Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

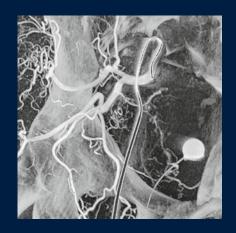




■ Seltene Erkrankungen

Spinale Muskelatrophie

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel



■ Interventionelle Radiologie

Prostata-Arterien-Embolisation

Myome/Embosphere Mikrosphären

Arteriovenöse Malformationen



■ Therapeutische Implantate | Hörverlust Cl | Therapie-resistente Hypertonie

Inhalt

- 03 Der Stellenwert der minimalinvasiven Uterusarterienembolisation (UAE) bei symptomatischen Gebärmuttermyomen Prof. Dr. med. Maliha Sadick
- Das benigne Prostatasyndrom PD Dr. med. Attila Kovács
- Fertilitätsprotektion Familienplanung nach einer Krebserkrankung Prof. Dr. Ariane Germever
- Modulation des mütterlichen Immunsystems in der Schwangerschaft durch Omega-3-Fettsäuren Dr. med. Sebastian Pfeiffer
- 13 Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) Dr. med. Jana Zschüntzsch Prof. Dr. med. Jens Schmidt
- Die Barorezeptorstimulation PD Dr. med. Bert Hansky Prof. Dr. med. Christoph Stellbrink
- Die Versorgung von Kindern und Erwachsenen mit Innenohrhörgeräten Prof. Dr. med. Joachim Hornung

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

- Symptome, Diagnostik und Behandlung von peripheren arterio-venösen Malformationen Dr. med. Julian Opara PD Dr. med. habil. Peter T. Fellmer
- Neue Therapieoption bei schubförmiger Multipler Sklerose Prof. Dr. med. Luisa Klotz Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl
- Die männliche Harninkontinenz Dr. med. Alfons Gunnemann
- Update zur Diagnostik und Therapie der spinalen Muskelatrophie

Dr. med. Andreas Ziegler, M.Sc. Prof. Dr. med. Stefan Kölker

- Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Eine seltene, genetisch disponierte Erkrankung Prof. Dr. med. Claus Voaelmeier Dr. med. Timm Greulich
- Kataraktchirurgie patientengerechte Implantate Prof. Dr. med. Gerd Auffarth, F.E.B.O.



Liebe Leser,

onkologische Erkrankungen stellen für die betroffenen Patienten eine enorme körperliche aber auch seelische Herausforderung dar. Das ist vor dem Hintergrund der häufig schlechten Prognose und der belastenden Behandlungsoptionen wie Chemo- oder Strahlentherapie absolut nachvollziehbar. Oftmals wird die Diagnose "Krebs" leider auch bei jungen Menschen gestellt. Einige Tumorarten sind inzwischen durch moderne Medikamente und Maßnahmen gut behandelbar und sogar mit einer positiven Prognose assoziiert. Viele Behandlungsstrategien schädigen jedoch mehr oder minder das Erbgut und können infolge zu einer Einschränkung der Ovarialreserve bis hin zur vollständigen Unfruchtbarkeit der Patienten führen. Dies ist insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter eine folgenschwere und irreversible Begleiterscheinung, die sich zusätzlich negativ auf die psychische Verfassung der Erkrankten auswirkt.

So führt der Einsatz ovartoxischer Therapien wie Chemotherapeutika oder Bestrahlung des kleinen Beckens zur Zerstörung in den Eierstöcken angelegter Eizellen. Bei diesen Patientinnen sind fertilitätsprotektive Maßnahmen wie die medikamentöse Ruhigstellung der Eierstöcke (Ovarprotektion), Eizellgewinnung, Ovargewebe-Kryokonservierung oder eine Kombination aller fertilitätsprotektiven Angebote im Vorfeld der Therapie unbedingt zu diskutieren. Es gilt in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass auch einige weitere nicht onkologische Erkrankungen des Immunsystems wie der systemische Lupus erythematodes oder die aplastische Anämie ebenfalls einer Chemotherapie bedürfen. Vor dem Hintergrund dieser eingreifenden körperlichen und folglich auch seelischen Belastungen erscheint es mir mehr als nur fragwürdig, weshalb diese wichtigen und medizinisch notwendigen Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion nicht von den Kassen bzw. der Solidargemeinschaft getragen werden, während hingegen andere m. E. sinnlose und/oder überflüssige Maßnahmen von uns allen (ungefragt) mitfinanziert werden müssen. Im Sinne der betroffenen Patientinnen besteht hier dringender und zeitnaher Handlungsbedarf.

> B. Reckendorf Redaktionelle Leitung



Mit mineralölfreien Farben alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten qualitätsgeprüfte Standards ein. Durch die Kombination von neuester Technik und ökologischen Materialien sowie dem Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druckergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen. www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 30.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien 33719 Bielefeld 33818 Leopoldshöhe, Tel. 05208,958898 www.forum-sanitas.com info@forum-sanitas.com

> Redaktionelle Leitung Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. med. G. Auffarth, Prof. Dr. med. A. Germeyer Dr. med. T. Greulich, Dr. med. A. Gunnemann Dr. med. B. Hansky, Prof. Dr. med. J. Hornung PD Dr. med. A. Kovács, Prof. Dr. med. St. Kölker Prof. Dr. med. L. Klotz, Dr. med. J. Opara Dr. med. S. Pfeiffer, Prof. Dr. med. M. Sadick Prof. Dr. med. J. Schmidt, Prof. Dr. med. C. Vogelmeier Prof. Dr. med. H. Wiendl, Dr. med. A. Ziegler Dr. med. J. Zschüntzsch

Layout

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

> Bildredaktion | Bildbearbeitung Elke Brosch, Michael Meermeyer

> > Webdesign Heiko Garzosch

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

Bezug | Verteilung

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

Titelbild

Universitäts-Frauenklinik Heidelberg

Copyright

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



Der Stellenwert der minimalinvasiven Uterusarterienembolisation (UAE) bei symptomatischen Gebärmuttermyomen

Hintergrund

Der häufigste gutartige Tumor der weiblichen Geschlechtsorgane ist das Uterusmyom. In der Gesamtbevölkerung sind 5-70 % der Frauen zwischen 30 und 45 Jahren von dieser Diagnose betroffen. Risikofaktoren, die die Entstehung von Uterusmyomen begünstigen, sind Kinderlosigkeit (Nulliparität), vorzeitige Menarche, Adipositas, Hypertension und Diabetes mellitus. Eine familiäre Häufung mit genetischer Prädisposition wird ebenfalls diskutiert. Eine stetige Stimulation der glatten Muskulatur der Gebärmutterwand (Myometrium) durch Cytokine, Chemokine und Hormone, wie Progesteron und Östrogen, kann die Entstehung von Myomen ebenfalls begünstigen.

Der Anteil symptomatischer Patientinnen, die durch Uterusmyome therapierelevante Beschwerden entwickeln, liegt bei etwa 25 -50 %. Vielfach ist das Leitsymptom die starke, schmerzhafte und langandauernde Menstruationsblutung (Hypermenorrhoe), die sehr oft in einer substitutionspflichtigen Eisenmangelanämie mündet. Weitere Symptome sind eine gesteigerte Frequenz der Blasenentleerung bis zur Inkontinenz, abdominelle Schmerzen mit Völlegefühl und Flatulenz sowie ein stetiger Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhoe. Zu diesen Beschwerden können, in Abhängigkeit von Ausdehnung, Größe und Lokalisation der Myome, auch Infertilität und Einschränkung der weiblichen Sexualfunktion hinzutreten.

Wann immer die Beschwerdesymptomatik des Uterus myomatosus eine Behandlungsindikation nach sich zieht, so sollte diese stets unter Berücksichtigung der anatomischen Gegebenheiten, der Wünsche der Patientin und der Erfahrungen des behandelnden Arztes getroffen werden (siehe Abbildung 1).

Therapieoptionen und Aufklärung

In den letzten Jahren sind die Therapiemöglichkeiten für symptomatische Uterusmyome rasant angestiegen. Die Behandlungsentscheidung und Wahl des Therapieverfahrens sollten im Konsens zwischen Patientin, Gynäkologie und Interventioneller Radiologie erfolgen. Dabei sind individuelle Gegebenhei-

ten wie Ausprägung der Symptome, Lokalisation und Ausdehnung der Myome, verfahrensabhängige Risiko-Nutzen-Analyse, Kinderwunsch der Patientin und Wunsch nach Organerhalt zu berücksichtigen (Abb. 1).

Eine Auswahl an medikamentösen, minimalinvasiven und chirurgischen Behandlungsverfahren stehen mittlerweile für die Therapie des Uterus myomatosus zur Verfügung (Abb. 2) und dennoch zählen Myome weiterhin zu der häufigsten Indikation für eine Gebärmut-

terentfernung. Behandelnde Ärzte müssen sich mit dem Spektrum der Therapien auseinandersetzen, denn nur dadurch kann eine umfassende Aufklärung von betroffenen Patientinnen, unter individueller Risiko-Nutzen Abwägung, erfolgen.

Paragraph 630e aus dem im Jahre 2013 eingeführten Patienten-Rechte Gesetz1 besagt, dass der Behandelnde nicht nur im vollen Umfang über die Behandlungsmaßnahme aufklären muß, sondern auch verpflichtet ist, bei der Aufklärung "auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belstungen, Risiken oder Heilungschancen führen können."

Somit ist zu fordern, dass alle Fachdisziplinen, die sich mit der Behandlung des symptomatischen Uterusmyoms auseinandersetzen, die Patientinnen ausreichend über das gesamte Behandlungsspektrum informieren.

So ist für Frauen mit noch nicht abgeschlossenem Kinderwunsch einer medikamentösen hormonellen Therapie z.B. mit einem selektiven Progesteron Rezeptor Modulator (Ulipristalacetat) der Vorzug zu geben. Dieser Ansatz kann durchaus auch als Vorbereitung vor chirurgischer Entfernung von Uterusmyomen angewendet werden.

Für Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung und dem Wunsch nach Organerhalt kommt z.B. die Magnetresonanz-gesteuerte Behandlung mit hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU) in Betracht. Das Verfahren wird in Deutschland von wenigen spezialisierten Zentren angeboten. Das



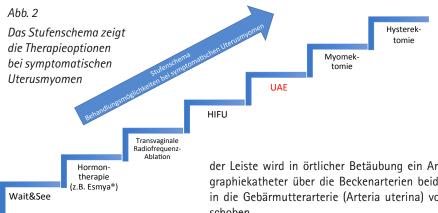
Therapieprinzip beruht auf einer Erhitzung von Myomgewebe durch hochenenergetische Ultraschallwellen und eine dadurch induzierte Denaturierung und Koagulation von Myomen. Uterusmyome, die eine Größe von mehr als ca. 6 cm aufweisen oder Operationsnarben in Bauch- und Beckenregion stellen Kontraindikationen dar.

Die Uterusarterienembolisation (UAE) ist ein minimalinvasives Behandlungsverfahren, bei der Anzahl und Größe der Myome in der Regel keine Limitation des Verfahrens bedingen, dessen primäres Ziel die Symptomkontrolle, also Rückbildung von Hypermenorrhoe, Pollakisurie und abdominellen Beschwerden, ist

Die minimalinvasive Uterusarterienembolisation (UAE)

Die Katheterembolisation mittels mechanischer, partikulärer oder flüssiger Gewebekleber ist ein etabliertes Behandlungsverfahren in der Interventionellen Radiologie. Sie wird eingesetzt zur Behandlung von traumatischen oder tumorösen arteriellen Blutungen. Auch Uterusmyome und Gefäßfehlbildungen werden mittels Katheterembolisation behandelt.

Das Verfahren der UAE wurde 1995 von der Arbeitsgruppe von Ravina et al.2 erstmals beschrieben. Die Behandlung nutzt die geringe Ischämietoleranz von Myomgewebe im Gegensatz zum physiologischen Myometrium der Gebärmutter und strebt eine Infarzierung der Myome, unter Erhalt der Gebärmutterdurchblutung, an. Über eine transarterielle Punktion der Arteria femoralis communis in





Prof. Dr. med. Maliha Sadick

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

■ Merit Medical GmbH Deutschland Mergenthalerallee 10-12 65760 Eschborn https://meritemea.com/de/ www.fibroids-info.com

Informationsbroschüre



der Leiste wird in örtlicher Betäubung ein Angiographiekatheter über die Beckenarterien beidseits in die Gebärmutterarterie (Arteria uterina) vorgeschoben.

