sklerosiert werden können, auf. Arterio-venöse Malformationen treten am seltensten auf, sind jedoch wesentlich komplexer als alle anderen Gefäßanomalien und stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Arterio-venöse Malformationen bestehen aus einer Vielzahl von arterio-venösen Kurzschlußverbindungen, in denen Blut mit Hochdruck zirkuliert. Unbehandelt können diese Gefäßanomalien sehr rasant wachsen und lokale Versorgungsstörungen der betroffenen Körperregion verursachen und tatsächlich bis zur lebensbedrohlichen Ruptur führen. Hier sollte bei symptomatischen Patienten zügig eine Therapie eingeleitet werden.

Mit der minimal-invasiven Katheterembolisation lassen sich interventionell radiologisch viele arterio-venöse Malformationen erfolgreich behandeln, sodass chirurgische Eingriffe nur gelegentlich notwendig sind. Bei der Embolisation werden die arterio-venösen Kurzschlußverbindungen (AVM) verklebt, um das Wachstum der Gefäßanomalie aufzuhalten und ihre Verkleinerung bzw. Rückbildung einzuleiten. Für die Embolisation von arterio-venösen Malformationen werden Partikel, Flüssigemboliate wie Alkohol und Onyx® (Covidien/Medtronic Deutschland), das unter Röntgendurchleuchtung gut sichtbar und steuerbar ist, eingesetzt.

Betroffene mit Gefäßanomalien durchlaufen aufgrund des Facettenreichtums der Erkrankung sehr viele Stationen, bevor sie Anschluß an ein Zentrum finden, das auf Diagnose und Therapie von Gefäßanomalien spezialisiert ist. Die Betreuung dieser Patienten muß in spezialisierten Zentren erfolgen, die interdisziplinär vernetzt sind und Fachkompetenz sowie Behandlungserfahrung mit Gefäßanomalien vorweisen können. Dazu ist wissenschaftlicher Austausch dringend erforderlich.

Informationen

Anmeldungen zum Symposium

Veranstaltungsort: Hörsaal 3 und 4

(im Lehrgebäude FG 5/6)

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)

■ Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Walter

Wohlgemuth

Direktor Universitätsklinik und Poliklinik

für Radiologie

Universitätsklinikum Halle

Ernst-Grube-Str. 40

D-06120 Halle (Saale)

Tel: +49 345 – 557 2441

FAX: +49 345 557 2157

radiologie@uk-halle.de

■ Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Geschäftsstelle

Große Ulrichstraße 3

06108 Halle (Saale)

Telefon: 0345 5574264

geschaefsstelle@diggefa.de

Von links nach rechts:

Werner Siebert, Prof. Dr. med. Maliha

Sadick, Prof. Dr. Dr. med. Walter

Wohlgemuth, Dr. med. Lutz Meyer



Samstag, den 27. Oktober 2018

**Gründungssymposium Interdisziplinäres Zentrum für
Gefäßanomalien und erste Jahrestagung der Deutschen
interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien**

• 09.00 Uhr Begrüßung

Dr. Reiner Haselhoff
Ministerpräsident Sachsen-Anhalt
Dr. Simone Heinemann-Meerz
Präsidentin der Landesärztekammer
Sachsen-Anhalt
Prof. Dr. med. Michael Gekle
Dekan der Medizinischen Fakultät
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth
1. Vorsitzender DiGGefa

• 10.00 Uhr Klassifikation und
Diagnostik

Vorsitz: Tinschert S., Wohlgemuth W.

10.00 Uhr Aktuelle Klassifikation von
Gefäßanomalien

Wohlgemuth W.

10.15 Uhr Entstehung des Gefäßsys-
tems Vaskulogenese, Angiogenese und
Fehlbildungen

Dehghani F.

10.30 Uhr Neue genetische Erkennt-
nisse der Grundlagen von Gefäßmal-
formationssyndromen

Tinschert S.

10.45 Uhr Kapilläre Naevi –
Spektrum und Klassifikation

Happle R.

10.55 Uhr 3 Tesla MRT bei Gefäßmal-
formationen

Brill R.

11.05 Uhr Infrarot-Thermographie als
diagnostische Methode

Guntau M.

• 11.20 Uhr bis 11:30 Uhr P A U S E

• 11.30 Uhr Patientensicht

Vorsitz: Sadick M., Meyer L.

11.30 Uhr Leben mit einem anderen
Plan; Hilfe für Patienten und Angehörige

Bundesverband Angeborene

Gefäßfehlbildungen e.V.

11.40 Uhr Leben mit einer Gefäßano-
malie; Erfahrungsbericht

Siebert W.

12.00 Uhr Freizugängliches Wissen im
Internet Compendium Gefäßanomalien

Standke Th.

12.10 Uhr Patientenmanagement –
Einbestellung und Nachsorge

Sandra Naumann

12.20 Uhr Abrechnung, Codierung
und Controlling

Krebs L.

12.30 Uhr Internationales Patienten-
management

Hoffmann A.

• 12.40 Uhr bis 13.00 Uhr Mittagspause

• 13.00 Uhr Konservative Therapie

Vorsitz: Grabitz R., Barbera L.

13.00 Uhr Kompressions- und
Bewegungstherapie

Barbera L.

13.20 Uhr Gerinnungsaspekte bei vas-
kulären Anomalien; lokalisierte intra-
vaskuläre Gerinnung und Kasabach-
Merritt-Phänomen

Spannagl M.

13.40 Uhr Medikamentöse Therapie
bei Gefäßanomalien; mTOR-Inhibito-
ren und neue antiangiogenese Sub-
stanzen

Rössler J.

14.00 Uhr Update infantiles Hämangiom

Ott H.

• 14.20 Uhr Interventionelle Therapie

Vorsitz: Brassel F., Müller-Wille R.

14.20 Uhr Sklerotherapie

Müller-Wille R.

14.40 Uhr Embolisation

Sadick M.

15.00 Uhr Neuroradiologische Therapie
von Gefäßanomalien des ZNS

Brassel F.

• 15.30 Uhr bis 15:50 Uhr P A U S E

• 15.50 Uhr Chirurgische Therapie

Vorsitz: Kaiser M., Kühnel T.

15.50 Uhr Kinderchirurgische Opera-
tionen bei Gefäßmalformationen

Kaiser M.

16.10 Uhr Gesichts- und Halschirurgie
bei vaskulären Anomalien

Kühnel T.

16.30 Uhr Besonderheiten der Weich-
teilchirurgie von Gefäßfehlbildungen

Meyer L.

• 17:00 Uhr Ende der Tagung

Referenten/Vorsitzende

Maria Bäumer

Bundesverband angeborene Gefäßfehlbildungen e.V.,
Mühlheim

PD Dr. med. Letterio Barbera

Klinik für Gefäßchirurgie, Klinikum Bremen Mitte

Prof. Dr. med. Friedhelm Brassel

Klinik für Radiologie und Neuroradiologie,
Sana Kliniken Duisburg

Dr. med. Richard Brill

Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie,

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Prof. Dr. med. Faramaz Dehghani

Institut für Anatomie und Zellbiologie,
Universitätsklinikum Halle (Saale)

Prof. Dr. med. Urban Geisthoff

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum Marburg

Prof. Dr. med. Ralph Grabitz

Universitätsklinik Halle (Saale) und Poliklinik für Pädiatrie II

Dr. med. Moritz Guntau

Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie,
Universitätsklinikum Halle (Saale)

Prof. Dr. med. Rudolf Happle

Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Freiburg

Angelika Hoffmann

Casemanagerin, Zentrum für Vasculäre Malformationen,
Klinikum Eberswalde

Prof. Dr. med. Martin Kaiser

Klinik für Pädiatrische Traumatologie und Kinderchirurgie,
Universitätsklinikum Halle (Saale)

Lena Krebs

Casemanagerin, IZG Universitätsmedizin Mannheim

Prof. Dr. med. Thomas Kühnel

HNO Klinik, Leiter des Bereiches Schädelbasischirurgie und
angrenzende Nasennebenhöhlen,
Universitätsklinikum Regensburg

Dr. med. Lutz Meyer

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,

Zentrum für Vasculäre Malformationen, Klinikum Eberswalde

Prof. Dr. med. Rene Müller-Wille

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum Göttingen

Sabine Naumann

Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie

Universitätsklinikum Halle

PD Dr. med. Hagen Ott

Leitender Arzt Pädiatrische Dermatologie und Allergologie,
Kinderklinik „Auf der Bult“, Hannover

Prof. Dr. med. Jochen Rössler

Universitätsklinik für Kinderheilkunde,
Inselspital Bern/Schweiz, VASCERN Zentrum,
Universitätsklinikum Freiburg i.Br.

Prof. Dr. med. Maliha Sadick

Interdisziplinäres Zentrum für Gefäßanomalien,
Universitätsklinikum Mannheim

Werner Siebert

DiGGefa, Kassel

Prof. Dr. med. Michael Spannagl

Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und
Haemostaseologie, Klinikum der Universität München

Thomas Standke

DiGGefa, Bad Tölz

Prof. Dr. med. Sigrid Tinschert

Department für Medizinische Genetik,
Universitätsklinikum Innsbruck

PD Dr. med. Wibke Uller

Institut für Röntgendiagnostik,
Universitätsklinikum Regensburg

Prof. Dr. med. Moritz Wildgruber

Institut für Klinische Radiologie,
Universitätsklinikum Münster

Prof. Dr. Dr. med. Wohlgemuth Walter

Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie,
Universitätsklinikum Halle (Saale)

COPD – die unbekannte Volkskrankheit



Die chronische Lungenerkrankung beginnt schleichend und es dauert Jahre, bis Betroffene Beschwerden entwickeln. COPD (engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease) wird als Sammelbegriff für die chronisch obstruktive Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem verwendet. Bei der Behandlung gilt es, die Erkrankung in stabile Bahnen zu lenken. Dafür stehen heute neue, wirksame Medikamente zur Verfügung.

Mit der Atemluft gelangen neben lebenswichtigem Sauerstoff auch Schadstoffe in die Lunge. Körper-eigene Schutzmechanismen wie Flimmerhärchen oder Bronchialsekret schützen bzw. reinigen die Atemwege. Ist die Lunge jedoch über Jahre hinweg einer ständigen Schadstoffbelastung ausgesetzt, so führt dies längerfristig zur Schädigung des Organs. Zigarettenrauch ist der bekannteste Auslöser von Erkrankungen der Lunge; an erster Stelle steht mit weitem Abstand die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, abgekürzt COPD. Bei dieser Krankheit kommt es durch Entzündungsvorgänge zu einer dauerhaften Verengung der Atemwege (Obstruktion). Gewebe wird zerstört (Lungenemphysem) und es wird vermehrt zäher Schleim gebildet (Dyskrinie). Diese Mechanismen führen dazu, dass Betroffene zunächst über vermehrten Husten und Auswurf berichten, mit der Zeit kommt Luftnot hinzu. Tritt die Kurzatmigkeit zunächst nur bei starker körperlicher Anstrengung auf, so fällt mit zunehmender Krankheitsschwere das Treppensteigen und schließlich auch das Gehen auf ebener Strecke schwer.