Unter Durchleuchtung erfolgt die Erstellung einer anatomischen Übersicht der Arterien im Becken mit Kontrastmittel (Übersichtsangiogramm). Daraufhin wird der Katheter selektiv bis an die arteriellen Äste, die die Myome speisen, navigiert. Sobald der Katheter stabil im zuführenden Gefäßsystem des Myoms positioniert ist, beginnt der eigentliche Embolisationsvorgang, also das Veröden der Gefä-Be. Die Behandlung wird, nach Umpositionierung des Katheters, auch auf der Gegenseite der Gebärmutter vorgenommen, um eine ansonsten verbleibende unilaterale arterielle Durchblutung der Myome zu verhindern. Die Embolisation ist dann erfolgreich beendet, wenn die arterielle Durchblutung der Myome angiographisch nicht mehr nachgewiesen werden kann bei erhaltenem Hauptstamm der Arteria uterina, was auch als Bild des "entlaubten Baumes" bezeichnet wird.

Für die UAE stehen, gemäß Präferenz des behandelnden Interventionellen Radiologen, eine Auswahl an Gelatine- und Kunststoffpartikeln zur Verfügung, wie z.B. Trisacryl Gelatine Mikrosphären unterschiedlicher Durchmesser mit präziser Kalibrierung, optimaler Kathetergängigkeit und gutem Verträglichkeitsprofil (Embospheren®, MERIT Medical).

Die UAE erfordert keine Vollnarkose. Die Patientinnen werden in unserer Klinik mit einer PCA-Pumpe (Patientenkontrollierte Analgesie) versorgt. Damit sind sie in der Lage, Frequenz und Dosis des Schmerzmittelbedarfs individuell zu steuern. Die stationäre Verweildauer beträgt in der Regel 3 bis 4 Tage. Im Gegensatz zum chirurgischen Vorgehen, kann die Patientin bereits wenige Stunden nach der Embolisation mobilisiert werden. Rasche Symptomkontrolle, schnelle Mobilisierung und kurze Krankenhausverweildauer machen die UAE zu einem sehr gut geeigneten Verfahren für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome.

Vorbereitung zur Uterusarterienembolisation und Datenlage

Voraussetzung für die UAE ist eine aktuelle fachgynäkologische Untersuchung mit unauffälliger PAP Zytologie und dem Ausschluß eines malignen Prozesses. Die orale Gabe von östrogenhaltigen Hormonpräparaten sollte 4-6 Wochen vor dem Einriff pausiert werden, um eine erhöhte Vasospasmusgefahr der Arteria uterina während der Embolisation zu verhindern.

Die kontrastmittelgestützte MRT Untersuchung

des Beckens ist eine wichtige Planungsgrundlage vor UAE. Größe, Ausdehnung und Lokalisation der Myome sowie lokale Beschwerden, verursacht durch Kompression von Nachbarorganen wie Harnblase, Enddarm und Wirbelsäule, werden erfaßt. Diese Informationen lassen sich mit dem Ultraschall, vor allem bei Myomen über 8-10 cm Größe, nicht mehr suffizient ableiten. Auch für die Erfolgskontrolle der UAE ist die MRT ein sehr wertvolles Verfahren. Die Unterbindung der Myomdurchblutung und die dadurch eingeleitete Größenrückbildung der Myome und der Gebärmutter läßt sich mittels MRT Volumetrie objektiv im Rahmen der Verlaufskontrolle dokumentieren.

Das primäre Ziel der Behandlung ist die Symptomkontrolle. Im Vergleich zu chirurgischen Therapieverfahren zeigt die UAE deutliche Vorteile bzgl. der intra- und postprozeduralen Komplikationsrate. Prospektive randomisierte Studien beschreiben Komplikationsraten zwischen 42-58 % nach Myomektomie und Hysterektomie, nach UAE dagegen nur ca. 26%.

Zahlreiche Studien haben die Wirksamkeit der Uterusarterienembolisation belegt. Eine Langzeitstudie an 380 Frauen mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren, die im Jahre 2013 veröffentlicht wurde, zeigte eine Kontrolle der myombedingten Symptome mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität bei 75 % der Frauen nach UAE. Eine weitere Studie mit 2002 Patientinnen ermittelte anhand einer Fragebogenevaluation eine enorme Verbesserung der Lebensqualität innerhalb von drei Jahren bei ca. 86 % der Frauen.

Zusammenfassung

Uterusmyome sind der häufigste gutartige Tumor der Frau. Nur ein geringer Anteil von Frauen entwickelt behandlungsbedürftige Beschwerden.

In den letzten Jahren haben sich, neben der oftmals für die betroffenen Frauen folgenschweren chirurgischen Gebärmutterentfernung, eine Vielzahl von minimalinvasiven, organerhaltenden Behandlungsmethoden etablieren können. Die Uterusarterienembolisation ist mittlerweile ein anerkanntes Verfahren mit hoher Erfolgsrate und gro-Ber Patientenzufriedenheit.

Gynäkologen und Interventionelle Radiologen sind gleichermaßen gefordert, betroffene Patientinnen umfassend zu beraten und therapeutisch zu begleiten. Dies schafft die Basis für eine gemeinsame interdisziplinäre Zusammenarbeit zum Wohle der Patientinnen.

Literaturangaben

1 www.bundesgesetzblatt.de (Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013, Teil I Nr. 9, S. 278)

2 Ravina, JH, Herbreteau, D, Ciraru-Vigneron, N, Bouret, JM, Houdart, E, Aymard, A, Merland, JJ: Arterial embolisation to treat uterine myomata. Lancet, 346: 671-672, 1995

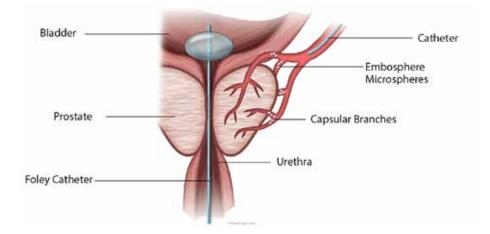
Das benigne Prostatasyndrom

Prostataarterien-Embolisation Eine nebenwirkungsarme und effektive Therapieoption

Das benigne Prostatasyndrom (BPS), eine Prostata-bedingte Störung des Harnabflusses, mit einer steigenden Prävalenz in der zweiten Lebenshälfte, betrifft aktuell circa 50 % der Sechzigjährigen. Die Prostataarterien-Embolisation (PAE) etabliert sich in der Therapie der BPS und hat das Potential, die Lücke zwischen der medikamentösen und der operativen Therapie patientengerecht zu schließen. Die PAE weist vergleichbare Therapierfolge zu der Standardoperation, der transurethralen Resektion, auf, ist aber ein minimal-invasives, schmerzloses und insgesamt komplikationsarmes Verfahren. Das fehlende Blutungs- und Narkoserisiko sowie die erhaltene Sexualfunktion gehen mit einer hohen Patientenzufriedenheit einher.

Vielfach wird die Prostataarterien-Embolisation (PAE) als eine "noch recht junge Methode" dargestellt. Korrekt ist, dass sich diese Methode bereits seit 40 Jahren bewährt hat. Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1977 wurde die PAE stets im Einvernehmen zwischen Urologen und interventionellen Radiologen erfolgreich bei Blutungen prostatischen Ursprungs eingesetzt - z.B. bei blutenden Karzinomrezidiven aber auch nach Prostatektomien und nach Biopsien. Aus dem Jahre 2000 stammt die Erstbeschreibung einer Prostata-Embolisation, die in der Intention durchgeführt wurde, eine massive Hämaturie zu therapieren; im Verlauf jedoch zu einer Organreduktion um 52 bzw. 62 Prozent geführt hatte. Es war nur logisch dieser Beobachtung nach zu gehen und die Potentiale der endovaskulären Therapie bei der elektiven Behandlung des benignen Prostatasyndroms weiter zu verfolgen. Aktuell liegen zahlreiche Studien zu der Machbarkeit, Sicherheit und der Wirksamkeit der PAE vor.

Pathomorphologisch liegt bei der gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH) eine Hyperplasie der periurethralen epithelialen und Stromazellen vor. Das Benigne Prostata-Syndrom (BPS) fasst die Symptome zusammen, die durch die Hyperplasie hervorgerufen wereinerseits durch die Einengung Harnblasen-Ausganges (Bladder Outlet Obstruction, BOO) andererseits durch die Kompression der prostatischen Urethra (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS). Bei der komplexen Symptomatik werden Reizbeschwerden oder irritative Harnspeicherungs-Symptome (häufiger Harndrang, Dysurie, Nykturie und Urodynie), obstruktive Harnentleerungs-Symptome (verzögert beginnende, erschwerte und langandauernde Miktion, schwacher Harnstrahl und Harnstottern) und Post-Miktions-Symp-



tome (unvollständige Blasenentleerung und Nachtröpfeln) unterschieden.

Therapieoptionen

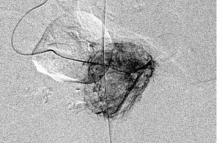
Für die Therapie der BPS stehen grundsätzlich medikamentöse, minimal-invasive und chirurgische Optionen zur Verfügung. Die medikamentöse und chirurgische Therapie wird von Urologen – die PAE von interventionellen Radiologen durchgeführt. Der therapeutische Algorithmus beginnt bei leichter Symptomatik mit der Phyto- und der medikamentösen Therapie. α -Blocker senken den glatten Muskeltonus und machen die Prostata elastisch, 5α -Reduktase Inhibitoren hemmen die Umwandlung des Testosterons in die aktive Form Dihydrotestosteron (DHT), wodurch die Progression der BPH verzögert und das Risiko eines Harnverhaltes reduziert wird. Wenn die medikamentöse Therapie nicht vertragen wird oder nicht den gewünschten Erfolg erzielt, werden die Patienten einer chirurgischen Therapie zugeführt. Die transurethrale Resektion der Prostata (TUR) ist wegen der nachgewiesenen Langzeiteffektivität und der hohen Anwendungszahl das Referenzverfahren. Die TUR kann mit dauerhaften Nebenwirkungen (z.B. in bis zu 90% einer retrograden Ejakulation/trockener Samenerguss) vergesellschaftet sein. Die Grenze für die Durchführung einer TUR liegt bei 80ml. Für größere Drüsen scheint es keine Laser- oder Mikrowellen-basierte Alternativen zu geben, so dass trotz der hohen Invasitivät und des erhöhten Komplikationsrisikos die offene Adenomenukleation empfohlen wird.

Die PAE ordnet sich im therapeutischen Algorithmus zwischen der medikamentösen und der chirurgischen Therapie ein. Die Indikationsstellung für die PAE erfolgt im interdisziplinären Konsens



Dreidimensionale Angiographie der Beckenarterien. Pfeil markiert die Prostata-Arterie





Ein Mikrokatheter wird möglichst Organ-nah in der Prostata positioniert um selektiv nur den Mittellappen zu embolisieren.



Kapilläre CBCT des Prostata-Mittellappens vor der Embolisation. Die Kontrastverteilung (ein Pfeil) demonstriert die vollständige Abdeckung des Mittellappens. Eine ungewollte Kontrastierung außerhalb des Mittellappens lässt sich sicher ausschließen. Mit den Doppelpfeilen ist die Urethra markiert.

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

https://link.springer.com/ article/10.1007/s00117-017-0248-5 Der Radiologe / 2017

■ Merit Medical GmbH Deutsch-

Mergenthalerallee 10-12 65760 Eschborn 0800 182 0871 https://meritemea.com/de/

Merit Medical ist Hersteller der Embosphere® Mikrosphären und Marktführer in sphärischen Embolisationsmitteln. In weltweit über 300.000 Verfahren überzeugt die umfassende Embosphere® Datenlage durch sichere klinische Ergebnisse für effektive Embolisation bei z.B. hypervaskularisierten Tumoren oder arteriovenösen Fehlbildungen. Die Mikrosphären haben sich als "Gold Standard" in der Myomembolisation etabliert und sind weiterhin zugelassen für die Embolisation der Prostataarterien PAE.

zwischen Urologen und interventionellen Radiologen. Wann welche Therapie die individuell beste Option ist, wird stets anhand von standardisierten Scores (z.B. IPSS, QoL, IIEF) und Untersuchungen (z.B. Sonographie, Urodynamik, PSA-Bestimmung, MRT, Biopsie) abgewogen. Häufige Indikationen für die PAE sind die ausgeschöpfte oder die nicht vertragene medikamentöse Therapie, größere Prostatavolumina > 80ml, ausgeprägte Prostata-Protrusionen in die Harnblase (IPP), stark abgeknickte intraprostatische Harnröhrenwinkel (PUA) und letztendlich der Patientenwunsch nach einer nebenwirkungsarmen Therapie.

Durchführung einer PAE

Vor einer PAE müssen gerinnungshemmende Medikamente pausieren sowie die üblichen Kautelen für die intravaskuläre Kontrastmittelgabe eingehalten werden. Die PAE erfolgt nach Lokalanästhesie über einen Zugang durch die Leistenarterie, so dass auf eine Sedierung oder gar eine Vollnarkose verzichtet werden kann. Der eigentlichen Embolisation geht eine seitengetrennte diagnostische Angiographie der Beckenarterien voraus, um den Abgang der einzeln oder doppelt angelegten A prostatica (AP) zu detektieren. Die PAE ist ein technisch anspruchsvolles Verfahren, bedingt durch die variable Gefäßversorgung der Prostata. Die AP entspringt mit nahezu gleicher Häufigkeit aus der A vesicalis, der A. iliaca interna, der A. obturatoria und der A. pudenda interna. Die Zielarterie, die den Prostata Mittellappen versorgt wird mit einem filigranen Mikrokatheter sondiert, dessen Spitze für die Embolisation soweit wie möglich organnah positioniert wird. Aus dieser superselektiven Position wird vor der Embolisation eine dreidimensionale Angiographie (conebeam CT / CBCT) in der kapillären Phase durchgeführt um non-target Embolisationen z.B. der Harnblase, des Rektums und der Peniswurzel sicher auszuschließen. Diese Technik ist für die sichere Durchführung der Embolisation unabdingbar. Sollten sich Anastomosen aus der A. prostatica zu anderen Gefäßterritorien zeigen, müssen diese noch vor der Embolisation mit Coils verschlossen werden. Sofern die Position geeignet ist, wird die Embolisation mit 200 – 500 µm messenden Sphären durchgeführt. Diese bestehen aus Trisacrylgelatin oder aus Polyethylenglykol. Entscheidend für die Embolisationskapazität der Sphären ist einerseits die präzise Kalibrierung andererseits gute Suspensionseigenschaften. Beides ermöglicht die sichere Okklusion der intraprostatischen Arterien. Man möchte einen zu frühen Verschluss der präprostatischen Arterien durch zu große oder verklumpte Sphären ganz bewußt vermeiden. Die Embolisation erfolgt flussgetragen, d.h. der Blutfluß trägt die Sphären in das Drüsenparenchym, bis als Endpunkt die komplette Stase nachgewiesen wird. Gegen Ende, wenn sich der Widerstand in der Prostata erhöht, können sich Shuntgefäße demarkieren, die auch embolisiert werden sollten, um im Verlauf eine Reperfusion der Prostata vorzubeugen. Diese

Embolisations-Technik aus der Wedge-Position wird PerFecTED genannt.

Als unmittelbare Folge der Embolisation entsteht eine umschriebene Nekrose des Mittellappens, nicht jedoch der gesamten Drüse. Im Verlauf baut sich die Nekrose ab und die gedrosselte Durchblutung führt mittelfristig zu einer Schrumpfung und noch viel wichtiger, Umgestaltung des Mittellappens. Die Volumenminderung ist einerseits auf die glanduläre Atrophie, andererseits auf den Umbau des Stromas zurückzuführen. Die PAE ist ein schmerzloses, unblutiges und nebenwirkungsarmes Verfahren.

Die temporären Schmerzen sprechen gut auf nichtsteroidale Antiphlogistika an und verschwinden, wie die anderen Symptome auch, erfahrungsgemäß nach wenigen Tagen. Die weitere Betreuung des Patienten obliegt dem behandelnden Urologen. Es bietet sich allerdings an, die bildgebende Nachsorge im MRT durchzuführen, um Remodeling-Prozesse im Mittellappen gut zu dokumentieren.

Nach PAE empfinden etwa 76% der Patienten eine signifikante Besserung ihrer Beschwerden; ca. 42 % bereits in den ersten 48 Stunden. Studien haben gezeigt, dass die PAE in kleinen (<50ml), mittelgroßen (50-80ml) und großen (>80ml) Drüsen gleichermaßen effektiv ist. Der Symptom-Score konnte in allen drei Gruppen nach 6 Monaten signifikant verbessert werden. Die komplette Volumenreduktion entwickelt sich in 6 Monaten nach PAE und hält mindestens ein bis zwei Jahre vor.

Gerade bei Patienten mit einem akuten Harnverhalt ist die PAE eine etablierte therapeutische Alternative. Studien beschreiben, dass bei diesen Patienten in 87,5 - 91 Prozent der Dauerkatheter zwei Wochen nach der PAE erfolgreich entfernt werden kann. Eine prospektiv randomisierte Vergleichsstudie zwischen der TUR und der PUA mit dem bislang längsten Nachbeobachtungs-Zeitraum von 24 Monaten hat gezeigt, dass die TUR in den ersten 6 Monaten bessere Ergebnisse erzielt hinsichtlich der Volumenreduktion, der Beschwerdelinderung und der verbesserten Urodynamik als die PAE. Danach gleichen sich die Ergebnisse der TUR und der PAE an und sind für das zweite Nachbeobachtungs-Jahr nahezu identisch. Nach diesem heutigen Kenntnisstand lässt sich zusammenfassen, dass die TUR einen früheren therapeutischen Erfolg erzielt in den ersten 6 Monaten, allerdings auf Kosten lebenslanger Nebenwirkungen, wie der retrograden Ejakulation.

Fazit

Die PAE ist eine effektive Therapie des BPS vor allem bei mittelgroßen oder großen Prostatae. Auch wenn Langzeitergebnisse noch abgewartet werden müssen, die minimale Invasivität und die geringen Nebenwirkungen gehen mit einer hohen Patientenzufriedenheit einher.

Literatur beim Verfasser

Fertilitätsprotektion – Familienplanung nach einer Krebserkrankung

Viele junge Menschen werden vor dem 40. Lebensjahr, in der Blüte ihres Lebens, durch die Diagnose "Krebs" aus der Bahn geworfen. Durch die zunehmend besser gewordenen Therapien mit häufig guten Heilungschancen kommt dem Leben nach der Erkrankung heutzutage eine große Bedeutung zu. Da jedoch die Familienplanung aufgrund der beruflichen und sozialen Situation häufig zum Zeitpunkt der Erkrankung entweder gerade begonnen wurde oder evtl. noch in der Zukunft liegt, spielt der Erhalt der Fertilität für die betroffenen Patientinnen eine besondere Rolle. Erfolgen Maßnahmen, um die Fertilität in der Zukunft in gewissem Umfang zu gewährleisten oder zumindest die Chancen auf eine Empfängnis zu erhöhen, so stärkt dies auch zusätzlich die Psyche der Patientin in der schweren Zeit der Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung und gibt damit Hoffnung auf ein Leben ohne Einschränkungen nach der Therapie.



Durch den Einsatz von Chemotherapeutika oder einer Bestrahlung zur Behandlung von Krebserkrankungen können – abhängig von Dosis und Art der Behandlung – die in den Eierstöcken ruhenden Eizellen zerstört werden und die Behandlung somit "ovartoxisch" wirken. Neben Krebserkrankungen gibt es auch schwere Erkrankungen des Immunsystems, wie z.B. den systemischen Lupus erythematodes, die aplastische Anämie oder vereinzelt Rheumatische Erkrankungen, die ebenfalls einer Chemotherapie bedürfen und bei denen daher ebenso eine evtl. Fertilitätsprotektion diskutiert werden sollte.

Während sich bei Männern durch das Einfrieren von Spermien oder Hodengewebe die Fertilitätsprotektion (vorausgesetzt, dass rechtzeitig daran gedacht wird) relativ leicht realisieren lässt, ist die weibliche Fertilitätsprotektion medizinisch deutlich schwieriger umzusetzen.

Im deutschsprachigen Raum haben sich deshalb



über 115 Zentren aus Deutschland, der Schweiz und Österreich im Netzwerk "FertiPROTEKT e.V." zusammengeschlossen, um eine flächendeckende Beratung betroffener Frauen zeitnah zu ermöglichen. In jährlichen Treffen werden Konzepte der einheitlichen Behandlung diskutiert und erweitert. Entsprechende Zentren, Therapien und Registerdaten finden Sie auf der Homepage www.fertiprotekt. de. Neue Empfehlungen zur Indikationsstellung und Therapie wurden gerade publiziert.

Techniken der Fertilitätsprotektion

Zur eigentlichen Fertilitätsprotektion stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, die einzeln oder auch in Kombination vor Beginn einer Chemotherapie und/oder Bestrahlung angewendet werden können. Zu diesen zählen:

- die Ruhigstellung der Eierstöcke durch Medikamente,
- die Gewinnung von Eizellen, die unbefruchtet oder befruchtet eingefroren und gelagert werden können,
- die Entnahme von Eierstockgewebe über eine Bauchspiegelung mit Einfrieren des gewonnenen Gewebes oder
- die Verlagerung der Eierstöcke aus dem Strahlengebiet, wenn eine Bestrahlung im kleinen Becken erforderlich ist.

Bei der Entscheidung, ob und wenn ja, welche Therapien zur Anwendung kommen, spielen mehrere Aspekte eine Rolle:

1) wie schädigend ("ovartoxisch") die jeweilige Chemotherapie/Strahlentherapie für die Eizellen



Prof. Dr. Ariane Germeyer

in den Eierstöcken ist,

- 2) wie gut die ovarielle Reserve der Patientin zum Zeitpunkt der Erkrankung ist (d.h. wie viele Eizellen der Frau noch zur Verfügung stehen. Dieses ist u.a. altersabhängig, aber auch individuell genetisch disponiert unterschiedlich),
- 3) wie hoch das Sicherheitsbedürfnis der Patientin ist und
- 4) nicht zuletzt, ob sich die Patientin die Therapie leisten kann, da weiterhin derartige Maßnahmen in aller Regel nicht von den Krankenkassen getragen werden.

Detailliertere Beschreibung der einzelnen, aktuell zur Verfügung stehenden Verfahren

1) Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRHa):

Die medikamentöse Ruhigstellung der Eierstöcke mit dem Ziel des Schutzes der Eizellen ("Ovarprotektion") wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

> Da jedoch viele Studien Hinweise auf einen Schutz der Eierstöcke bei gleichzeitig wenigen Nebenwirkungen aufweisen, kann dieses Verfahren eigentlich immer zum Einsatz kommen, sollte jedoch nie als alleiniges Verfahren zur Fertilitätsprotektion angeboten werden. Die erste Gabe des GnRHa sollte möglichst ½-1 Woche vor der ersten Chemotherapie erfolgen. Zu den bekannten Nebenwirkungen zählen typische Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen, trockene Schleimhäute, Schlafstörungen

und womöglich Stimmungsschwankungen. Diese treten üblicherweise im Rahmen der Chemotherapie auch sonst, wenngleich etwas später, auf. Ein Vorteil der Behandlung wiederum stellt die nach einer einmaligen Blutung (diese lässt sich i.d. Regel nicht vermeiden) anschließende Amenorrhoe dar, die Blutungsstörungen während der Chemotherapie vermeidet.

2) Eizellgewinnung:

Eine ovarielle Stimulation zur Gewinnung von Eizellen kann zu jedem Zeitpunkt im Menstruationszyklus begonnen werden, ohne Hinweis auf eine Reduktion der Eizellqualität für den späteren Transfer. Bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren wie dem Brustkrebs, sollte eine Off-label Behandlung mit Letrozol (5mg/täglich bereits ab dem 1. Tag der Stimulation bis 5 Tage nach Eizellentnahme) durchgeführt werden. Laut der derzeitigen Studienlage gibt es keinen Hinweis auf eine Erhöhung fetaler Fehlbildungen oder eine Reduktion der Eizellzahl/-qualität durch die Anwendung. Darüber hinaus konnten Studien zeigen, dass die Ei-



zellzahl, die im Rahmen der Fertilitätsprotektion bei bösartigen Erkrankungen gewonnen wird - mit Ausnahme von Tumoren, bei denen eine Ovarchirurgie vorgeschaltete war – identisch ist zu der von Frauen mit unerklärter Unfruchtbarkeit und lediglich von der individuellen Eizellreserve ("Ovarialreserve") abhängt. In den Händen erfahrener Reproduktionsmediziner spricht auch nichts gegen das Einfrieren ("Kryokonservierung") von reifen Eizellen anstelle befruchteter Zellen, was den Frauen die Partnerwahl für die Zukunft offen hält. Bei guter ovarieller Reserve und begrenztem Zeitintervall kann gegebenenfalls auch eine In vitro-Maturation erwogen werden. Hierbei handelt es sich um das Nachreifen nicht komplett ausgereifter Eizellen in vitro. Dies ist bis dato jedoch ein experimentelles Vorgehen.