Der schleichende Verlauf der Erkrankung führt dazu, dass Menschen, die an COPD erkrankt sind, oft erst spät ärztlichen Rat einholen. Umgekehrt gilt es für Ärzte, die frühen Symptome (Husten) bei Rauchern zu beachten und eine potentielle COPD frühzeitig zu bedenken.

Ziele der Therapie bei COPD

Die Behandlung der COPD verfolgt im Wesentlichen zwei Ziele: Die Verbesserung der Symptomatik und eine Reduktion von Risiken. Gemessen wird der Therapieerfolg unter anderem an der Lungenfunktion, die anzeigt, ob genügend Luft ein- und ausgeatmet werden kann. Die Lungenfunktionsprüfung ist eine einfache, schmerzfreie Untersuchung, die in wenigen Minuten beim Lungenfacharzt und auch in Hausarztpraxen durchgeführt werden kann.

Für die Betroffenen spürbar soll durch die Therapie eine Verringerung der Luftnot und des Hustens sowie eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit erreicht werden. Auch die Steigerung der

körperlichen Aktivität ist ein wichtiges Therapieziel. Gelingt es, positive Veränderungen in den Bereichen des täglichen Lebens, die von der COPD beeinflusst werden, zu bewirken, so spricht man von einer Verbesserung der Lebensqualität. Spezielle Fragebögen dienen dazu, diesen Effekt zu erfassen.

Hinsichtlich der Risiken geht es vor allem um die Vermeidung von Exazerbationen. Mit diesem Wort werden akute Verschlimmerungen bezeichnet, bei denen die Betroffenen unter vermehrter Luftnot, vermehrtem Husten und Auswurf leiden. Leichte Exazerbationen kann der Patient selbst behandeln, mittelschwere erfordern einen Arztbesuch und schwere Exazerbationen einen Klinikaufenthalt. Je seltener eine solche Verschlechterung eintritt, um so günstiger die Prognose.

So wird COPD behandelt

Die Therapie der COPD beginnt mit den sogenannten nicht-medikamentösen Maßnahmen. An erster Stelle steht dabei die Rauchfreiheit, denn sie hat einen sehr positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Körperliche Aktivität wirkt sich ebenfalls günstig auf die COPD aus: Jeder Schritt zählt!

Das moderate körperliche Training ist in den aktuellen Leitlinien als nicht medikamentöse Therapieoption deutlich empfohlen worden.

Für Menschen, die an COPD erkrankt sind, werden außerdem die jährliche Gripeschutzimpfung sowie die Pneumokokkenimpfung empfohlen.

Für die medikamentöse Behandlung der COPD steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung. Diese werden in der Regel inhaliert. Das bedeutet, dass geringste Wirkstoffmengen ausreichen, um den gewünschten Therapieeffekt zu erreichen. Entsprechend gering sind somit die Nebenwirkungen.

Bei der inhalativen Therapie der Erkrankung kommen zwei Arten von Medikamenten zum Einsatz: Bronchialerweiternde und entzündungshemmende Wirkstoffe. Für die Erweiterung der Atemwege werden zwei Wirkmechanismen genutzt, die zur



Dr. med.
Justus de Zeeuw

Entkrampfung der Atemwegsmuskulatur führen, sie werden Anticholinergika und Betaagonisten genannt. Beide wirken auf das autonome Nervensystem. Bei den entzündungshemmenden Wirkstoffen handelt es sich um Kortisonpräparate, die in niedrigster Dosierung in die Atemwege gelangen. Da sie nur an der Stelle wirken, die sie durch die Inhalation erreichen und nur ein sehr geringer Teil die Blutbahn erreicht, werden sie als topische Steroide (topos = griechisch der Ort) bezeichnet. Schon seit einiger Zeit stehen Kombinationspräparate mit zwei Wirkstoffen zur Verfügung. Dabei werden entweder die beiden atemwegserweiternden Substanzgruppen kombiniert oder ein atemwegserweiternder Wirkstoff mit einem topischen Steroid. Seit Ende 2017 sind auch Präparate verfügbar, die alle drei Arten von inhalierbaren Medikamenten in einem einzigen Inhalator vereinen.

Wichtig ist, dass die Behandlung der COPD eine Dauertherapie ist: Die verordneten Medikamente müssen regelmäßig jeden Tag verwendet werden, um den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

Gute und schlechte Tage Exazerbationen

Jeder Betroffene hat gute und schlechte Tage. An guten Tagen gelingt es, im Rahmen der Grenzen, welche die COPD setzt, den Alltag mit relativ guter Qualität zu erleben. An den schlechten Tagen verhält es sich anders: Die COPD setzt immer engere Grenzen, geplante Aktivitäten fallen sehr schwer oder müssen sogar abgesagt werden. Eine solche akute Verschlimmerung der Krankheitssymptome, die zwei oder mehr Tage andauert, wird Exazerbation genannt. Dieser Begriff gewinnt zunehmend an Bedeutung. Es sind die Exazerbationen, die den Krankheitsverlauf der COPD maßgeblich beeinflussen: Patienten, die unter häufigen Exazerbationen leiden, erleben oftmals auch eine dauerhafte Verschlechterung der Beschwerden.

Es ist möglich, den Verlauf einer Exazerbation durch Medikamente wie Kortisontabletten oder Antibiotika abzumildern. Besser ist es allerdings, das Risiko für Exazerbationen und deren Häufigkeit zu reduzieren. Dies geschieht zum einen dadurch, dass zur Behandlung der COPD Medikamente verwendet werden, die das Auftreten von Exazerbationen verhindern sollen. Zum anderen ist für die richtige Therapiestrategie von Bedeutung, dass Exazerbationen auch als solche erkannt werden. Dies ist sowohl für Betroffene als auch für Ärzte ein wichtiger Aspekt. Da Virusinfekte der Atemwege oft der Auslöser für Exazerbation sind, werden diese nicht selten als einfache Atemwegsinfekte oder Erkältungen fehlgedeutet. Die als Grunderkrankung bestehende COPD wird dabei übersehen.

Die richtigen Worte finden

Der Begriff der Exazerbation ist vielen Menschen, die an COPD leiden, nicht geläufig. Um sicherzustellen, dass der behandelnde Arzt erkennt, dass ein

Patient häufig an Exazerbationen leidet, genügt es, diese Phasen in eigenen Worten zu schildern. Wichtig ist dabei, den Zusammenhang mit der COPD herzustellen. So kann z.B. die Formulierung „Ich hatte ein paar schlimme Tage, da war es mit der COPD schlechter“ den Arzt auf die richtige Spur bringen. Auch die Aussage „Ich war diesen Winter oft erkältet, dabei hatte ich dann auch mehr COPD-Symptome“ ist hilfreich. Die Verknüpfung zwischen akuter Verschlechterung der Beschwerden und der bestehenden COPD herzustellen, ist entscheidend.

Behandlung der Exazerbation

Exazerbationen können verschieden schwer verlaufen. Kann der Betroffene sich selbst helfen, handelt es sich um eine leichtgradige Exazerbation. Ist ärztliche Hilfe (z.B. mit einem rezeptpflichtigen Medikament) erforderlich, so spricht man von einer mittelgradigen Exazerbation. Muss die Behandlung im Krankenhaus erfolgen, so besteht eine schwere Exazerbation.

Bei der leichten Exazerbation reicht es oft aus, das sogenannte Bedarfsspray, also den schnellwirksamen, atemwegserweiternden Wirkstoff, häufiger zu verwenden. Für die mittelschwere Exazerbation hat sich ein sogenannter Steroidstoß als Standardtherapie etabliert: Für einen kurzen Zeitraum werden Kortisontabletten verordnet. Die Dauer der Symptomatik wird dadurch wesentlich verkürzt, auch die Lungenfunktion bessert sich zusehends. In manchen Fällen ergeben sich Hinweise auf einen bakteriellen Infekt. Wenn der Auswurf tagsüber (nach dem morgendlichen Abhusten) gelb-grünlich verfärbt ist und eine schwere COPD besteht, kann ein Antibiotikum sinnvoll sein. Dabei ist immer zu bedenken, dass die leichtfertige Verwendung von Antibiotika auch Nachteile haben kann: Die Darmflora wird zerstört und die Entwicklung von resistenten Keimen wird begünstigt. Es gibt Hinweise, dass eine voreilige Behandlung mit Antibiotika zu einer Abwehrschwäche der Lunge führt – ein bakterieller Atemwegsinfekt kann die Folge sein. Muss die Behandlung der Exazerbation im Krankenhaus erfolgen, kommen neben Kortison bestimmte Antibiotika zum Einsatz, dazu Physiotherapie und andere Maßnahmen.

Jede Exazerbation kann sich ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirken. Es ist deshalb eines der wichtigsten Ziele bei der Behandlung der COPD, das Risiko für Exazerbationen zu verringern.

Instabile COPD

Bei vielen Patienten ist die COPD unter der Dauertherapie stabil. Das bedeutet, dass sich die Lungenfunktion nur altersgemäß verändert, keine Exazerbationen auftreten und auch die Symptome gut gelindert werden können. Es kommt allerdings

„Chiesi hat für die Dreifach-Kombination [...] die Zulassung für 31 europäische Länder erhalten. Indiziert ist das Präparat für die Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die nicht adäquat mit einer Kombination aus einem inhalierten Glucocorticoid und einem langwirkenden Beta2-Agonist behandelt werden können.

Das Arzneimittel enthält den langwirksamen beta-2-Agonisten (LABA) Formoterol, den langwirksamen Muscarin-Antagonisten (LAMA) Glykopyrronium und das inhalative Glucocorticoid (ICS) Beclometason.“

(Quelle: www.apotheke-adhoc.de/nachrichten)



„Dosieraerosole geben den Wirkstoff über ein FCKW-freies Treibgas ab. Die Inhalation mit einem Dosieraerosol kann durch die Anwendung einer Inhalationshilfe (Spacer) vereinfacht werden. Dies empfiehlt sich z. B. bei älteren Patienten. Durch die Inhalationshilfe entfällt die Koordination zwischen Auslösen des Sprühstoßes und Einatmen.“

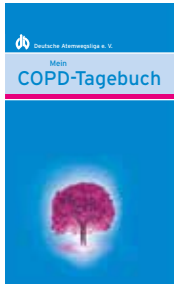
Quelle: www.atemwegsliga.de/dosieraerosol.html

Informationen

■ **Dr. med. Justus de Zeeuw**
 Facharzt für Innere Medizin
 Facharzt für Pneumologie –
 Schlafmedizin
 Rolshover Straße 526
 51105 Köln
 Tel. 0221 811346

■ **Deutscher Allergie- und
 Asthmabund e.V. (DAAB)**
 An der Eickesmühle 15 – 19
 41061 Mönchengladbach 02166 /
 647 88 20 www.daab.de

■ **Deutsche Atemwegsliga e.V.**
 Raiffeisenstr. 38
 33175 Bad Lippspringe 05252 / 93 36
 15 www.atemwegsliga.de



■ **Lungenemphysem-COPD**
 Deutschland c/o Jens Lingemann
 Lindstockstr. 30
 45527 Hattingen 02324 / 99 90 00
 www.lungenemphysem-copd.de

■ **Chiesi GmbH**
 Gasstraße 6
 22761 Hamburg
 Tel.: +49 (0)40 897 24-0
 www.chiesi.de/atemwege



Aktionsplan				
Stabile Lunge (meine Medikamente)		Instabile Lunge (meine Medikamente)		
_____		_____		
_____		_____		
_____		_____		
Stufenplan für Langzeittherapie der COPD				Das sind die allgemeinen Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, welche Medikamente Sie nehmen sollen.
Schweregrad	I: leicht	II: mittel	III: schwer	IV: sehr schwer
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ / VC < 70 % • FEV₁ ≥ 80 % • mit / ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ / VC < 70 % • SO % ≤ FEV₁ < 80 % • mit / ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ / VC < 70 % • 30 % < FEV₁ < 50 % • mit / ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ / VC < 70 % • FEV₁ ≤ 30 % oder • FEV₁ < 50 % und • chronisch respiratorische Insuffizienz, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz
Vermeidung von Risikofaktoren, Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung. Zusätzlich bei Bedarf kurzwirksamer Bronchodilatator.				
Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren, Rehabilitation.				
Zusätzlich inhalative Glukokortikoide und / oder Roflumilast bei wiederkehrenden Exazerbationen.				
Zusätzlich Langzeit-sauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist.				

auch vor, dass der Verlauf der Erkrankung instabil ist. Verschlimmern sich unter der Dauertherapie nach und nach die Symptome oder kommt es unter der Dauertherapie immer wieder zu Exazerbationen, so besteht Handlungsbedarf. Denn es drohen ein irreversibler Verlust an Lungenfunktion, eine dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität und ein immer häufigeres Auftreten von Exazerbationen.

Es gibt verschiedene Ursachen für einen instabilen Verlauf der COPD. Diese gilt es zu erkennen, um das richtige therapeutische Vorgehen zu wählen, mit dem Ziel, die Erkrankung in stabile Bahnen zu lenken.

Da es sich bei der Behandlung der COPD in der Regel um eine inhalative Therapie handelt, wird das Augenmerk zunächst darauf gerichtet. Die richtige Inhalationstechnik kann sich bei verschiedenen Inhalatoren deutlich unterscheiden. So ist beispielsweise bei Trockenpulverinhalatoren ein starker Sog erforderlich, Dosieraerosole sollen hingegen möglichst langsam und sanft inhaliert werden. Muss der Inhalator vor der Inhalation geschüttelt werden? Reicht der aufgebrauchte Sog aus, um das Pulver freizusetzen? Ist die Einatmungsdauer genügend lang? Insbesondere, wenn mehrere unterschiedliche Inhalatoren zum Einsatz kommen, ist es notwendig, sich der für jedes Gerät optimalen Inhalationstechnik zu vergewissern. Anschließend gilt es für den Arzt zu entscheiden: Konnte durch Schulung und Training eine gute Inhalationstechnik sichergestellt werden? Oder ist der Wechsel auf ein anderes, für den jeweiligen Patienten besser geeignetes Inhalationsgerät erforderlich? Möglicherweise hilft es auch, die Inhalation durch die Verwendung von Kombinationspräparaten zu vereinfachen: So reicht dann statt zwei oder drei Geräten ein einziger Inhalator aus, um alle Medikamente gleichzeitig einzuzatmen.

Ein weiterer Grund für einen instabilen Verlauf kann eine zu geringe Dauertherapie sein. Je nach Ausprägung der Symptomatik, Schweregrad der Erkrankung und Häufigkeit von Exazerbationen wer-

den ein, zwei oder drei Wirkstoffe zur Therapie empfohlen. Es kann jedoch sein, dass bei einer bisher mit einem einzigen oder zwei Wirkstoffen erfolgten Behandlung die Hinzunahme einer zweiten oder dritten Substanz erforderlich ist, um die COPD in stabile Bahnen zu lenken. Um hier zur richtigen Entscheidung zu kommen, ist es notwendig, dass zwischen zwei Arztkontakten stattgehabte Exazerbationen und Beschwerdeverschlimmerung berichtet werden. Die Erfassung der Symptome und aller Exazerbationen stellt die Grundlage für die ärztliche Entscheidung dar, eine Therapie zu ergänzen. Wer häufiger (zweimal oder öfter im Jahr) Phasen mit vermehrten Beschwerden erlebt, ist gut beraten, seinen Arzt darüber zu informieren. Der Arzt erhält damit eine wichtige Information für die Auswahl der geeigneten Medikamente.

In manchen Fällen erklärt ein gleichzeitig mit der COPD bestehendes Asthma bronchiale den instabilen Verlauf der Erkrankung. Während die COPD üblicherweise auf Rauchen und Umweltschadstoffe zurückgeführt werden kann, liegt die Ursache eines Asthma bronchiales meist in einer allergischen Grunderkrankung bzw. Reaktion. So erklärt sich auch eine saisonale Verschlimmerung der Symptome beispielsweise während des Pollenfluges. Nächtlicher Husten kann ebenfalls hinweisend auf ein gleichzeitig bestehendes Asthma sein. Wichtig ist, dass Menschen, die an COPD leiden, ihrem Arzt von den wechselnden Beschwerden, möglicherweise bekannten Allergien oder Unverträglichkeiten (beispielsweise gegen Aspirin, Paracetamol, Diclofenac oder Ibuprofen) und nächtlicher Hustensymptomatik berichten. Nur so kann diagnostisch abgeklärt werden, ob neben der COPD gleichzeitig ein Asthma bronchiale vorliegt und die Therapie entsprechend angepasst werden muss.

Wir verfügen heute über eine große Auswahl an Maßnahmen und Medikamenten für die Behandlung der COPD. Deshalb muss ein instabiler Verlauf der Erkrankung unbedingt erkannt werden, um diese Möglichkeiten nutzen und die COPD in stabile Bahnen lenken zu können.

Angeborene Schilddrüsenerkrankungen

Eine normale Schilddrüsenfunktion ist für den gesamten Organismus von besonderer Bedeutung, da fast alle Körperzellen die wichtigen Schilddrüsenhormon-Rezeptoren (TR- α und TR- β) exprimieren und abhängig reguliert werden. Essentiell ist die normale Schilddrüsenfunktion für die Entwicklung des zentralen Nervensystems sowie für alle biologischen Reifungsvorgänge wie die Skelettereifung, die Dentition, das Größenwachstum und die Pubertätsentwicklung. Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter bedürfen daher einer ausgesprochen hohen Aufmerksamkeit.

Schilddrüsenerkrankungen lassen sich in angeborene (konnatale) und erworbene Erkrankungen unterteilen. In diesem ersten Artikel fassen wir wesentliche konnatale Schilddrüsenfunktionsstörungen des Kindes- und Jugendalters mit ihren Besonderheiten zusammen; ein besonderes Augenmerk soll dabei auf der konnatalen primären Hypothyreose als Zielerkrankung des „Neugeborenen-Screenings“ liegen. Denn dessen frühe Diagnose mit adäquat frühzeitig begonnener Therapie ist essentiell, um irreversible Schäden in der Entwicklung des zentralen Nervensystems zu verhindern.

Ontogenese und Physiologie

Die Schilddrüse entwickelt sich aus dem Epithel des zweiten Kiemenbogens. Sie steht zu Beginn der Entwicklung am Zungengrund über den Ductus thyreoglossus noch mit dem Mundboden in Verbindung und nimmt nach Deszensus ihre endgültige Position kaudal und ventral des Schildknorpels unter dem Kehlkopf vor der Trachea ein. Die reife Regulation der Schilddrüsenhormon-Produktion unterliegt einem hypothalamisch-hypophysären-thyreoidalen Regelkreis.

Die thyreoidale Schilddrüsenhormonbiosynthese der fetalen Schilddrüse ist bis zur 18.-20. Schwangerschaftswoche unreif. Danach steigt die TSH-Konzentration im fetalen Serum als Ausdruck der Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-SD Achse langsam an, in der Folge steigen auch die T4-Serumkonzentrationen (Abb. 1). Die T3-Serumkonzentrationen dagegen bleiben durch die hohe Aktivität der Typ-III-Dejodasen in der Plazenta niedrig, die des stoffwechsellinaktiven reverse T3 (rT3) bleiben dagegen hoch (Abb. 2). Im Rahmen der Kälteadaptation steigt das TSH postnatal bis zu 70 mU/l im Serum an und bleibt in den ersten Lebenstagen noch deutlich erhöht. Die nachfolgend steigenden Serumkonzentrationen von T3 und T4 führen durch die inhibitorische Rückkopplung des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises zu einem TSH-Abfall. Diese perinatalen Besonderheiten der Schilddrüsen-Physiologie müssen unbedingt in der Begutachtung der Schild-

drüsenfunktionen von Früh- und Neugeborenen berücksichtigt werden. Dabei gilt es, Assay-spezifische Referenzwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht in der Beurteilung der Schilddrüsenhormone im Serum zu beachten.

Konnatale primäre Hypothyreose

Einleitung

Die konnatale primäre Hypothyreose tritt mit einer Prävalenz von 1:3000 - 1:4000 Neugeborenen auf und ist damit die häufigste Erkrankung, die im Neugeborenen-Screening erfasst wird. Sie tritt gehäuft bei Mädchen auf, kann familiär vorkommen und ist zumeist sporadisch. Die häufigste Ursache ist eine Entwicklungsstörung der Schilddrüse (80-90% Dysgenese: Ektopie, Athyreose, Hypoplasie), deutlich seltener liegt eine Störung der thyreoidalen Hormonsynthese vor (10-20% Dyshormogenese: Pendrin, Natrium-Jodid Symporter, Thyroxinperoxidase (TPO), Thyreoglobulin (Tg), Dualoxidase, Iodothyrosin Deiodinase). Die bisher genetisch geklärten Formen der Dysgenesen und Dyshormogenesen sind Abbildung 3 zu entnehmen.