3) Ovargewebe-Kryokonservierung:

Steht die Therapie unmittelbar bevor und liegt kein erhöhtes OP-Risiko bei einer betroffenen Frau vor (dies könnte aufgrund einer Intubationsproblematik bei mediastinalem Tumor oder bei Vorerkrankungen im Bauchraum mit evtl. schweren Verwachsungen der Fall sein), so kann bei ausreichender ovarieller Reserve und möglichst nicht zu hohem Alter der Patientin (optimal ≤35 Jahre) eine Bauchspiegelung zur schonenden Ovargewebeentnahme durchgeführt werden. Typischerweise wird dabei mindestens ein halbes Ovar entnommen; das Ovargewebe wird anschließend in Teilstücken tiefgefroren und kann dann bei bestehender Ovarialinsuffizienz sukzessive retransplantiert werden. Die anschließende Gewebeaktivität ist zwar begrenzt, dennoch können überwiegend Konzeptionen im Spontanzyklus oder durch Eizellentnahme im natürlichen Zyklus verzeichnet werden.

4) Kombination der Maßnahmen:

Die einzelnen Methoden können dabei miteinander kombiniert werden, um die Chance auf eine Schwangerschaft zu erhöhen. Hierbei ist es von Vorteil, eine gewisse Reihenfolge einzuhalten. Zunächst sollte die Ovargewebeentnahme erfolgen, gefolgt von einer ovariellen Stimulation, die am 2. postoperativen Tag gestartet werden kann. Die Gabe eines GnRHa erfolgt am Tag der Follikelpunk-



Individuelle Beratung des Risikos einer Chemotherapie-induzierten Ovarialinsuffizenz

Es gilt grundsätzlich, dass das Risiko des Verlustes der Ovarialfunktion bei guter vorbestehender Ovarialreserve und milder Chemotherapie vor dem 30. Lebensjahr nur gering ist, diese aber mit zunehmendem Alter, abnehmender ovarieller Reserve und Zellzyklus-unspezifischen Chemotherapien (insb. Alkylantien) zunimmt. Entsprechend sollte eine individuelle Beratung der Frauen erfolgen. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Beratung besteht darin, den Frauen die Furcht vor einer späteren Schwangerschaft nach der Chemotherapie zu nehmen. Hier liefern insbesondere Registerstudien aus den skandinavischen Ländern beruhigende Ergebnisse, die keine erhöhten Fehlbildungszahlen oder Neumutationen zeigten, vorausgesetzt, dass eine Karenz zur vorausgegangenen Chemotherapie, aber auch zur Antihormontherapie eingehalten wird. Wird erst zwei Jahre nach Tumorbehandlung eine Schwangerschaft angestrebt, finden sich keine vermehrten Totgeburten. Bei einem kürzeren Abstand zwischen Chemotherapie und Schwangerschaft besteht hierfür laut einigen Studien eine erhöhte Inzidenz. Bei einzelnen Vorerkrankungen können Schwangerschaftskomplikationen häufiger auftreten. Dazu zählen u.a. Fehlgeburten, aber auch Wachstumsretardierungen und Frühgeburten nach Bestrahlungen des kleinen Beckens; ebenso wie vermehrt Anämien nach Gehirntumoren oder ein Gestationsdiabetes nach Knochentumoren.

Hormonsubstitution nach Beendigung der Chemotherapie

Eine Erholung der ovariellen Funktion nach erfolgter Chemotherapie dauert durchschnittlich 9-12 Monate, in seltenen Fällen auch 18 Monate oder länger. Nicht zuletzt deshalb ist es unsere Pflicht. bei hormonunabhängigem Tumor auf eine adäguate Hormonsubstitution in der Phase nach der Chemotherapie hinzuweisen. Diese sollte auch bei persistierender Ovarialinsuffizienz (vorzeitige Ovarialinsuffizienz = POI), gewährleistet werden, um eine erhöhte Morbidität und Mortalität betroffener Frauen zu vermeiden, die sonst eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen und Osteoporose assoziierter Probleme aufweisen.

Kostenübernahme fertilitätsprotektiver Maßnahmen

Bezüglich der Kostenübernahme ist noch sehr viel (Aufklärungs-) Arbeit zu leisten. Bedenkt man die psychische Belastung, die neben der ohnehin schweren onkologischen Erkrankung durch einen unerfüllten Kinderwunsch entsteht und zu möglichen Folgeerkrankungen Betroffener führt, ist es schwer zu verstehen, dass Krankenkassen "aktuell" zwar viele medizinisch wichtige und sinnvolle, aber auch sinnlose Therapien und Maßnahmen tragen, sich aber scheuen, die Kosten für die Fertilitätsprotektion zu übernehmen. Diese bewegen sich bei 180,- Euro pro Injektion eines GnRHa (i.d. Regel 3-4x erforderlich), bei ca. 4000,- Euro für die Eizellgewinnung und ca. 1000,- Euro für die Entnahme von Ovarialgewebe. Jährliche Lagerungskosten von ca. 300 Euro schließen sich an.

Aber auch durch die Nutzung fertilitätsprotektiver Maßnahmen kann die Geburt eines Kindes nicht garantiert werden, da diese auch von vielen anderen Faktoren, u.a. auch männlichen Faktoren, abhängt. Es konnte jedoch ermittelt werden, dass durch die Gewinnung von 13,5 Eizellen vor dem 26. Li. eine 40 %ige, bei 8,3 Eizellen im Alter von 36-40 Jahren noch eine 25 %ige Schwangerschaftschance besteht. Bei der Transplantation von kryokonserviertem Gewebe liegen die zu erwartenden Chancen bei ca. 30-35 %, vorausgesetzt, dass eine adäquate Anzahl von Follikeln in dem eingefrorenen Gewebe vorliegt.

Wir würden uns wünschen, dass alle Kollegen auf eine entsprechende Beratung aufmerksam machen, so dass die Patientinnen die Chance haben, adäguat informiert und behandelt zu werden.



Das Team von FertiProtect

- Prof. Dr. med. Ariane Germeyer Universitäts-Frauenklinik Abt. für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Im Neuenheimer Feld 440 69120 Heidelberg +49 (0) 6221 56-7856 https://www.klinikum.uniheidelberg.de
- Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen
- Prof. Dr. med. Frank Nawroth Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, amedes MVZ Hamburg
- Priv.-Doz. Dr. med. Nicole Sänger ReProGyn, Universitätsklinikum Frankfurt
- Dr. rer. nat. Jana Liebenthron Universitäts-Frauenklinik Bonn
- Moritz Suerdieck Institut fiore - Abteilung für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie des Kantonsspital St. Gallen
- Prof. Dr. med. Michael von Wolff Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik -Inselspital Bern
- Ferring Arzneimittel GmbH BU Fertilität Fabrikstraße 7, 24103 Kiel +49 (0)431/58 52 0 Zentrale www.ferring-fertilitaet.de

Kompendium für Fachkreise



■ FertiPROTEKT Netzwerk e.V. Geschäftsstelle Weißdornweg 17 D-35041 Marburg/Lahn Tel.: +49 (0) 64 20-305 05 83 e-mail: info@fertiprotekt.com www.fertiprotekt.com

Modulation des mütterlichen Immunsystems in der Schwangerschaft durch Omega-3-Fettsäuren

Ein eigenes Kind zu bekommen ist für viele Frauen ein wichtiger Aspekt in der persönlichen Lebensplanung. Ein soziales Phänomen der Gesellschaft ist das zunehmende Alter der Frauen bei der ersten Schwangerschaft. Durschnittlich 3 Jahre älter bei der Erstgeburt waren die in den 1960er Jahren geborenen Mütter als die Mütter, die in den Jahren 1942 – 1946 entbunden hatten. Nicht selten gehen der erfolgreichen Austragung einer Schwangerschaft eine oder mehrere frustrane Versuche mit Abgängen in den ersten Schwangerschaftswochen voraus oder es fehlen Schwangerschaftszeichen wie ein positiver Schwangersschaftstest trotz regelmässigem Ovulationsmonitoring und VZO (Verkehr zum Optimum).

Nicht selten sind gerade die Aborte in der Frühschwangerschaft für die Betroffenen mit einer erheblichen psychischen Belastung verbunden. Diagnostisch werden die Hormonsituation der Mutter, das mütterliche Gerinnungssystem, eine genetische Untersuchung beider Elternteile sowie eine Prüfung der Spermaqualität des Mannes (Spermiogramm) durchgeführt, um mögliche Ursachen in diesen Bereichen diagnostizieren und gegebenenfalls therapieren zu können. Eine zentrale Rolle bei der Austragung eines Kindes spielt jedoch das mütterliche Immunsystem, was ebenso wie die oben genannten Faktoren einer Diagnostik unterzogen werden kann, um es dann therapeutisch zu beeinflussen.

In einer Schwangerschaft muss das Immunsystem der werdenden Mutter eine für sie und den Embryo überlebenswichtige Leistung vollbringen, in dem es von Beginn der Schwangerschaft mit der Befruchtung der Eizelle bis zur Geburt Toleranz gegenüber dem für den mütterlichen Organismus fremden Antigen induziert.

Da die Eizelle nach der Befruchtung einen diploiden Chromosomensatz trägt, der zur Hälfte jeweils aus dem mütterlichen und väterlichen Genmaterial besteht, erfüllt die befruchtete Eizelle für das Immunsystem der Mutter die Kriterien eines Allotransplantats, also eines Transplantats eines Individuums derselben Spezies.

Die Funktion des Immunsystems – zentrale und periphere Toleranz

Die konventionelle Vorstellung der Funktion des menschlichen Immunsystems ging davon aus, dass das Immunsystem nur zwischen dem eigenen Selbst und fremdem Antigen unterscheiden könne. Würde dies zutreffen, so wäre eine Schwangerschaft unmöglich. Darüberhinaus käme es zum Beispiel permanent zu Entzündungen im Gastrointestinaltrakt, da, diese Vorstellung zugrunde gelegt, die physiologische Darmflora, die ebenso aus fremden Mikroorgansimen besteht, einem dauerhaften Abwehrprozess des menschlichen Immunsystems unterliegen würde.

Um also eine Schwangerschaft zu ermöglichen (sowie auch die für bestimmte Prozesse notwendigen Mikroorganismen nicht permanent zu eliminieren) haben sich im Laufe der Evolution bestimmte Meachnismen, insbesondere im spezifischen Immunsystem entwickelt, die eine Coexistenz von fremdem Antigen im menschlichen Organismus ermöglichen.

Bereits während der Reifung der B-Zellen im Knochenmark, die später die Produktion der Immunglobuline übernehmen sowie der T-Zellen anfangs im Knochenmark, später im Thymus, greifen verschiedene Selektionskriterien, die zum Einen sicher stellen sollen, daß eine möglichst große Vielfalt an Zellen heranreifen kann, die viele potentiell gefährliche Erreger zukünftig erkennen können, auf der anderen Seite jedoch das eigene Selbst nicht als gefährlich einstufen und es permanent angreifen, wie es zum Beispiel bei Autoimmunerkrankungen der Fall ist. Diese Auswahlkriterien während der Zellreifung werden auch als zentrale Toleranz bezeichnet

Da sich jedoch das Immunsystem nicht auf jedes mögliche zukünftige Antigen schon in der Phase der zentralen Toleranz adaptieren kann, unterlie-



Dr. med. Sebastian Pfeiffer

gen insbesondere die T-Zellen auch nach der Migration aus dem Thymus einem Regulierungsprozess, der auch als periphere Toleranz bezeichnet wird und für die Schwangerschaft eine entscheidende Rolle spielt.

Eine wichtige Aufgabe fällt dabei den sog. "Antigen präsentierenden Zellen" (APC) – in der Haut auch als Langerhans'sche Zellen bekannt – zu. Funktion dieses Zelltyps ist, wie der Name schon sagt, die Aufnahme fremden Antigens und die Präsentation dieses Antigens im nächstgelegenen Lymphknoten gegenüber dem T-Zellsystem, um eine Reaktion des Immunsystems entweder in Form von Zellproliferation und Immunglobulinsynthese (Abwehr), Toleranz oder Anergie (Ignoranz) auszulösen. Ist das präsentierte Antigen harmlos, bekommen die APC nur das Signal "Antigen erkannt". Signal 1 wird nicht aktiviert, das Antigen wird den CD4+-T-Zellen präsentiert und ignoriert (Anergie). Dieser Mechanismus ist jedoch sehr instabil. Erhalten die APC zusammen mit dem Antigen ein zweites costimulatorisches Signal (Signal 2), so werden die APC aktiviert und können dann bei der Antigenpräsentation gegenüber dem T-Zellsytem in Abhängigkeit vom dritten Stimulus (Signal 3) entweder eine offensive Reaktion des Immunsystems oder eine Toleranz induzieren. Dieser Toleranzmechanismus ist zwingend während einer Schwangerschaft erforderlich, um die befruchtete Eizelle und später den Embryo nicht zu gefährden, was unter Umständen zu einer Beendigung der Schwangerschaft bereits in der frühen Phase führt. Die Toleranz induzierenden Zellen werden als regulatorische T-Zellen bezeichnet und haben den Phänotyp CD4+/CD127-/CD25+ und sind FoxP3 positiv. Der zahlenmäßig größte Teil der regulatorischen T-Zellen wird über das dritte costimulatorische Signal an die APC generiert.