Symptomatik

Das Vollbild des Kretinismus, das sich bei einer unbehandelten konnatalen Hypothyreose im Verlauf der ersten Lebensmonate und -jahre entwickelt, ist seit Einführung des Neugeborenen-Screenings in den 1970er Jahren in Deutschland nicht mehr aufgetreten.

Die konnatale primäre Hypothyreose ist in den ersten Lebenstagen oligosymptomatisch. Die klassischen Symptome wie Ikterus prolongatus, musku-

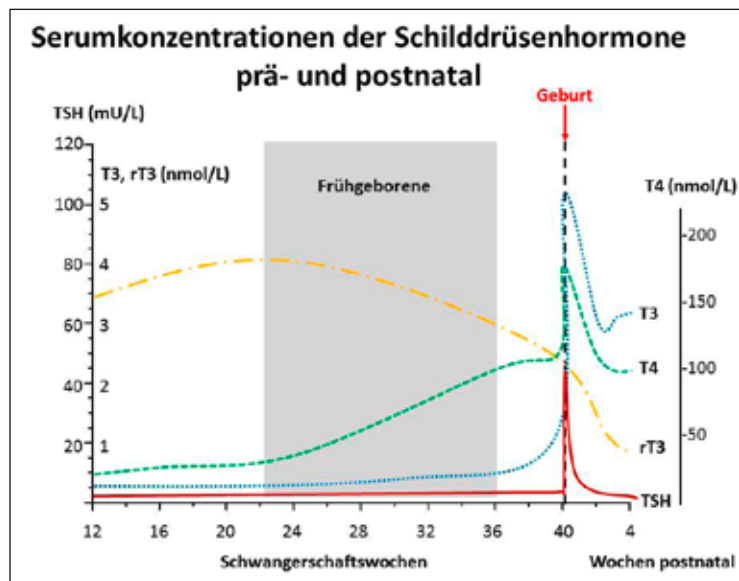


Abb. 1: Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone prä- und postnatal



Dr. med. Thomas Breil



Prof. Dr. med.
Markus Bettendorf

läre Hypotonie, Trinkschwäche, Nabelhernie, Makroglossie und Myxödem treten im Laufe der ersten Lebenswochen auf. Eine manifeste unbehandelte primäre Hypothyreose führt zu einer Verzögerung aller biologischen Reifungsvorgänge mit irreversibler Myelinisierungsstörung des zentralen Nervensystems im ersten Lebensjahr. Ferner kommt es zu einer verzögerten Dentition und Skelettreifung mit erheblicher Wachstumsstörung.

Diagnostik

1. Neugeborenen-Screening

Zur Detektion einer konnatalen primären Hypothyreose wird das TSH in einer Trockenblutprobe im Neugeborenen-Screening am 3. Lebenstag gemessen.

Positiver Befund: Ein erhöhtes TSH im Neugeborenen-Screening erhebt den Verdacht auf eine konnatale primäre Hypothyreose, die jedoch noch durch eine Bestimmung der Schilddrüsenfunktion im Serum bestätigt werden muss (Konfirmationsdiagnostik). Der positive Befund im Neugeborenen-Screening wird der Geburtsklinik bzw. dem behandelnden Arzt oder der Hebamme durch das Screening-Labor mitgeteilt mit der dringenden Empfehlung zur direkten Vorstellung in einem Zentrum für pädiatrische Endokrinologie. Dort erfolgt dann die Konfirmationsdiagnostik.

Ein falsch positiver Befund kann vorliegen, falls die Blutprobe innerhalb der ersten 48 Lebensstunden entnommen wurde. Ebenso ist durch Jodkontamination eine transiente Hypothyreose möglich.

Negativer Befund: Es gilt zu beachten, dass sekundäre (zentrale) Hypothyreosen im Screening nicht erfasst werden. Darüber hinaus gibt es falsch negative Befunde bei Frühgeborenen und schwer kranken Neugeborenen, insbesondere während einer Dopamin- oder Glukokortikoidtherapie.

2. Konfirmationsdiagnostik

Diese beinhaltet die Messungen von TSH, T4, T3, fT4 im Serum.

3. Weitergehende Diagnostik

Zur Einordnung der Ätiologie sollten Thyreoglobulin und Schilddrüsen-Antikörper (TPO-AK, Tg-AK, inhibierende TRAK) im Serum bestimmt und eine Schilddrüsen-Sonographie durchgeführt werden. Diese Parameter sowie die Schilddrüsenfunktion sollten auch bei der Mutter durchgeführt werden. Ebenso sollte nach einer Jodkontamination (Geburtskanal) und Medikation der Mutter (z.B. Thyreostatika) gefragt werden. Nach Bestätigung der Hypothyreose sollten zum Ausschluss assoziierter Fehlbildungen eine Sonographie des Schädels, des Herzens und der Nieren sowie ein Hörtest durchgeführt werden.

Therapie

Bei einer TSH-Konzentration im Trockenblut des NG-Screenings von >50 mU/l sollte sofort nach Entnahme der Blutproben zur Konfirmationsdiagnostik die Therapie mit L-Thyroxin in einer Anfangsdosis von 50 µg/Tag morgens nüchtern p.o. bei reifen eutrophen Neugeborenen (10-15 µg/kg KG) begonnen werden. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter steht neben Tabletten auch eine Lösung zum Einnehmen als Darreichungsform zur Verfügung, die die sichere Dosierung und Applikation vereinfachen kann.

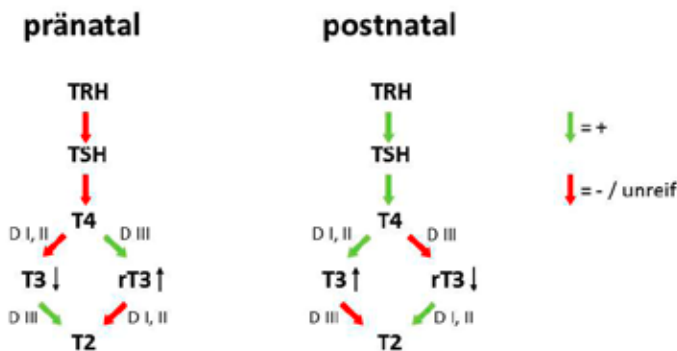
Bei einer TSH-Konzentration von <20-50 mU/l können die Ergebnisse der Konfirmationsuntersuchung zunächst abgewartet werden. Erst wenn sich im Serum hohe TSH-Konzentrationen und erniedrigte Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone nachweisen lassen, ist die Diagnose einer konnatalen primären Hypothyreose eindeutig bestätigt und die Therapie sollte umgehend begonnen werden. Bei alleiniger TSH-Erhöhung und normwertigen T4- bzw. fT4-Konzentrationen spricht man von einer Hyperthyreotropinämie, die nicht notwendigerweise eine zwingende Behandlungsindikation darstellen muss und kurzfristig kontrolliert werden sollte. Sollte sich im Verlauf ein TSH-Anstieg und ein T4-/fT4-Abfall im Serum zeigen, ist die Diagnose gesichert und die Behandlung muss initiiert werden.

Das Ziel der Behandlung ist die schnelle Normalisierung des TSH im Serum, während die peripheren Schilddrüsenhormone im oberen altersentsprechenden Referenzbereich liegen sollen. Die Befundkontrollen erfolgen wöchentlich bis zur TSH-Normalisierung. Danach erfolgen innerhalb der ersten 2 Lebensjahre Untersuchungen in dreimonatigen Abständen, bei einer Dosisänderung jedoch nach 4-6 Wochen, anschließend bis zur Adoleszenz mindestens sechsmonatlich. Die Behandlung sollte unbedingt in einem Zentrum für pädiatrische Endokrinologie durchgeführt werden.

Ein Auslassversuch über 6 Wochen nach dem 2. Geburtstag zur Überprüfung der Diagnose einer primären Hypothyreose muss nur durchgeführt werden, wenn die Diagnose in der Neonatalzeit nicht zweifelsfrei gestellt werden konnte. Zum Ende des 2. Lebensjahres sollte ein erneuter Hörtest erfolgen. Darüber hinaus sollten jeweils am Ende

Abb. 2:
Peripherer Metabolismus der Schilddrüsenhormone prä- und postnatal

Peripherer Metabolismus der Schilddrüsenhormone prä- und postnatal



Dejodierung (II)	Typ I	Typ II	Typ III
Gewebe	Leber, Niere, Schilddrüse, Hypophyse	Gehirn, Hypophyse, Skelettmuskulatur, Schilddrüse	Gehirn, Plazenta, fetales Gewebe, Entzündungsherd
Funktion	Abgabe von T3 ins Plasma	Abgabe von T3 in den Zellkern	Inaktiviert T4 und T3

des 2., 5. und 8. Lebensjahres neurokognitive Entwicklungstests durch Psychologen zur Evaluierung der psychomotorischen Entwicklung durchgeführt werden.

Ferner sollten in Deutschland alle Indexpatienten mit einer konnatalen primären Hypothyreose pseudonymisiert im bundesweiten Register AQUA-PE Hypothyreose als Instrument zur Qualitätssicherung (Arbeitsgruppe für Qualitätssicherung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie) gemeldet werden.

Konnatale sekundäre Hypothyreose

Die angeborene sekundäre Hypothyreose tritt deutlich seltener auf (1:50000). Sie kann mit anatomischen Fehlbildungen der Mittellinie oder der Hypophyse isoliert oder mit weiteren Hormonausschlägen des Hypophysenvorderlappens assoziiert sein (WH-, ACTH-, LH/FSH-, Prolaktin-Mangel). Verschiedene Mutationen in Genen von Transkriptionsfaktoren in Transkriptionsfaktoren der Hypophysenentwicklung (z.B. PIT1, PROP1) sind beschrieben. Diese Erkrankung wird nicht im Neugeborenen-Screening erfasst und ist durch die Laborkonstellation von niedrigen peripheren Schilddrüsenhormonen T3 und T4 und nicht erhöhtem TSH im Serum charakterisiert.

Eine gesicherte konnatale Hypothyreose hat mit lebenslanger konsequenter Therapie eine gute Prognose quoad vitam mit niedriger krankheitsspezifischer Morbidität!