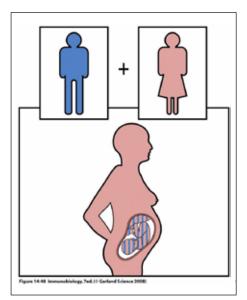
So führen die Signale Interleukin-10 und TGF-Beta, typische antiinflammatorische (TH2) Zytokine, über die APC zur Bildung regulatorischer T-Zellen, die für die Schwangerschaft notwendig sind. TNF-alpha und Interleukin-6 hingegen, auch als proinflammatorische Zytokine (TH1-Zytokine) oder "dangerous signale" bezeichnet, führen zu einer Zellproliferation im Sinne einer aggressiven Antwort, die selbstverständlich sinnvoll ist und benötigt wird, um für den humanen Organsimus gefährliche Mikroorgansmen zu bekämpfen, respektive Tumorzellen zu eliminieren oder Altvirusinfektionen zu kontrollieren.

Entscheidung zwischen Toleranz und AbstoBung

Entgegen der Vermutung, eine Reaktion des Systems findet erst ab dem Zeitpunkt der Einnistung einer Eizelle in den Uterus statt, ist jedoch davon auszugehen, dass eine Entscheidung zwischen Toleranz und Abstoßung zeitlich früher erfolgt. So vergehen von der Befruchtung einer Eizelle bis zu deren Einnistung im Uterus, oder auch vom Transfer einer befruchteten Eizelle bei der assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung, bis zu einer Einnistung in der Regel 3 Tage. Setzt man die befruchtete Eizelle mit einem Mikroorganismus gleich, dann würde es in Analogie bedeuten, dass Immunsystem ließe sich 3 Tage Zeit eine Antwort zu induzieren.

In dieser Zeit könnten Mikroorgansimen bereits aufgrund Ihrer hohen Teilungsfrequenz eine unter Umständen bedrohliche Konzentration im Organismus erreicht haben. Daher kann davon ausgegangen werden, dass (ähnlich wie man es in der Transplantationsmedizin beobachten kann) eine Reaktion auf die befruchtete Eizelle in einem Zeitfenster von nur wenigen Stunden erfolgt. Ist das mütterliche

Immunsystem also vor dem Kontakt mit der befruchteten Eizelle initial in einem proinflammatorischen, entzündlichem (TH1) Modus, so wird die befruchtete Eizelle eher als fremd und gefährlich erkannt werden - es findet eine Abstoßung statt.



copyright: Janeway Immunology

Studien zeigen, dass eine ausreichende Versorgung mit den wertvollen Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA die weibliche Fruchtbarkeit und gesunde Entwicklung des Ungeborenen im Mutterleib unterstützen. Bei unerfülltem Kinderwunsch kann es daher sinnvoll sein, die Versorgung zu optimieren.

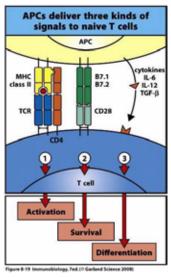
Andere Forschungsarbeiten konnten belegen, dass Fischöle und Omega-3-Fettsäuren auch für die Schwangerschaftsdauer und frühkindliche Reife eine Rolle spielen. Demnach hängen beispielsweise Geburtsgewicht, Gehirnfunktion und Sehvermögen der Kleinen von der mütterlichen Versorgung ab. Experten empfehlen Frauen mit Kinderwunsch sowie angehenden Müttern, die Nährstoffversorgung zu ergänzen, z.B. durch Kapseln mit 1000 mg Omega-3-Konzentrat mit 225 mg DHA (Docosahexaensäure) und 325 mg EPA (Eicosapentaensäure).

Theoretisch kann es aufgrund der immer wiederkehrenden Antigenpräsentation während der gesamten Schwangerschaft zu einer Änderung der Antwort von Toleranz zu Abstossung gegenüber der befruchteten Eizelle kommen. Besonders kritisch sind jedoch die ersten 12 Wochen einer Schwangerschaft, da in dieser Zeit die befruchtete Eizelle noch sehr klein ist und alleine durch Aktionen des Immunsystems eliminiert werden kann.

Der therapeutische Einfluß von Omega-3-Fettsäuren

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse und des zentralen Einflusses der antiinflammatorischen Mediatoren (Interleukin-10, TGF-Beta) und proinflammatorischen Signale (Interleukin-6, TNF-alpha) auf die Art der immunologischen Antwort, soll die Rolle des Einsatzes der mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA auf eine Verbesserung der "Baby Take Home Rate" genauer betrachtet werden:

Omega-3-Fettsäuren sind eine spezielle Gruppe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die für den



copyright: Janeway Immunology



Menschen lebensnotwendig sind.

In diesem Zusammenhang ist auch die aktuelle Versorgungslage in der Bevölkerung zu erwähnen. Diese ergibt ein eher kritisches Bild. So verzeichnete der Ende Januar 2017 veröffentlichte Ernährungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) beim Verbrauch von Fisch einen deutlichen Rückgang. Insbesondere fettreiche Fische stellen die Hauptquelle für die wichtigen langkettigen und biologisch aktiven Omega-3-Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure)

und DHA (Docosahexaensäure) dar.

Damit dürfte sich die ohnehin unzureichende Versorgung der Bevölkerung mit Omega-3-Fettsäuren noch weiter verschlechtert haben.

Messungen des Omega-3-Status in Körpergeweben, die die beste Auskunft über den Versor-

gungsstatus geben, bestätigen dies. HS Omega-3-Index-Werte liegen in Deutschland im mittleren bis unteren Bereich.

Die Omega-3-Fettsäure DHA ist übrigens auch ein zentraler Baustein bei der Entwicklung des embryonalen Zentralnervensystems.

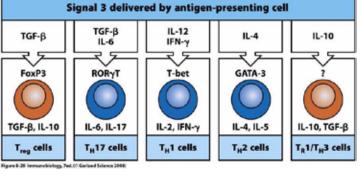
Den Omega-3-Fettsäuren werden unterschiedliche positive gesundheitliche Effekte zugeschrieben.

Neben den immunmodulatorischen Aspekten, verbessern diese

langkettigen Fettsäuren beispielsweise die rheologischen Eigenschaften des Blutes (Fließeigenschaften) und haben damit eine antithrombotische Wirkung. Sie wirken stabilisierend auf den cardialen Rhythmus – hier ist insbesondere das in der Kardiologie eingesetzte Präparat "Omacor" als Vertreter anzuführen. Unter Omega-3-Supplementierung reduzieren sich auch Neutralfette (Triglyceride); es erhöht sich die Synthese des HDL-Cholesterins, damit geht ein positiver Effekt bei Fettsoffwechselstörungen einher. Insbesondere DHA und EPA reduzieren die Synthese von proinflammatorischen Mediatoren (TH1-Antwort) wie Interleukin-6, TNF-alpha, Interleukin-1beta und auch des C-reaktiven Proteins (CRP) nachhaltig. Damit sind EPA und DHA oft eingesetzte Adjuvantien in der Therapie entzündlicher Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen oder dermatologische Erkrankungen wie Psoriais oder Neurodermitis, weil es insbesondere bei diesen Erkrankungen zu einer deutlichen Verschiebung in Richtung einer entzündlichen TH1-Antwort im Immunsystem und damit zu einer dauerhaften entzündungsfördernden Immunsituation

Die dritte Omega-3-Fettsäure aus pflanzlichen Quellen (alpha-Linolensäure), enthalten z. B. in Lein- oder Walnussöl, zeigt diese ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung nicht, da sie im humanen System erst in EPA und DHA umgewandelt werden muss. Dieser Umwandlungsprozess durch das Enzym Delta-6-Desaturase unterliegt einer Limitierung, das bedeutet, dass nur maximal 10 % (6 %EPA, 4 % DHA) der aufgenommenen alpha-Linolensäure umgewandelt werden kann. Bei Linolsäure-reicher Diät reduziert sich dieses Umwandlungslimit wahrscheinlich noch weiter bis auf nur lediglich 2 %.

Die Reduktion der Synthese proinflammatorischer Zytokine durch EPA und DHA ist jedoch nicht gleichzusetzen mit einer immunsuppressiven Therapie wie es zum Beispiel bei Einsatz von Steroiden (Cortison) durch Hemmung des Signaltransduktionsfaktors Nf-kappaB und der Induktion von Apoptose (Zelltod) an den T-Zellen kommt. Omega-3-Fettsäuren sind somit ein Tool zur Immunmodulation, da sie bei Einsatz nicht zu einer möglichen Erhöhung der Infektanfälligkeit führen, sondern ausschließlich positive und harmonisierende Effekte auf das Immunsystem zeigen.



Werden Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA also konsequent in einer Konzentration von mindestens 300 mg EPA und 200 mg DHA pro Tag vor und während einer Kinderwunschtherapie und folgender Schwangerschaft, respektive bereits vor Ovulation, wenn es sich um eine auf natürlichem Weg herbeigeführte Konzeption handelt, eingesetzt, so reduziert sich eine mögliche TH1-Antwort (Aggression) gegenüber der befruchteten Eizelle.

Dieses führt somit zu einer Verschiebung in Richtung einer TH2-Antwort im Sinne einer Toleranz

Daraus folgt, dass der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren in der Fertilitätstherapie eine sinnvolle unterstützende Maßnahme darstellt, die insbesondere bei bereits bestehendem Kinderwunsch mit fehlenden Zeichen für eine Schwangerschaft oder gehäufter Abortneigung die Gesamtsituation des Immunsystems für Mutter und Embryo für eine erfolgreiche Schwangerschaft optimieren kann.

Omega-3-Fettsäuren können die Chance schwanger zu werden und zu bleiben, deutlich erhöhen.

Eigene Erfahrungen weisen auf eine Größenordnung von bis zu 30 % hin.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

■ Queisser Pharma GmbH & Co. KG Stichwort "Kinderwunsch" Schleswiger Straße 74 24941 Flensburg Fax: 0461/ 99 96 170 E-Mail: info@queisser.de

■ Informationsbroschüre



Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Erkrankungen der Nerven in Armen und Beinen sog. Polyneuropathien werden z.B. durch Diabetes mellitus, Alkohol oder schädigende Medikamente verursacht. Ein seltener, aber relevanter Subtyp einer Polyneuropathie mit Lähmungserscheinungen ist die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP). Sie wird durch eine Autoimmunentzündung verursacht. Der Erkrankungsgipfel liegt im 5.-6. Lebensjahrzehnt, aber auch Kinder können betroffen sein. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen.

Die Patienten entwickeln langsam eine seitengleiche Schwäche der Köperstamm-nahen (proximalen) oder -fernen (distalen) Muskulatur. In der Textbox werden typische Symptome und der Erkrankungsverlauf an einem Beispiel veranschaulicht (unten auf dieser Seite).

Die Diagnose der CIDP muss sorgfältig gestellt werden, da die Erkrankung komplex ist. Eine zeitnahe Diagnose ist wichtig, um eine rasche, gezielte Therapie zu ermöglichen. Zur Sicherung der CIDP-Diagnose wurden zahlreiche diagnostische Kriterien entwickelt, von denen sich die revidierten EFNS/ PNS-Kriterien (Tabelle 1) aus dem Jahr 2010 aufgrund einer Sensitivität von 81,3 % durchgesetzt haben. Die Diagnose beruht auf klinischen und neurophysiologischen Kriterien sowie weiteren Parametern als Zusatzkriterien. Bei den klinischen Kriterien werden eine mindestens zweimonatige Dauer der proximalen und distalen Muskelschwäche aller Extremitäten sowie der sensiblen Dysfunktion vorausgesetzt. Der Verlauf der Erkrankung kann dabei chronisch zunehmend oder schubförmig sein.

Die neurophysiologischen Kriterien werden als Herzstück der CIDP Diagnose angesehen. Darin steht die Demonstration der typischen Eigenschaften der Demyelinisierung der sensiblen und motorischen Fasern im Vordergrund. Die Anwendung der EFNS/PNS-Kriterien aus dem Jahr 2010 (Tabelle 1) bietet den Vorteil, dass eine definitive Diagnose gestellt werden kann, wenn auch nur ein motorischer Nerv betroffen ist, sofern mindestens 2 Zusatzkriterien erfüllt sind. Überdies hinaus sollten neurophysiologische Verlaufskontrollen ca. alle 6 Monate stattfinden, um die Diagnose oder die Wirksamkeit der Therapie zu überprüfen. Hier können zusätzlich elektromyographische Messungen hilfreich sein, bei der eine dünne Nadel in den Muskel eingeführt wird, um eine fortwährende akute Schädigung festzustellen.

Das Ansprechen auf die Therapie unterstützt ebenfalls die Diagnose der CIDP. Zu den Zusatzkriterien gehört des Weiteren die Erhöhung des Gesamteiweißes bei normaler Zellzahl in der Nervenwasseranalyse sowie eine Schwellung und Kontrastmittelanreicherung der Nervenwurzeln oder des Beinnervengeflechts in der kernspintomographischen (Magnetresonanztomographie, MRT) Untersuchung. Sollte kein MRT zur Verfügung stehen, kann durch eine Nervensonogaphie die Vergrößerung der Nerven von entsprechend ausgebildeten Untersuchern dargestellt werden (s. Abbildung). Als weiteres Zusatzkriterium gilt eine Biopsie eines Beinnervens. Hierbei können ggf. Zeichen der De- und Remyelinisierung oder eine Entzündung nachgewiesen werden. Diese Veränderungen sind nicht spezifisch für eine CIDP, können jedoch helfen, andere immunvermittelte, rheumatologische oder hämatologische Erkrankungen wie z.B. eine Vaskulitis, eine Amyloidose oder ein Lymphom abzugrenzen bzw. auszuschließen.

Zur besseren Zuordnung der CIDP und ihrer Varianten wird seit Jahren nach adäquaten serologischen Biomarkern gesucht. Bisher wurden bei der CIDP Antikörper gegen verschiedene Nervenscheideneiweiße wie PO und PMP22 beschrieben, jedoch ohne bisher Einzug in die klinische Routineverwendung erfahren zu haben. Kürzlich wurden bei der

Fallbericht

Frau B. bemerkte mit 43 Jahren erstmalig Kribbelmissempfindungen der Füße und eine Fußheberschwäche links. Im Verlauf der nächsten 12 Monate waren die Kribbelmissempfindungen bis zu beiden Oberschenkeln aufgestiegen. Zu diesem Zeitpunkt hatte Frau B. bis auf einen arteriellen Hypertonus keine weiteren Vorerkrankungen und insbesondere keinen Diabetes mellitus; ein regelmäßiger Alkoholkonsum oder eine Einnahme von Medikamenten bestand nicht. Die Familienanamnese für Polyneuropathien oder andere neurologische Erkrankungen war nicht wegweisend.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung bot die Patientin einen regelrechten Hirnnerven-Status. In der Prüfung der Motorik fanden sich keine Atrophien, keine Faszikulationen, jedoch eine leichtgradige Hüftbeugerschwäche und eine leicht- mittelgradige Fußheberschwäche beidseits. Die Muskeleigenreflexe waren bis auf den Achillesehnenreflex erhalten. Die Sensibilitätsprüfung erbrachte eine Taubheit beider Unterschenkel. Das Gangbild war leicht breitbasig und unsicher. Laborchemisch konnte eine metabolische (Diabetes mellitus, Hypovitaminose, Schilddrüsen-, Leber- oder Nierenerkrankung), eine hämatologische (Plasmozytom, Lymphom), eine rheumatologische (rheumatoide Arthritis, Kollagenose, Vaskulitis) oder eine infektiöse Genese (Hepatitis-, HIV-, Lues- oder Borrelieninfektion) ausgeschlossen werden. Das Tumorscreening blieb ohne pathologischen Befund. In der Liquoranalytik konnte eine Eiweißerhöhung von 1400 mg/l nachgewiesen werden. Die neurographischen Messungen zeigten eine beinbetonte, demyelinisierende sensomotorische Polyneuropathie. Der Befund einer Suralisbiopsie war mit der Diagnose einer CIDP vereinbar.

Nach der Diagnosestellung erhielt die Patientin zunächst Glukokortikosteroide. Darunter kam es jedoch zu einer Verschlechterung der Beschwerden sowie zum Auftreten von Nebenwirkungen wie einer depressiven Verstimmtheit, so dass eine Umstellung der Therapie auf intravenöse Immunglobuline erfolgte. Darunter konnte eine Stabilisierung der CIDP-Symptome erreicht werden.

RENMEDOA

RENMEDOA

I A 6.17 COX



Nervensonographie A) der spinalen Wurzeln C5 und C6 im Querschnitt (links) und Längsschnitt (rechts) und B) des Nervus medianus auf Höhe des mittleren Oberarms (links) und des mittleren Unterarms (rechts). Die Nervenwurzeln sowie der Nervus medianus stellen sich vergrößert dar. Die Bilder wurden von Dr. Karsten Schmidt angefertigt und zur Verfügung gestellt. CIDP Eiweißbestandteile der Schnürringregion als immunogenes Ziel ausgemacht. Antikörper gegen Neurofascin (NF) 186, NF 155, Caspr1 und Contactin-1 werden bei ca. 10% der CIDP Patienten detektiert. Wie diese Antikörpervermittelten CIDP Formen in Zukunft klassifiziert werden, ist noch nicht abschlie-Bend geklärt. Auf

jeden Fall sollten

die Antikörper bestimmt werden, denn Betroffene mit den Antikörpern sprechen mitunter unzureichend auf eine Behandlung mit intravenösem Immunglobulin G (IVIg)-Therapie an, jedoch z.T. besser auf Rituximab.

Zusätzlich zu den klinischen, neurophysiologischen, bildgebenden und laborchemischen Untersuchungen sollten zur Verlaufskontrolle der CIDP klinische Skalen erhoben werden. In zahlreichen CIDP Studien haben sich z. B. der INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment)-Test sowie der Muskelkrafttest nach MRC (Medical Research Council) als praktikabel und sinnvoll erwiesen. Als weitere Verlaufsparameter eignen sich z. B. eine standardisierte Gehstrecke oder eine quantitative Griffkraftanalyse.

Pathogenese

Auch wenn die Pathogenese der CIDP nicht vollständig verstanden ist, ist es allgemein akzeptiert, dass es sich um eine immunvermittelte Erkrankung handelt. Es ist bekannt, dass infektiöse Erkrankungen wie z. B. Infektionen der Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes eine CIDP auslösen können. Ein weiterer Triggerfaktor wird Impfungen zugeschrieben. Durch die Aufarbeitung von Nervenbiopsien können Entzündungen mit T-Zellen und Makrophagen nachgewiesen werden. Im Blut und im Nervenwasser finden sich eine erhöhte Menge verschiedener entzündlicher Botenstoffe, die für die T-Zellaktivierung verantwortlich sind. Zusätzlich können ggf. Autoantikörper (s.o.) nachgewiesen werden.

Therapie

Zur Therapie der CIDP stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Eine Therapie sollte rasch begonnen werden, um eine weitere Schädigung der Nerven zu verhindern.

Die Optionen der Akuttherapie umfassen Glukokortikosteroide, IVIg sowie eine Blutwäsche (Plasmapherese). Üblicherweise sprechen 50-70 % der Betroffenen auf eine dieser Therapieoptionen an. Diese Rate erhöht sich insgesamt auf ca. 80 %, wenn nacheinander zwei der oben genannten Optionen verabreicht wurden. Für welche Therapie man sich entscheidet, hängt unter anderem von dem Krankheitsverlauf, den Vorerkrankungen sowie der Verträglichkeit ab.

Glukokortikosteroide

Eine tägliche Gabe von 1mg/ kg Körpergewicht Prednisolon mit langsamem Abdosierungsschema gehört zum Therapiestandard. Die monatliche Gabe eines hochdosierten Glukokortikosteroids über die Vene (250–1000 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag über 3–5 Tage) ist gegenüber einer täglichen Dauerbehandlung als Tablette häufig besser verträglich. So treten bei dem Kurzzeiteinsatz z.B. keine Gewichtszunahme, Pergamenthaut, Osteoporose, Sehstörungen oder eine Infektanfälligkeit auf. Allerdings ist auf eine Entgleisung des Blutzuckers (Hyperglykämie), eine Elektrolytverschiebung, eine allgemeine Unruhe und Schlaflosigkeit und eine Thromboseneigung zu achten.

Plasmapherese

Die Blutwäsche ist eine wirkungsvolle Therapie, die allerdings mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und invasiven Maßnahmen einhergeht. Die Betroffenen erhalten zur Durchführung der Blutwäsche einen venösen Zugang (Katheter) in eine der großen Halsvenen. Dies ist mit einem interventionellen Risiko verbunden. Nach Erhalt des Katheters werden die Patienten an eine Blutwäschemaschine für die Dauer von 2-4 h angeschlossen. Diese Prozedur wird im Abstand von 2 Tagen unter Kontrollen der Blutwerte 5-7 mal wiederholt. Bei der Blutwäsche wird das Blut in seine festen und flüssigen Bestandteile aufgetrennt. In den flüssigen Bestandteilen befinden sich die Antikörper, die aus dem Blut gewaschen werden.

Intravenöse Immunglobuline

Die effektive Wirkung von IVIg ist anhand von Studien gut belegt. Die IVIg stellen mittlerweile eine zugelassene ("In-label") Therapie dar. Es wird nach einer Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen mit einer Dosis von 2g pro Kilogramm (kg) Körpergewicht begonnen. Die Dosis wird je nach Vorerkrankung und Verträglichkeit über 2-5 Tage appliziert und nach einem Zeitraum von 3-6 Wochen mit einer Erhaltungsdosis von zunächst 1g pro kg Körpergewicht wiederholt. Die weitere Dosierung richtet sich nach der klinischen Symptomatik. Die niedrigstmögliche Dosis und das längstmögliche Intervall müssen für die Betroffenen individuell herausgearbeitet werden. Ein vorsichtiger, ausschleichender Auslassversuch sollte in regelmäßigen Abständen individuell erwogen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen der IVIg sind Kopfschmerzen, ein grippeähnliches Gefühl oder Übelkeit.

In Zukunft gibt es neben der Applikation über die Vene möglicherweise zur Erhaltungstherapie auch

Informationer

- Universitätsmedizin Göttingen Klinik für Neurologie Prof. Dr. med. Jens Schmidt Dr. med. Jana Zschüntzsch Georg-August-Universität Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen
- Die Versorgung Erwachsener neuromuskulärer Patienten erfolgt über die Spezialambulanz und Tagesklinik:

Kontakt und Sprechstundenzeit: Montags und dienstags jeweils 09.00-13.00 Uhr Terminvergabe über die Leitstelle der Klinik für Neurologie: Tel.: 0551-39-9889; Fax: 0551/39-10793; E-Mail: neurologie.anmeldung@med.uni-

goettingen.de

die Option einer Verabreichung von Immunglobulin G unter die Haut (subkutan). In einer erst kürzlich publizierten, verblindeten, Plazebo-kontrollierten Phase 3 Studie konnte überzeugend die Wirksamkeit von subkutanen Immunglobulinen (SCIg) dargestellt werden. Hierbei können lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle entstehen. Systemische Nebenwirkungen wie bei IVIg kommen jedoch seltener vor.

Zur Langzeitbehandlung der CIDP mit immunsuppressiven Medikamenten liegen keine guten Daten aus randomisierten und kontrollierten Studien vor. Die Rationale für eine immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie stammt aus dem Bereich anderer immunvermittelter Erkrankungen, der praktischen Erfahrung bei der Behandlung von CIDP-Patienten sowie der Erkenntnis, dass der Langzeitgebrauch von Glukokortikosteroiden mit den oben genannten Nebenwirkungen vergesellschaftet ist.

Eine Therapie mit Immunsuppressiva wie Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Ciclosporin A kann erwogen werden, wenn die Patienten nicht auf die Therapie der ersten Wahl (IVIg, Steroide und Plasmapherese) ansprechen. Bei einer refraktären CIDP besteht die Möglichkeit der Gabe von Rituximab und ggf. anderen Therapeutika einschließlich Cyclophosphamid.

Fazit

Die CIDP ist eine immunvermittelte, chronische Erkrankung, die zu Lähmungen und weiteren schweren neurologischen Einschränkungen führen kann. Für die Diagnose der CIDP sind die klinischen Symptome sowie die neurophysiologischen Messungen ausschlaggebend. Typische Krankheitszeichen sind eine beinbetonte, symmetrische Schwäche aller Gliedmaßen und ein Verlauf von über 8 Wochen. Mittels Analysen aus dem Blut und dem Nervenwasser sollten andere Krankheitsursachen wie ein Diabetes mellitus oder Infektionen ausgeschlossen werden. Mögliche Fallstricke bei der Diagnose müssen bedacht werden. Die CIDP stellt eine behandelbare, oft nicht erkannte Erkrankung dar, weswegen Betroffene an neuromuskulären Zentren vorgestellt werden sollten. Eine Therapie sollte schnell begonnen werden, um eine weitere, möglicherweise irreparable Nervenschädigung zu vermeiden.