Infolge der Diagnose einer Hypothyreose ist ein schneller Behandlungsbeginn essentiell, um Entwicklungsverzögerungen zu vermeiden. Die Behandlung erfolgt mittels einmal täglicher, oraler Levothyroxin-Gabe morgens nüchtern, wobei die Initialdosis für Neugeborene bei 10–15 µg pro kg Körpergewicht liegt. Dafür stehen Tabletten und eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Insbesondere für Neugeborene und Säuglinge bietet sich die Behandlung mit einer Lösung an, da diese leichter zu schlucken ist und dem Pädiater eine genaue Dosistitration mithilfe einer Dosierspritze ermöglicht.

Konnatale primäre Hyperthyreose

Ebenfalls selten tritt die konnatale Hyperthyreose (1:25000) auf. Folgende Symptome können bereits intrauterin oder post-partum auftreten: Tachykardie, Unruhe, Tremor, Schwitzen, niedriges Geburtsgewicht, Mikrozephalie, Gedeihstörung, Kraniosynostosen, Irritabilität, erhöhte Stuhlfrequenz, Ikterus prolongatus, Hepatosplenomegalie.

Die konnatale Hyperthyreose lässt sich durch eine autoimmune und nicht autoimmune Genese differenzieren:

Genetische Ursachen der konnatalen primären Hypothyreose					
Störung	Gen	Genlocus	Vererbung	Assoziierte Fehlbildung	OMIM
Dysgenese					
Transkriptionsfaktor	TTF1/NKX2.1	14q13.3	AD	Choreoathetose	600635
Transkriptionsfaktor	TTF2/FOXE1	9q22.33	AR	Choanalatresie	602617
Transkriptionsfaktor	PAX8	2q14.1	AD	Nierenhypoplasie	167415
Dyshormonogenese					
Pendrin	SCL26A4/PDS	7q22.3	AR	Innenohr-/Cochlea-Fehlbildung; Schwerhörigkeit, Struma	274600
Natrium-Jodid Symporter	NIS	19p13.11	AR	Struma	601843
Thyreoperoxidase	TPO	2p25.3	AR	Struma	606765
Thyreoglobulin	TG	8q24.22	AR	Struma	188450
Dualoxidase	DUOX2	15q21.1	AR	Struma	606759
Iodotyrosin Deiodinase	DEHAL1	6q25.1	AR	Massive Struma	612025

Abb. 3: Genetische Ursachen der konnatalen primären Hypothyreose

1. Konnatale autoimmune Hyperthyreose

Hierbei kommt es zu einer transplazentaren und Muttermilch-Übertragung von aktivierenden TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) von Müttern mit einem Morbus Basedow, die die Schilddrüse des Feten und Neugeborenen stimulieren (0,2%). Da die TRAK im Serum auch nach einer Thyreidektomie über Jahre persistieren, kann weiterhin eine Hyperthyreose des Neugeborenen von thyreidektomierten Müttern auftreten. Daher sollte bei jedem Neugeborenen einer Mutter mit aktivem oder zurückliegendem Morbus Basedow direkt nach Geburt eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion (TSH, T3, T4, fT4) mit TRAK-Bestimmung erfolgen. Bei Vorliegen einer Hyperthyreose sollte eine Behandlung mit einem systemisch wirksamen β -Blocker z.B. Propranolol (1–2 mg/kg/Tag) oder auch Carbimazol oder Thiamazol (0,5–1 mg/kg/Tag) begonnen werden, welche im späteren Verlauf wieder beendet werden kann, da diese Form der konnatalen Hyperthyreose selbstlimitierend ist.

2. Konnatale nicht autoimmune Hyperthyreose

Noch seltener tritt eine konnatale nicht autoimmune Hyperthyreose auf, die durch eine aktivierende Mutation des TSH-Rezeptors oder der α -Untereinheit des stimulierenden G-Proteins (GSA) gekennzeichnet ist. Diese Erkrankung erfordert in der Regel eine Thyreidektomie.

Die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter sollte aufgrund der dargelegten Besonderheiten durch pädiatrische Endokrinologen durchgeführt und gesteuert werden.

In einem weiteren Artikel in einer der nächsten Ausgaben werden wir uns den Besonderheiten der erworbenen Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter widmen, wie Struma, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Schilddrüsen-Knoten, isolierte TSH-Erhöhungen und erworbene sekundäre Hypothyreose.

Informationen

■ **Dr. med. Thomas Breil**
Facharzt Kinder- und Jugendmedizin, in Zusatzweiterbildung Kinderendokrinologie und Diabetologie
Prof. Dr. med. Markus Bettendorf
Sektionsleiter Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
 Kinderheilkunde I,
 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und Zentrum für angeborene Endokrinopathien im Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg,
 Im Neuenheimer Feld 430
 69120 Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de/
 Zentrum-fuer-Seltene-Erkrankungen



■ **Aristo Pharma GmbH**
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
<http://www.aristo-pharma.de>

■ **Deutsche Gesellschaft Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED)** www.dgked.de

Das Chronische Fatigue Syndrom – eine unterschätzte Erkrankung



Das Chronische Fatigue Syndrom (CFS), auch myalgische Enzephalomyelitis (ME) genannt, ist eine häufige und schwer verlaufende Multisystemerkrankung mit Dysregulation des Immunsystems, des autonomen Nervensystems und des zellulären Energiestoffwechsels.

In Deutschland sind geschätzt 300.000 Menschen betroffen – meist zwischen dem 16. und 40. Lebensjahr. Die Erkrankung wird oftmals fehlinterpretiert. Es besteht nach wie vor ein enormes Informationsdefizit – auch bei Ärzten. Viele betroffene Patienten erhalten lange Zeit keine oder eine falsche Diagnose.

CFS ist eine Erkrankung, die neben der Fatigue mit unterschiedlich ausgeprägten körperlichen und neurokognitiven Symptomen einhergeht (1). Im Englischen wird meist der Begriff myalgische Enzephalopathie (ME) verwendet, inzwischen findet sich auch die Bezeichnung CFS/ME. Bei den Betroffenen kommt es typischerweise nach einem Infekt zu schwerer Erschöpfung. Oftmals fällt auch eine Phase körperlicher oder psychischer Überanstrengung mit dem Krankheitsbeginn zusammen. Neben anhaltenden Infekt-assoziierten Symptomen wie Halsschmerzen, schmerzhaftem Lymphknoten oder subfebrile Temperaturen, treten fast immer auch ausgeprägte Konzentrations- und Gedächtnisprobleme auf. Weitere Symptome sind Gelenk-, Muskel- und Kopfschmerzen. Neben der chronischen Müdigkeit bestehen trotzdem ausgeprägte Schlafstörungen. Typischerweise bewirken Erholungspausen keinerlei Besserung der belastenden Erschöpfung. Charakteristisch für die Erkrankung ist die Belastungsintoleranz, die dadurch gekennzeichnet ist, dass es nach einer körperlichen oder geistigen Anstrengung zu einer Zunahme der Symptomatik kommt, die tagelang anhalten kann. Diese wird in Fachkreisen als postexertionelle Fatigue oder Malaise bezeichnet. Viele Patienten leiden unter einer

Häufung von Infekten oder neu aufgetretenen Allergien und Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Auch eine sogenannte „autonome Dysfunktion“ tritt bei vielen Patienten auf, die oft mit einer orthostatischen Intoleranz, Schwindel und Tachykardie sowie Reizdarmbeschwerden einhergeht.

Die Symptome sind bei den meisten Patienten chronisch und führen häufig zur Berufsunfähigkeit. Besonders schwer Erkrankte sind auf Pflege angewiesen und auch extrem empfindlich gegenüber Licht und Geräuschen. In Studien zur Prognose des CFS erzielten 40% der Patienten im Verlauf eine Verbesserung (Bereich 8%-63%); 8%-30% konnten Ihre Arbeit wiederaufnehmen (2).

Pathomechanismus

Der Pathomechanismus des Chronischen Fatigue Syndroms ist bislang nur teilweise geklärt. Die Erkrankung beginnt mit einer Infektion – meistens aus voller Gesundheit heraus. Neben dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und anderen Herpesviren sind Enteroviren, Influenza, Borrelien und intrazelluläre Bakterien als Auslöser beschrieben worden. Obwohl viele Patienten anhaltende Infektsymptome haben, lässt sich eine aktive Infektion nur noch bei einem kleinen Teil der Patienten nachweisen. CFS ist eine Multisystemerkrankung mit Dysregulation des Immunsystems, des autonomen Nervensystems und des zellulären Energiestoffwechsels. Pathogenetisch findet sich eine persistierende Immundysregulation mit T-Zell-Aktivierung, verminderter NK-Funktion, erhöhten oder verminderten Immunglo-



Prof. Dr. med.
Carmen Scheibenbogen

bulinspiegeln und erhöhten TGFβ-Werten. Es gibt eine Reihe von Evidenzen, die dafür sprechen, dass CFS zumindest bei einem Teil der Patienten eine Autoimmunerkrankung darstellt (3). In einer Studie konnten wir erhöhte Autoantikörper gegen β2 adrenerge und M3/4 muskarine Acetylcholin-Rezeptoren bei einem Teil der Patienten nachweisen (4). Als funktionelle Störungen findet sich eine erhöhte Sympathikusaktivierung mit verminderter Herzratenvariabilität und posturaler Tachykardie. Neuroimaging-Studien mittels modernster MRT und CT – Verfahren zeigen abnorme Gehirnstrukturen und zerebrale Minderperfusion. Schwere metabolische Störungen u.a. eine Störung des Citratzyklus und der oxidativen Phosphorylierung wurden in mehreren Studien gezeigt (3).

Diagnostik

CFS wird bislang in erster Linie über die klinischen Symptome definiert. Für die Diagnostik werden international die Kanadischen Konsensus Kriterien am häufigsten verwendet (Tabelle 1, Ref 5).

Für die Abgrenzung gegenüber anderen Formen von Erschöpfung wird auf das Kapitel Müdigkeit im Harrison verwiesen (6). Es sollte immer eine weitergehende Diagnostik zum Ausschluss anderer mit Fatigue einhergehender Erkrankungen und Mangelzustände erfolgen, die ein CFS auch aggravieren können wie zum Beispiel: Eisenmangel (Ferritin und Transferrinsättigung), Schlafstörungen, eine mögliche Schilddrüsenunterfunktion, Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Die meisten rheumatologischen oder onkologischen Erkrankungen können ebenfalls zu schwerer Fatigue führen.

Das Kardinalsymptom des CFS (die postexertionelle Fatigue oder Malaise) besteht jedoch bei diesen Erkrankungen meistens nicht und sollte gezielt hinterfragt werden.

Eine primäre Schlafstörung und Depression als Ursache einer Erschöpfung ist ebenfalls anamnestisch auszuschließen.