Um dem Anspruch einer spezialisierten Patientenversorgung gerecht zu werden, wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (www.dgm.org) ein Netz von entsprechend zertifizierten Neuromuskulären Zentren gebildet mit dem Ziel, den Betroffenen eine qualifizierte Diagnostik und Therapie in Deutschland flächendeckend anbieten zu können. In den DGM-zertifizierten Neuromuskulären Zentren arbeiten spezialisierte Ärzte aus verschiedenen Fachbereichen wie z.B. der Neurologie, Neuropädiatrie, Kardiologie, Orthopädie, Pulmonologie, Rheumatologie, Dermatologie und Physiotherapie interdisziplinär zusammen.

Zusätzlich gibt es auf europäischer Ebene seit diesem Jahr das Europäische Referenznetzwerk zu seltenen Neuromuskulären Erkrankungen (www.euro-nmd.eu).

Das Neuromuskuläre Zentrum Göttingen ist sowohl national durch die DGM zertifiziert als auch europäisch akkreditiert.



Dr. med. Jana Zschüntzsch Prof. Dr. med. Jens Schmidt

1. Klinische Kriterien:

Einschlusskriterien:

- a. Typische CIDP und erloschener oder generell abgeschwächter Reflexstatus b. Atypische CIDP (rein sensibel, MADSAM, DADS, rein motorisch, fokal) sowie abgeschwächte/erloschenen Reflexe in betroffenen Regionen
- c. Manifestationsdauer ≥ 2 Monate

Ausschlusskriterien:

- PNP bedingt durch Infektionen, Medikamente, Drogen oder Gifte
- Vererbte Neuropathie
- Im Vordergrund stehende Blasen- und Mastdarmstörungen
- Diagnose anderweitiger Immunneuropathien
- Andere Gründe für demyelinisierende Polyneuropathie (POEMS Syndrom, Myelom, diabetische Neuropathie, Lymphom, Amyloidose)

2. Elektrophysiologische Kriterien der CIDP-Diagnostik

I. CIDP definitiv diagnostiziert

- Signifikante Verkürzung der Nervenleitgeschwindigkeit oder Verlängerung der distalen Latenz in mindestens 2 motorischen Nerven (a, b).
- Verlängerung der F-Wellen- Latenzen oder Abwesenheit von F- Wellen in mindestens zwei Nerven (a, b).
- Weitere Kriterien (partieller motorischer Leitungsblock, abnormale zeitliche Dispersion oder Dauer des Muskelsummenaktionspotenzials) (b,c)
- a = Druckschädigung ausgeschlossen; b = KTS ausgeschlossen; c = Innervationsvarianten ausgeschlossen

II. CIDP wahrscheinlich

Partieller motorischer Leitungsblock in zwei Nerven oder in einem Nerv und zusätzlich ein demyelinisierender Parameter in einem weiteren Nerven

III. CIDP möglich

Mindestens ein Kriterium für eine definitive Diagnose in einem Nerven

3. Zusatzkriterien

- Liquoranalytik: Eiweißerhöhung ohne Pleozytose
- MR-tomographische Darstellung eines verdickten Nervenplexus bzw. der wurzeln
- Abnormale sensorische neurophysiologische Messung
- Ansprechen auf immunmodulatorische Therapie
- Nervenbiopsie: Entzündung und Zeichen der De- und Remyelinisierung

Tabelle 1:

Auszug der Diagnosekriterien der CIDP. Modifiziert von den EFNS/ PNS Kriterien.

(European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. J Peripher Nerv Syst. 2010 15(1):1-9



Die Barorezeptorstimulation

Ein neues Therapiekonzept bei schwer einstellbarem Bluthochdruck

Definition und Häufigkeit der Bluthochdruckerkrankung (Hypertonie)

Nach Angaben der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® und der Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention leiden in Deutschland 20–30 Millionen Bundesbürger an einem Bluthochdruck (Hypertonie). Auch wenn es sich bei der Mehrzahl der Patienten um Erwachsene handelt, beobachtet man auch heute bereits bei mehreren Hundertausenden Kindern erhöhte Blutdruckwerte und dies mit steigender Tendenz.

Die Richtlinien der Europäischen Hypertoniegesellschaft (ESH) und der Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für die Behandlung der arteriellen Bluthochdruckerkrankung von 2013 sprechen von einer Hypertonie bei systolischen Blutdruckwerten ab 140 mmHg und/oder diastolischen Werten ab 90 mmHg (Tabelle 1).

In den 2017 veröffentlichten US-amerikanischen Richtlinien werden die Kriterien für normale Blutdruckwerte noch enger gefasst. So gelten danach bereits systolische Werte von 130–139 mmHg oder diastolische Werte von 80–89 mmHg als Hypertonie I°. Alle mittleren Ruhedruckwerte über 140 mmHg (systolisch) oder 90 mmHg (diastolisch) werden dementsprechend als Hypertonie II° eingestuft.

Ursachen, Diagnostik und Behandlung der Hypertonie

Da der Blutdruck (anders als beispielsweise die Körpergröße oder das Gewicht) in Abhängigkeit von der körperlichen Belastung oder dem Gemütszustand innerhalb eines Tages starken Schwankungen unterworfen ist, erfasst man zunächst die Werte in Ruhe. Finden sich dabei Hinweise auf einen möglichen Bluthochdruck wird der Hausarzt bzw. Internist eine 24-Stunden Blutdruckmessung veranlassen, um anhand der gemessenen Werte weiterführende Untersuchungen vorzunehmen oder Behandlungsvorschläge zu unterbreiten.

Die Ursachen für eine Bluthochdruckerkrankung können vielfältig sein. So führen beispielsweise verschiedene Stoffwechsel- oder Nierenerkrankungen zu einem Bluthochdruck, der dann als "sekundärer Hypertonus" bezeichnet wird. Am häufigsten läßt sich aber keine erkenn- und behandelbare Ursache für die Blutdrucksteigerung finden. Diese Form des Bluthochdrucks, der auch eine genetische Disposition zugrunde liegen kann, bezeichnet man daher als essentielle Hypertonie. Darüber hinaus gibt es aber auch vom Lebensstil abhängige Faktoren für die Ausbildung eines Bluthochdrucks. So steigern vor allem Übergewicht, Rauchen, erhöhte Blutfettwerte und übermäßiger Salzkonsum das Hypertonierisiko.

Die meisten Menschen mit einem Bluthochdruck zeigen zunächst keine Symptome, so dass die Feststellung eher zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen oder Arztbesuchen aus anderen Gründen erfolgt. Nur bei massiv erhöhtem Blutdruck treten akute Beschwerden wie z.B. Schwindelgefühl, Kopfschmerzen oder Desorientiertheit auf

Allerdings gilt die Hypertonie als einer der wesentlichen Risikofaktoren für Schlaganfälle, Herzinfarkte und Gefäßverkalkungen und sollte daher auch ohne bestehende Symptome in jedem Fall behandelt werden.

Ergänzend zu den Empfehlungen bezüglich des Ernährungs- und Lebensstils besteht die Behandlung der gesicherten Hypertonie in einer individuell abgestimmten medikamentösen Therapie entsprechend der geltenden europäischen Richtlinien. Vielfach ist dabei eine Kombination verschiedener Wirkstoffe in unterschiedlicher Konzentration notwendig, die mitunter auch als Kombinationspräparate verfügbar sind. Nach Angaben der Deutschen Hochdruckliga erreichen so ca. 75 % der Betroffenen Werte unterhalb der Grenzwerte.

Verschiedene Studien haben die Wirksamkeit der BAROSTIM THERAPY bei der Verringerung der sympathischen Aktivität und Steigerung der parasympathischen Aktivität gezeigt. Weitere Studien belegen, dass die BAROSTIM THERAPY bei ca. 76 % er Betroffenen den Blutdruck sicher und langanhaltend senkt.

Behandlungsrefraktärer Hypertonus

Dennoch bleibt etwa ein Viertel aller behandelten Patienten (nach europäischen Richtlinien 5-30 %) übrig, bei denen sich trotz maximaler medikamentöser Therapie oder aufgrund von Unverträglichkeiten keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielen läßt. Neben einer Nierenarterienablation (renale Denervation, die derzeit überwiegend im Rahmen von Studien erfolgt) empfehlen die Europäischen Gesellschaften bei diesen Patienten die Implantation eines Barostimulators. Während die renale Denervation zu einer Senkung des Einflusses des sympathischen Nervensystems auf die Nierenarterien und die Niere selbst führen soll, beruht der Effekt der Barorezeptorstimulation (engl. Baroreflex Activation Therapy = BAT) auf einer Beeinflussung der körpereigenen Blutdrucksteuerung über das vegetative Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus). Durch eine dauerhafte elektrische Stimulierung der aufsteigenden (afferenten) Nerven im Bereich der Gabelung der Halsschlagader am sogenannten Glomus caroticum wird dem Gehirn eine extrem gesteigerte sympatische Aktivität (z.B. Blutdruckanstieg) vermittelt und eine entsprechende Gegenregulation ausgelöst. Das führt zu einer Senkung des sympathischen Tonus bei gleichzeitiger Steigerung der parasympathischen Nervenaktivität. Daraus resultiert unter anderem eine Gefäßweitstellung mit Senkung des erhöhten Blutdrucks und eine Abnahme der Herzfrequenz (Pulsschlag) innerhalb weniger Sekunden.

Spezifische Vorbereitung und Implantation eines Systems zur Baroreflexstimulation (BAT)

Vor der Implantation eines Systems zur Baroreflexstimulation (BarostimNeo der Firma CVRx) müssen zunächst höhergradige Gefäßeinengungen (Stenosen) im Bereich der Halsschlagader oder außergewöhnliche Verlaufsvarianten des Gefäßes mittels Ultraschalluntersuchungen ausgeschlossen werden. Zugleich ermöglicht diese Untersuchung auch, die Lage der Teilungsstelle der Halsschlagader (Arteria carotis communis) in die äußere (A. carotis externa) und innere (A. carotis interna) zu erkennen.

Bei hochgradigen Stenosen der Arterie kann die Implantation unter Umständen auch simultan während der Operation an der Halsschlagader oder bei einem zweiten Eingriff an der Gegenseite erfolgen.

Alle Implantationen werden in Narkose nach einem speziellen Narkoseprotokoll durchgeführt, bei dem die Reflexaktivität erhalten bleibt. Um während des Eingriffs die Effektivität der Stimulation beurteilen zu können, kann es notwendig sein, einen Teil der blutdrucksenkenden Medikamente am Tag vor der Operation abzusetzen. Besteht dabei das Risiko einer Blutdruckentgleisung sollte dies ggf. unter stationären Bedingungen im Krankenhaus erfolgen.

Röntgenbild bei Pat. mit implantiertem BAT-System-Darstellung der Elektrodenfixation (* = A. carotis interna; ** = A. carotis communis)

Für den eigentlichen Eingriff ist im Gegensatz zu Schrittmacherimplantationen eine Röntgendurchleuchtung nicht erforderlich. Die Elektroden- und Aggregatimplantation erfolgt meist auf der rechten Seite, wobei das Aggregat im Bereich des rechten Brustmuskel implantiert wird.

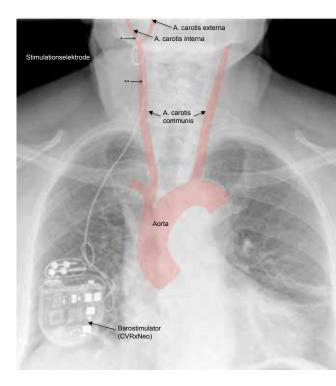
Dadurch erhält man sich die Möglichkeit, auf der linken Seite ggf. einen Herzschrittmacher oder Defibrillator (ICD) einzusetzen. Bei Kontraindikationen zu einer rechtsseitigen Elektrodenplatzierung kann die Implantation auch an der linken Halsschlagader erfolgen.

Nach entsprechender Abdeckung des OP-Feldes nimmt der Chirurg zunächst einen 4-5 cm langen Hautschnitt am Vorderrand des schrägen Halsmuskels vor und legt schrittweise die Halsschlagader (A. carotis communis) frei. Unter Schonung des tiefer gelegenen Zungennervens präpariert man dann die Teilungsstelle (Carotisbifurkation) soweit frei, dass man die Elektrode problemlos auf dem Anfangsteil der A. carotis interna platzieren kann.