Die Depression ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei schleichendem Krankheitsbeginn, die jedoch über die fehlende Motivation und Antriebsstörung meist gut abgegrenzt werden kann. Ein Teil der Patienten entwickelt jedoch eine depressive Reaktion, da die chronische Erkrankung viele Patienten in ihrer gesamten Existenz bedroht.

Sehr kranke Patienten fallen bei der ärztlichen Untersuchung durch die blasse Hautfarbe und eine leichte Gesichtsschwellung auf. Viele Patienten sind müde, können nicht lange stehen, sich schlecht konzentrieren, sind schwitzig oder frieren leicht. Häufig besteht eine Tachykardie, die beim Aufstehen zunimmt (POTS = posturale Tachykardie, kann durch Puls- und RR-Messungen im Sitzen und Stehen objektiviert werden, Zunahme des Pulses um 30/Minute).

Es gibt bislang keinen spezifischen diagnostischen Marker für das CFS.

Hier ist die Fachkompetenz des behandelnden

Risikofaktoren

- Immundefekte/Autoimmunität
- Weitere Fälle in der Familie
- Vulnerable Phase mit physischer/psychischer Belastung: Leistungssportler, Prüfung, Depression, Trennung, Burnout

Auslöser

- Meist akuter Infekt, z.B.
 - Coxsackie-Viren
 - Infektiöse Mononukleose
 - Herpesviren, z.B. Epstein-Barr
 - Dengueviren
 - Bakterien (Legionellen, Coxiellen)

Hauptsymptome

- Schwere Fatigue
- Immunsymptome, „grippiges Gefühl“
- Infektanfälligkeit
- Neurosymptome:
 - Kognitive Störungen
 - Reizempfindlichkeit
 - Störung des autonomen Nervensystems (orthostatische Intoleranz, Reizdarm, Akkomodation, Temperatur)
- Langanhaltende Zunahme der Beschwerden nach Belastung (Post-Exertional Malaise/PEM)

Risikofaktoren, Auslöser und Hauptsymptome der CFS. Abbildung nach Scheibenbogen

Arztes gefragt. Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP) und BSG sind normal. Als Laborscreening sind neben CrP und einem Blutbild, Ferritin, Kreatinin, Leberwerte, Bilirubin, Elektrolyte, TSH, IgG, IgA, IgM sinnvoll. Bei etwa der Hälfte der Patienten lässt sich ferner ein meist milder humoraler Immundefekt nachweisen. So findet sich nach eigenen Untersuchungen bei etwa einem Drittel der Patienten ein Mangel der Immunglobuline (sowohl Haupt- als auch Subklassen) bzw. des komplementaktivierenden Faktors MBL (Mannose-bindendes Lektin). Bei etwa 10% der Patienten findet sich hingegen eine polyklonale Immunglobulinvermehrung. Ein direkter Nachweis von Infektionserregern gelingt selten. Eine häufig rezidivierende HSV-1-, HSV-2- oder VZV-Infektion lässt sich klinisch diagnostizieren – im Zweifel kann eine PCR aus den Bläschen erfolgen. Bei einer Zeckenanamnese sollte ein Borrelien-ELISA und falls positiv ein ergänzender Westernblot durchgeführt werden. Bei häufigen bakteriellen Atemwegsinfekten ist ein Erregernachweis mit Antibiogramm indiziert. Es gibt darüber hinaus verschiedene Parameter, die bei Patienten mit CFS auffällig sein können (7). So ist z.B. ein vermindertes intrazelluläres ATP in Lymphozyten ein möglicher Marker für Störungen im Energiestoffwechsel.

Therapieansätze

Die Behandlung von CFS ist bislang symptomorientiert und zielt darauf ab, Infekte und Allergien zu behandeln, Mangelzustände zu ersetzen, Symptome der Erkrankung zu lindern und in diesem Zusammenhang insbesondere Schmerzen und Schlafstörungen zu therapieren. Patienten sollten außerdem



PD Dr. med.
Patricia Grabowski



jede Überanstrengung vermeiden, die zu einer Verschlechterung der Beschwerden führen kann und Techniken zur Stressreduktion erlernen (2). Durch diese symptomatische Therapie kann es langfristig zu einer Stabilisierung kommen.

CFS ist jedoch in den meisten Fällen eine chronische Erkrankung – bislang sind keine zugelassenen Medikamente für eine gezielte Therapie verfügbar. Häufig nehmen Patienten mit CFS sogenannte Nahrungsergänzungsmittel ein, um den Energiestoffwechsel zu verbessern. Eine gute Übersicht zur medikamentösen Therapie findet

sich in der Abhandlung der US-Ärztin A. Bested (2), der über die Homepage der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS heruntergeladen werden kann (8). Für die Therapie von Kindern sei der dort ebenfalls verfügbare Artikel von Peter Rowe empfohlen.

Beratung und Informationen finden Patienten bei der Selbsthilfegruppe »Fatigatio«, der »Lost Voices Stiftung« und der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS. Für Ärzte gibt es bei der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS Literatur, Informationsmaterial und die Kanadischen Kriterien zur Diagnosestellung in deutscher Übersetzung (8).

Zielgerichtete Behandlungsansätze, die im Rahmen von ersten klinischen Studien geprüft werden, sind Rituximab, Immunglobuline, Immunadsorption und Endoxan (9,10). In einer ersten Pilotstudie an der Charité wurden 10 CFS Patienten mit erhöhten Autoantikörpern gegen β 2-Adrenozeptoren mit einer Immunadsorption behandelt (9). Die Immunadsorption ist ein Aphereseverfahren, das IgG aus dem Serum auswäscht und bei einer Reihe von Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen wirksam ist. Vor Behandlungsbeginn hatten alle 10 Patienten eine ausgeprägte Fatigue und Konzentrationsstörungen – die meisten auch schwere Muskelschmerzen, schmerzhaftes Lymphknoten, Halschmerzen und grippale Symptome und waren nicht arbeitsfähig. Während der Immunadsorption verbesserten sich die Symptome bei 7 der 10 Patienten. Zu einer anhaltenden Besserung über inzwischen mehr als 2 Jahre kam es bei 3 der Patienten. Auch die Autoantikörper gegen β 2 fielen langfristig ab, während sich die IgG-Spiegel nach 3 Monaten wieder normalisiert hatten.

Fazit

CFS ist eine oft schwer verlaufende komplexe Erkrankung. Patienten mit chronischer Fatigue sollten gezielt auf einen Beginn mit Infektsymptomen und das Vorliegen weiterer CFS-assoziierten Symptome befragt werden, die mithilfe der »Kanadischen Kriterien« erfasst werden können. Die Versorgungssituation für Patienten mit CFS ist in Deutschland bislang sehr schwierig, da es keine spezialisierten

Zentren gibt und viele Ärzte die Erkrankung und adäquate Therapieansätze kaum kennen. Die Betreuung dieser oft schwer kranken Patienten sollte primär symptomorientiert erfolgen. Hierdurch lässt sich zumindest für einen Teil der Patienten mittelfristig eine Symptomverbesserung erreichen. Erste klinische Studien zeigen die Wirksamkeit immunologischer Therapieansätze.

Tabelle 1:

Symptome, die über die Kanadischen Diagnosekriterien für CFS erfasst werden (Ref. 5)

Fatigue
Zustandsverschlechterung nach Belastung
Schlafstörungen
Schmerzen
Neurologische/Kognitive Manifestation
Autonome Manifestation
Neuroendokrine Manifestation
Immunologische Manifestation

Literatur

- Scheibenbogen C, Grabowski P. Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, deutsche Ausgabe, Kapitel 464e CFS
- Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health*. 2015;30:223–49, 2016
- Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, Scheibenbogen C; European Network on ME/CFS (EUROMENE). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018
- Löbel M, Grabowski P, Heidecke H et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity* 2016;52:32–39
- Carruthers BM, Kumar Jain A, De Meirleir KL, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:7–97.
- Scheibenbogen C, Grabowski P. Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, deutsche Ausgabe, Kapitel 29 Müdigkeit
- Scheibenbogen C, Freitag H, Blanco J, Capelli E, Lacerda E, Authier J, Meeus M, Castro Marrero J, Nora-Krukke Z, Oltra E, Strand EB, Shikova E, Sekulic S, Murovska M. The European ME/CFS Biomarker Landscape project: an initiative of the European network EUROMENE. *J Transl Med*. 2017; 15:162.
- <https://www.mecfs.de>
- Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, Doehner W, Scherbakov N, Heidecke H, Reinke P, Volk HD, Grabowski P. Immunoadsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One*. 2018 Mar 15
- Fluge O, Risa K, Lunde S et al. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS one*. 2015;10:e0129898.

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Carmen Scheibenbogen
PD Dr. med. Patricia Grabowski
Fachärzte für Hämatologie/Onkologie
Institut für Medizinische Immunologie



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

■ Fresenius Medical Care
61352 Bad Homburg
Tel.:+49 (0) 6172 609 0
<http://www.freseniusmedicalcare.com>
www.fmc-ag.com
www.fmc-deutschland.com

Nahrungsmittelunverträglichkeiten – sichere Labordiagnostik

Der Leukozytenaktivierungstest

Viele Patienten konfrontieren den Arzt mit unklar definierten Symptomen (zum Beispiel Beschwerden im Magen-Darm-Bereich, Hautausschlag, Migräne, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen oder Konzentrationsschwäche). Gängige Untersuchungen ergeben in der Regel ein unauffälliges Bild und eine aus der Sicht des Arztes intensive Ursachensuche führt nicht zum Ziel. Im Zusammenhang mit Magen-Darm-Problemen wird als vermeintliche Ausschlussdiagnose gerne von einem „psychosomatischen Reizdarmsyndrom“ gesprochen. Auch bei den anderen erwähnten Beschwerdebildern wird aus Unkenntnis häufig eine psychosomatische Ursache vermutet und vermittelt.



Nahrungsmittelunverträglichkeiten erfahren in der Öffentlichkeit eine zunehmende Aufmerksamkeit. So ist es nicht verwunderlich, dass Patienten häufig mit dem Verdacht „Nahrungsmittelunverträglichkeit“ den Hausarzt konsultieren. Ein Viertel der Deutschen leidet nach eigenen Angaben an durch Nahrungsmittel hervorgerufenen Beschwerden, wie aus einer aktuellen Umfrage der Krankenkasse Pronova hervorgeht (https://www.focus.de/gesundheits/ernaehrung/nuesse-milchzucker-und-gluten-jeder-vierte-deutsche-reagiert-mit-beschwerden-auf-lebensmittel_id_9016730.html).

Im Fokus stehen dabei vor allem Nüsse, Milchzucker, Gluten und Lebensmittelzusätze wie Konservierungsstoffe und Geschmacksverstärker. Dabei gilt allerdings zu beachten, dass Patienten und oftmals auch Ärzte nicht-allergische Nahrungsmittelreaktionen mit einer Nahrungsmittelallergie gleichsetzen. In der Tat ist die Einstufung, Diagnostik und Therapie einer Nahrungsmittelunverträglichkeit komplex. Gerade deshalb ist es sowohl für den Allgemeinmediziner (Hausarzt) als auch für den Facharzt (z. B. Gastroenterologe, Dermatologe, Allergologe) notwendig, sich mit diesem Thema auf einer wissenschaftlichen Basis eingehender auseinanderzusetzen.

Beschwerden unterschiedlicher Genese

Der Begriff Nahrungsmittelunverträglichkeit (engl.: adverse reaction to food) ist ein Oberbegriff für verschiedene nahrungsabhängige Beschwerden unterschiedlicher Genese. Man kann zunächst zwischen strukturellen und funktionellen Ursachen und bei letzteren zwischen einer toxischen und nicht-toxischen Genese der Unverträglichkeit differenzieren. Die strukturell bedingte Nahrungsmittelunverträglichkeit hat ihre Ursache in einer anatomisch-morphologisch belegbaren Erkrankung mit einer Strukturveränderung des Gastrointestinaltrakts, die se-

kundär zum Auftreten nahrungsmittelassoziierter Beschwerden führt. Beispielsweise können Dünndarmdivertikel zu einer bakteriellen Dünndarmüberwucherung führen; diese wiederum verursacht postprandialen Meteorismus (geblähtes Abdomen durch Gasansammlung) und Diarrhö (Durchfall). Die toxischen Reaktionen werden verursacht durch Toxinwirkungen wie zum Beispiel durch Kontamination der Nahrungsmittel durch Bakterien und/oder deren Toxine (Enterotoxin-produzierende *Staphylokokkus aureus* Stämme, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*), durch Pflanzen- und Pilztoxine, Glykoalkaloide oder andere Gifte.

Die nicht-toxischen Ursachen einer Unverträglichkeit können weiter in immunologische und nicht-immunologische Reaktionen unterteilt werden. Die nicht-immunologischen Reaktionen werden als *Lebensmittelintoleranz* bezeichnet. Es ist noch im Bewusstsein vieler Ärzte verankert, dass im Rahmen einer Nahrungsmittelunverträglichkeit das Immunsystem nur bei der Allergie und der Zöliakie (T-Zell vermittelte Typ 4 Hypersensitivität) beteiligt ist. Das kann an dieser Stelle nicht bestätigt werden.

Was häufig bei der Betrachtung von Lebensmittelunverträglichkeiten keine Beachtung findet, ist das unspezifische Immunsystem, welches auch als angeborenes Immunsystem bezeichnet wird (innate immunity) (Abbildung 1). Bekannt ist jedoch, dass 70% der weißen Blutzellen zum angeborenen Immunsystem gehören und an körperlichen Grenzflächen (einschließlich dem Darm) ihre Aufgabe erfüllen.

Das unspezifische Immunsystem – aktuelle Forschungsergebnisse

Für viele Jahre wurde die angeborene Immunität als eine von der adaptiven Immunantwort getrenn-



Prof. Dr. rer. nat. habil.
Brigitte König
Universitätsklinikum Leipzig

te Entität betrachtet und somit als sekundär in der Hierarchie der Immunfunktionen angesehen. Die Rolle, die dem angeborenen Immunsystem zugestanden wurde, war lediglich die der ersten Abwehr von Infektionserregern. Etwa vor 15–20 Jahren begannen die Wissenschaftler zu erkennen, dass die beiden Arme des Immunsystems Hand in Hand arbeiten. Aufgrund der Ergebnisse der Grundlagenforschung zum angeborenen Immunsystem geht man mittlerweile davon aus, dass viele chronisch-entzündliche Erkrankungen und die stark zunehmenden Fälle von Autoimmunität und Krebs mit der Überlastung und Fehlsteuerung des angeborenen Immunsystems als einem ursächlichen Faktor zusammenhängen. Die Hauptbestandteile des angeborenen Immunsystems bestehen aus den NK-Zellen, den Monozyten/Makrophagen, den gewebspezifischen Makrophagen sowie den Granulozyten (Basophile, Eosinophile, Neutrophile).

Forscher und Kliniker der Yale Universität haben sich seit etwa drei Jahren intensiv mit der Rolle des angeborenen Immunsystems bei Nahrungsmittelüberempfindlichkeiten beschäftigt. In zwei Publikationen konnte experimentell und klinisch gezeigt werden, dass a) Lebensmittelbestandteile und Lebensmittelzusatzstoffe mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten interagieren; b) die Reaktion des angeborenen Immunsystems für die klinischen Symptome verantwortlich ist; c) die für die Überempfindlichkeitsreaktion verantwortlichen Nahrungsmittel zuverlässig über Reaktionen des angeborenen Immunsystems identifiziert werden konnten. Zusätzlich konnten grundlegende Erkenntnisse zum Pathomechanismus der Wechselwirkung zwischen den Granulozyten und den Nahrungsmittelbestandteilen gewonnen werden. Diese decken sich mit den aktuellen Forschungsergebnissen zur Rolle der Granulozyten bei chronischen Erkrankungen bzw. Zivilisationskrankheiten. Die Wissenschaftler verwendeten für ihre Untersuchungen den ALCAT Test der Firma Cell Science Systems (USA), der als einziger kommerziell verfügbarer Test die Reaktionen des angeborenen Immunsystems auf Nahrungsmittelbestandteile standardisiert bewertet.

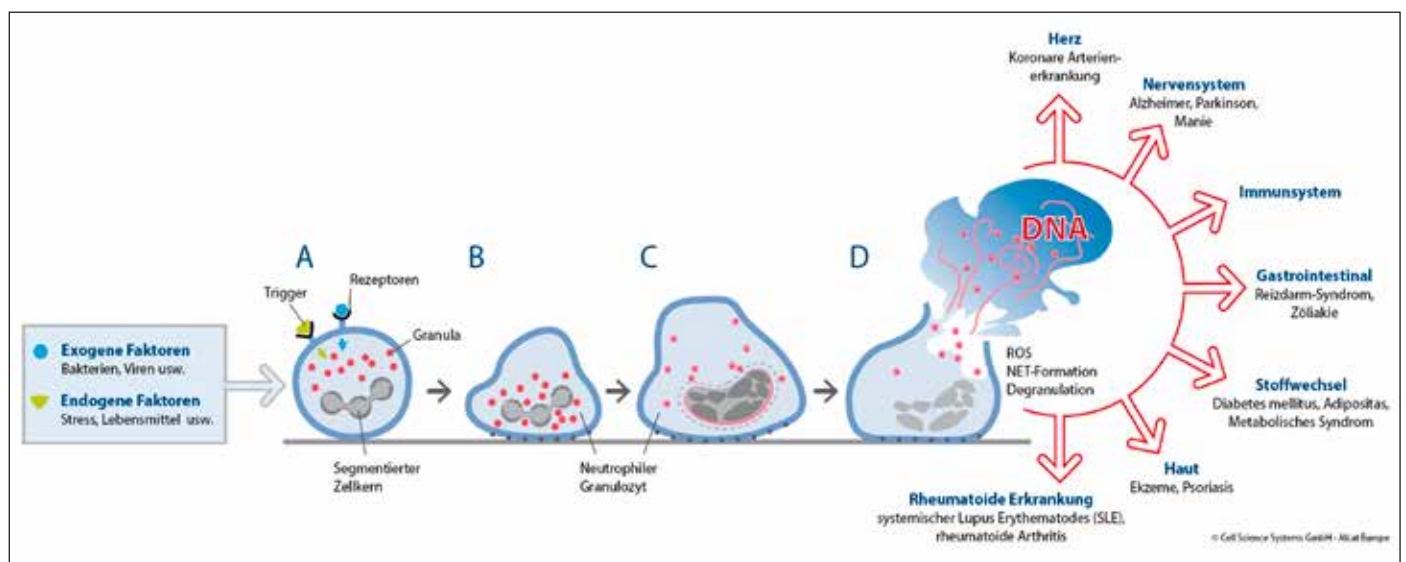
ALCAT Test – die Arbeitshypothese

Cell Science Systems hatte sich schon frühzeitig mit dem angeborenen Immunsystem auseinandergesetzt und auf Grund der Kenntnisse zur Physiologie und Biochemie der Granulozyten eine eigene Arbeitshypothese zur Entstehung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittelbestandteile aufgestellt: Substanzen, die im Individuum zu Unverträglichkeitsreaktionen führen, die nicht-allergischer Natur sind, aktivieren zunächst die Zellen des angeborenen Immunsystems (innate immunity). Beim ALCAT Test wird davon ausgegangen, dass Nahrungsmittelintoleranzen/-überempfindlichkeiten aufgrund einer Störung im System durch dieses zelluläre, angeborene Immunsystem vermittelt werden. Nahrungsmittel werden dann nicht mehr als harmlos, sondern als gefährlich eingestuft und in Folge davon bekämpft. In der Tat konnten die Forscher an der Yale Universität bestätigen, dass die eosinophilen und neutrophilen Granulozyten des angeborenen Immunsystems für die Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich sind. Eine anhaltende Aktivierung dieser Immunzellen bildet die Basis für Mikro-Inflammationen im Darmgewebe, die sich unbemerkt ausbreiten, in anderen Geweben manifestieren und zu chronischen Entzündungen mit unterschiedlichen Folgeerkrankungen führen können (z. B. Magen-Darm-Beschwerden, Stoffwechsel-Erkrankungen, Hauterkrankungen, Adipositas, Atemwegserkrankungen oder muskulär-skeletale Erkrankungen). Die Auswirkungen können anfangs subtil, in ihrer Langzeitwirkung jedoch schwerwiegend sein. Eine wissenschaftliche Untermauerung dieser Arbeitshypothese unter interdisziplinären Gesichtspunkten findet man in der Publikation von Wajahat Z. Mehal.

Die Messmethode

Der ALCAT Test ist ein biologischer Leukozytenaktivierungstest, bei dem das Vollblut eines Patienten mit einzelnen Substanzen (Nahrungsmittel, Zusatzstoffe, Farbstoffe, Xenobiotika, Schimmelpilze,

Abbildung 1
Die Pathophysiologie des ALCAT Test: Zellabwehr (Degranulation) neutrophiler Granulozyt in verschiedenen Reaktionsstadien. Auslöser sind exogene Faktoren, d.h. eindringende Pathogene, Mikroorganismen, Fremdpartikel oder mikrobielle Strukturen (PAMP; pathogen-associated molecular patterns) oder endogene Faktoren, d.h. körpereigene Moleküle (DAMP; danger/damage associated molecular pattern). Host-Moleküle initiieren/unterhalten eine Entzündungsreaktion, z.B. durch DNA, ATP, Stress, cytosolische Enzyme, UV-Strahlung, thermische Schäden, Nahrungsmoleküle, u.a. Durch das Zellplatzen (D) entstehen extrazelluläre Netze (NET, EET)



Phytopharmaka, pharmakoaktive Substanzen) konfrontiert wird, um nicht tolerierte Nahrungsmittel oder deren Inhaltsstoffe zu identifizieren. Insgesamt können bis zu 500 Einzelsubstanzen zur Testung eingesetzt werden. Ein Fastfood-Hamburger mit Salat, Ketchup, Senf, Gewürzgurken, Käse, Fleisch und Weißbrot, einer Portion Pommes und einem Softgetränk kann mehr als 135 künstliche Zusatzstoffe, Antibiotikarreste und gegebenenfalls umweltbedingte Verunreinigungen enthalten.

Die zellulären Reaktionen der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten führen zu morphologischen Veränderungen der Zellen, welche vollautomatisch detektiert werden. Da die Zielzellen der Reaktion, die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten im Zellverbund mit den übrigen Immunzellen verbleiben, wird das *cell-to-cell-signaling* nicht gestört. Die Messung selbst kann als *Life-Cell-Monitoring* bezeichnet werden; eine sehr präzise und sensitive international anerkannte Standardmethode zur Analyse zellulärer Reaktionen (Impedanz-Durchflusszytometrie). Doppelblindstudien zeigen eine hohe analytische Sensitivität und Spezifität. Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse schwankt zwischen 92 und 96%. Um diese analytische Performance zu erreichen, werden Antigene standardisiert produziert und die Qualität von der FDA geprüft. Bei den komplexeren Lebensmitteln handelt es sich um BIO-Extrakte.

Die Pathophysiologie

Bei der Aktivierung von Granulozyten verändert die Zelle zunächst ihre Morphologie bzw. Form und Struktur. Dabei führt ein triggernder Reiz zum Abflachen, dann zum Anschwellen der Zellen, die im schlimmsten Fall platzen und ihren gesamten prozentzündlichen und hoch toxischen „Abwehrcocktail“ freigeben. Dieser besteht aus verschiedenen Enzymen (z.B. Myeloperoxidase/MPO, NADPH-Oxidase, Neutrophilen Elastase) und reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffmolekülen, den sogenannten „Freien Radikalen“ (ROS, reactive oxygen species). Freie Radikale wirken in hohem Maße oxidativ und destruktiv auf zelluläre Strukturen (Abbildung 1). In der Publikation von Garcia-Martinez konnte gezeigt werden, dass die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten nach Kontakt mit einem Reiz „extrazelluläre traps“ (NETS, EETS) bilden. Es handelt sich dabei um eine einzigartige Eigenschaft der Granulozyten zur zielgerichteten Abwehrreaktion. Die extrazellulären traps der Granulozyten wurden zuerst bei der Abwehr von Bakterien entdeckt und bestehen aus Chromatinfasern und zellulärer DNA. Die ausgeschüttete DNA ist als DAMP (damage associated molecular pattern), eine Art endogenes Gefahrenmolekül, stark entzündungsfördernd. Da die Auswirkung dieser DAMP-Reaktion nicht spezifisch ist, können nahezu alle Symptome dadurch verstärkt oder ausgelöst werden. Im Vordergrund stehen Forschungen zum Reizdarmsyndrom. Eine Nicht-Tolerierung von Nahrungsmitteln oder deren Inhaltsstoffen wird also durch zelluläre Reaktionen

identifiziert, die Entzündungsreaktionen initiieren bzw. unterhalten (Abbildung 1).

Anwendungsgebiete

Der ALCAT Test kann zur Ursachenfindung unspezifischer Symptome wie auch zur Therapieoptimierung chronischer Erkrankungen eingesetzt werden, da der Zustand der *silent inflammation* alle Körpersysteme betreffen kann. Unabhängig von klinisch manifesten Erkrankungen ist die Durchführung des ALCAT Test bereits bei einzelnen und/oder kombiniert auffälligen Markern empfehlenswert, die auf eine lokalisierte (z. B. Darm) und/oder systemische Entzündung, auf eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems (z. B. Aktivierungs- und Degranulierungsreaktion von Leukozyten) oder ein bioenergetisch zelluläres Ungleichgewicht (z. B. Mitochondriendysfunktion) hinweisen.

Therapeutische Umsetzung

Der ALCAT Test analysiert die quantitative Auswirkung jeder getesteten Einzelsubstanz auf die Veränderungen des Zellvolumens und der Zellanzahl, die in Histogrammen digital-algorithmisch ausgewertet werden. Somit wird der Reaktionsgrad objektiv berechnet und als Momentaufnahme in vier Reaktionsstufen gespiegelt: Stark, moderat, mild, verträglich/negativ. Die Abweichungen (Reaktionen) werden in den Testergebnissen nach dem Ampelschema (rot, orange, gelb, grün) in Form eines strukturierten Überblicks abgebildet. Hierauf basierend wird eine individuelle Eliminations/Rotationsdiät empfohlen, wie es in der diätetischen Allergologie üblich ist. Somit erhält der Patient ein effektives komplementäres und individuelles Ernährungskonzept. Da das angeborene Immunsystem nur eine rudimentäre Gedächtnisfunktion hat, müssen die Lebensmittel nicht dauerhaft vom Speiseplan eliminiert werden.

Zusammenfassung

Die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse haben deutlich aufgezeigt, dass nicht nur die klassische Allergie auf einer Reaktion des Immunsystems beruht. Das angeborene Immunsystem wurde in dem hier thematisierten Zusammenhang wenig beachtet; die zentrale Rolle bei vielen chronischen Erkrankungen nicht erkannt.

Zudem müssen wir festhalten, dass immunologische Reaktionen zumindest mitverantwortlich für die Zunahme chronischer Erkrankungen sind. Mit dem ALCAT Test werden nicht-allergische, direktzellvermittelte nahrungsmittelbedingte Überempfindlichkeiten getestet. Somit steht dem Arzt ein zusätzliches Werkzeug zur Verfügung, um unklare Symptome eingrenzen und eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Lebensmitteln und/oder Zusatzstoffen sicher diagnostizieren zu können.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. rer. nat. habil.
Brigitte König
MMD GmbH & Co. KG
Breiter Weg 10 a
39104 Magdeburg
Telefon: +49 391 5353797
www.mmd-web.de
Prof. Dr. Brigitte König, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Gründerin MMD – Magdeburg Molecular Detections.

■ Cell Science Systems GmbH
(Alcat Europe)
August-Bebel Str. 68
D-14482 Potsdam
T. +49 (0)331 74 00 88-0
www.alcat-europe.de

Wajahat Z. Mehal et al; "Leukocyte activation test identifies food items which induce release of DNA by innate immune peripheral blood leucocytes"; BMC Nutrition & Metabolism 2018; 13.04.2018; <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-018-0260-4> 2.

Ather Ali et al., „Efficacy of individualized diets in patients with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial“; BMJ Open Gastroenterol, vol. 4, no 1, p. e000164, Sep 2017, <http://bmjopengastro.bmj.com/content/bmjgast/4/1/e000164.full.pdf>



HÄMOPHILIE A PROPHYLAXE
SO INDIVIDUELL WIE MEIN
LEBENSWEG

Jetzt mit
persönlicher
myPKFiT App



Fragen Sie Ihren Arzt nach mehr Informationen oder besuchen Sie www.myPKFiT.de

Das Therapiebegleitprogramm für Menschen mit MS

MS und Ich unterstützt Menschen, die an Multipler Sklerose erkrankt sind, mit einem umfangreichen Serviceprogramm. Für Fragestellungen, die sich rund um das Leben mit MS ergeben, versorgen wir Sie auf unterschiedlichen Wegen mit wichtigen und aktuellen Informationen.

Treten Sie mit uns in Kontakt



0 800 – 987 00 08 *



info@msundich.de



www.msundich.de

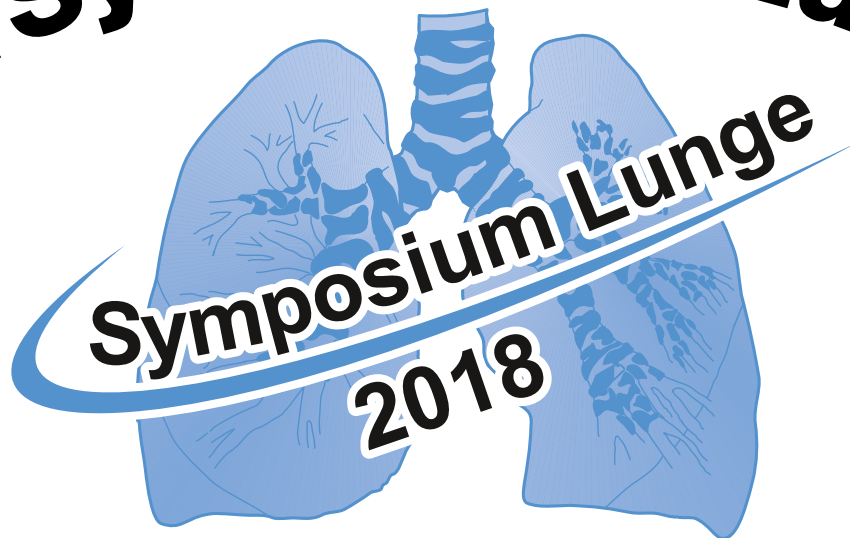


App: MS und Ich

www.msundich.de/Apps

* gebührenfrei montags bis freitags
von 10:00 bis 17:00 Uhr

11. Symposium Lunge



COPD und Lungenemphysem

**Chronische Atemwegserkrankungen
Neueste Erkenntnisse und Zukunftsaussichten**

Am Samstag, 01. September 2018

9:00 bis 17:00 Uhr

Auf dem Gelände des
Westfälischen Industriemuseum
Henrichshütte - Gebläsehalle
Werksstrasse 31-33
45527 Hattingen/NRW

Eintritt frei!

Ein Symposium für alle Atemwegs- und
Lungenerkrankte, deren Angehörige,
Ärzte und Fachpersonal

Veranstalter:



Mitveranstalter:



Fordern Sie hier Ihr kostenloses Programmheft an:
<https://www.copd-deutschland.de/programmheft-bestellen>