Nachdem die Elektrode an das Aggregat angeschraubt und dieses über eine Kanüle mit der Haut verbunden ist, beginnt die eigentliche Testung. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen legt der Operateur dazu die Elektrode mit der Stimulationsfläche auf die Region an der A. carotis interna, an der das Glomus caroticum vermutet wird. Da diese Nerven sehr fein und netzartig auf der äußeren Arterienwand eingebettet sind, können sie mit bloßem Auge nicht erkannt werden.

Nach telemetrischer Aktivierung über das Programmiergerät beginnt die Stimulation mit intervallartigen elektrischen Impulsen nach einem standardisierten Mappingverfahren.

Die Stimulationsimpulse sind auch im Oberflächen-EKG auf dem Überwachungsmonitor erkennbar. Bei optimaler Position fällt bereits nach wenigen Sekunden die Herzfreguenz (Pulsschlag) deutlich ab und kurze Zeit später sinkt auch der Blutdruck. Die Testung dauert zunächst 1-2 Minuten. Läßt sich nur ein geringer Effekt erkennen, hebt man die Elektrode wieder an und testet an anderer Stelle (z. B. weiter seitlich) erneut. Vor einer weiteren Testung kann es erforderlich sein, einige Minuten zu warten, um wieder stabile Kreislaufverhältnisse als Ausgangsreferenz zu erhalten. Dement-

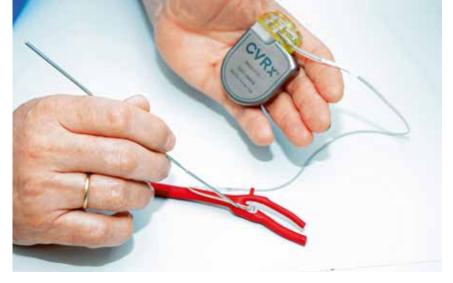




PD Dr. med. Bert Hansky



Prof. Dr. med. Christoph Stellbrink



sprechend kann diese Phase der Operation durchaus 20–30 Minuten beanspruchen. Anders als bei der Implantation von Schrittmacher- und ICD-Elektroden im Herzen ist bei der BAT die Platzierung der Stimulationsfläche nur in einem sehr eng

umschriebenen Areal von wenigen Quadratmillimetern effektiv, das zudem individuell sehr unterschiedlich lokalisiert sein kann. Bereits eine Abweichung von 1-2 mm bei der Elektrodenfixierung kann zur Abschwächung oder sogar zum vollständigen Verlust der Blutdruckbeeinflussung führen. Hier ist auch die Kunst des Operateurs gefragt. Vor dem endgültigen Festnähen der Elektrode an der Arterienoberfläche muss daher

nochmals eine abschließende Testung erfolgen. Um eine maximale Bewegungsfreiheit für den Patienten bei allen Kopfbewegungen zu gewährleisten, näht man die Elektrode unter Bildung einer Schlaufe zusätzlich auf der äußeren Schicht der A. carotis communis fest und tunnelt diese unter der Haut in die Aggregattasche. Ähnlich zu einer Schrittmacher- oder ICD-Implantation erfolgt nach der definitiven Elektrodenfixierung die Bildung der Aggregattasche im Bereich des rechten Brustmuskels.

Postoperative Behandlung

Postoperativ bleibt das System zunächst inaktiviert und die Patienten erhalten wieder ihre gewohnte Blutdruckmedikation. Da außer dem allgemeinen Operationsrisiko (Wundheilungsstörungen, vorübergehendes Taubheitsgefühl durch die Verletzung oberflächlicher Nerven und die Gefahr einer Nachblutung) nahezu keine spezifischen Risiken bestehen, können die Patienten bereits 2–3 Tage nach dem Eingriff aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Erst nach einer Einheilungsphase von 1-2 Wochen erfolgt im Rahmen einer ambulanten Nachkontrolle die Aktivierung des Systems. Beginnend mit einer niedrigen elektrischen Aktivität steigert man dabei unter Kontrolle des Blutdruckverhaltens und der Herzfrequenz die Impulshöhe und -breite bis zu dem gewünschten Effekt.

Mitunter empfinden die Patienten initial höhere Energieabgaben als unangenehm, so dass mit kleineren Energiedosen begonnen wird und eine Anpassung der Stimulationsenergie im Rahmen weiterer ambulanten Kontrollen (2-3 Kontrollen bis zur Endprogrammierung) erfolgt.

Durch regelmäßige Blutdruckkontrollen und 24-Stunden Blutdruckmessungen lässt sich so eine individuell optimale Stimulation und oftmals auch eine Reduktion der Blutdruckmedikation erzielen.

Außer der Notwendigkeit, die Wunden bis zum Abschluß der Wundheilung für 7-10 Tage trocken zu halten, bestehen für die Patienten keine implantationsbedingten Einschränkungen hinsichtlich allgemeiner körperliche Aktivitäten.

Regelmäßige ambulante Kontrollen dienen der

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120 - 129	und/oder	80 - 84
Hochnormal	130 - 139	und/oder	85 - 89
Hypertonie I.°	140 - 159	und/oder	90 - 99
Hypertonie II°	160 - 179	und/oder	100 - 109
Hypertonie III°	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systol. Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckmesswerte in mmHg nach Angaben der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) von 2013

Überwachung der optimalen Systemeinstellungen und der Überprüfung der verbleibenden Batterielaufzeit über ein entsprechendes Programmiergerät. Die Frequenz der Untersuchungsintervalle legt der behandelnde Arzt fest.

In Abhängigkeit von der Höhe der programmierten Stimulationsenergie muss im Durchschnitt nach fünf Jahren ein Aggregatwechsel erfolgen. Dieser Eingriff kann ggf. in örtlicher Betäubung erfolgen und erfordert lediglich die Wiedereröffnung der Aggregattasche im Bereich der Brustmuskulatur. Bei diesem kurzen Eingriff wird die Elektrode an ein neues Aggregat angeschraubt, das wiederum in der alten Tasche verbleibt. Postoperativ kann man das Aggregat direkt aktivieren.

Langzeitstudien über mehrere Jahre konnten zeigen, dass der Effekt der Barorezeptorstimulation mit dem BarostimNeo-System über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten blieb. Neben einer Verbesserung der Lebensqualität lässt sich durch Baroreflexstimulation das Risiko für lebensgefährliche Folgeerkrankungen des Hypertonus -insbesondere das Schlaganfallsrisiko – auch bei Patienten mit medikamentös refraktärem Bluthochdruck deutlich reduzieren.

Informationen

PD Dr. med. Bert Hansky Prof. Dr. med. Christoph Stellbrink

Klinikum Bielefeld gem. GmbH Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin Teutoburger Str. 50 33604 Bielefeld Telefon: 05 21. 5 81 – 34 01 info@klinikumbielefeld.de www.klinikumbielefeld.de

CVRx. Inc.

9201 West Broadway Ave., Suite 650 Minneapolis, MN 55445 USA Phone: (763) 416-2840 Fax: (763) 416-2841 www.cvrx.com www.barostimtherapy.com Kontakt Deutschland Maik Gremme [mgremme@cvrx.com]

Die Versorgung von Kindern und Erwachsenen mit Innenohrhörgeräten (Cochlea-Implantaten/CI)

Cochlea-Implantate sind Hörgeräte, die durch elektrische Stimulation des Hörnervs die Wahrnehmung von Tönen und Sprache ermöglichen. Eine CI-Versorgung unterscheidet sich ganz wesentlich von konventionellen Hörgeräten, weil hier die verlorene Funktion des Innenohrs, speziell der Haarzellen, also die akustisch-elektrische Transduktion des akustischen Signals, durch die direkte elektrische Stimulation des Hörnervs wiederhergestellt wird. William F. House gelang es in den 60er Jahren erstmalig durch eine intrakochleäre Reizstimulation bei einem akut ertaubten Erwachsenen, dem Patienten wieder einen Höreindruck zu verschaffen. Weitere Pioniere der CI-Entwicklung, deren Verdienst es ist, dass seit den 80er Jahren CI-Implantate routinemäßig eingesetzt werden können, waren G. Clarke in Melbourne und das Ehepaar Hochmair in Wien.

In Deutschland werden jährlich über 4000 Patienten mit einem CI versorgt. Etwa 70 % der Patienten sind Erwachsene. Kinder, vorwiegend im Kleinkindesalter unter 2 Jahren, sind mit ca. 30% vertreten. Cochlea-Implantate können in nahezu jedem Lebensalter implantiert werden und sind eine unverzichtbare Alternative in der Versorgung hörgeschädigter Menschen.

Der Aufbau von Cochlea-Implantaten

Bei Cochlea-Implantaten handelt es sich um elektrische Hirnnervenstimulatoren, die das äußere Ohr, das Mittelohr und die Funktion der Haarzellen überbrücken. Diese modernen Systeme bestehen aus zwei Komponenten, wobei der extern getragene Sprachprozessor der Schallaufnahme, der Schallvorverarbeitung und der Umwandlung der akustischen Information in elektrische Impulse dient. Er sendet die Information mittels einer Sendespule als FM-Signale an das unter der Haut liegende eigentliche Implantat und versorgt es per Induktion mit Energie.

Dieses Implantat besitzt eine Empfangsspule, einen Demodulator zur Extraktion der elektrischen Pulse und einen Elektrodenträger, der in der Scala tympani der Cochlea platziert wird. Der extern getragene Audioprozessor ähnelt einem konventionellen Hörgerät, enthält die Batterien und ist per Kabel mit der Sendespule verbunden. Sende und Empfangsspule werden durch Magnetkraft miteinander gekoppelt.

Die Hersteller bieten heute eine Reihe unterschiedlicher Elektrodenträger an, die sich durch Länge, Form, Steifigkeit und Anzahl der Elektrodenplättchen sowie verschiedener Insertions- und Positionierungshilfen unterscheiden. Neben den jeweiligen vorliegenden anatomischen Verhältnissen stellen das, im Ton- und Sprachaudiogramm ermittelte eventuell noch vorhandene, Resthörvermögen die wichtigsten Auswahlkriterien für den Elektrodenträger dar.

Die Cochlea-Implantat-Versorgung kann in drei gleich wichtige Abschnitte aufgeteilt werden. Im ersten Abschnitt findet die Patientenselektion mit Indikationsstellung und Prüfung der Voraussetzungen für eine mögliche Hörrehabilitation statt. Der stationäre Aufenthalt mit der eigentlichen Implantation fällt in den zweiten Abschnitt. Am längsten dauert der dritte Abschnitt der Hörrehabilitation. Unserer Meinung nach ist zwischen diesen einzelnen Phasen eine enge Verzahnung der Akteure mit entsprechendem Informationsfluss unerlässlich. In Erlangen stehen deshalb sämtliche Fachgruppen und deren Mitglieder, die an der CI-Versorgung beteiligt sind unter einem Dach im Erlanger CI-Zentrum CICERO, den Patienten und deren Angehörigen zur Verfügung. Im Folgenden soll nun auf die einzelnen Abschnitte der Versorgung eingegangen werden.

Indikation und Voraussetzungen

Da es sich im Wesentlichen bei Erwachsenen um die Wiederherstellung des Hörvermögens und bei Kindern in der Mehrzahl der Fälle um das Erlangen der bisher nicht vorhandenen Hörfähigkeit geht, differieren die Indikationen und Voraussetzungen.



Prof. Dr. med. Joachim Hornung



Prof. Dr. med. Dr. Ulrich Hoppe



Ein Cochlea-Implantat (CI)-System besteht aus zwei Hauptkomponenten: Einem extern getragenen Audioprozessor und dem Cochlea-Implantat, welches unter die Haut eingesetzt wird. Bei der Wahl des CI-Systems sind ein hochwertiges und leistungsfähiges Implantat als Konstante und ein ständig weiterentwickelter Audioprozessor als Variable entscheidend. Beide Komponenten sind optimal aufeinander abgestimmt.

erwerbs im Hör-und Sprach-Training vorhanden sein. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen muss z.B. bei Mehrfachbehinderungen oder Demenz im Einzelfall kritisch abgewägt werden. Bei Erwachsenen ist das Ziel, ein maximal nutzbares Hörvermögen für die tägliche Kommunikation zu erreichen. Die Indikation für ein CI besteht dann, wenn konventionelle oder implantierbare mechanisch-akustisch anregende Hörgeräte ein schlechteres Ergebnis liefern, als mit Cochlea-Implantaten zu erwarten wäre. Einfach ist es, wenn eine Taubheit vorliegt. Schwieriger wird die Abschätzung bei Resthörigkeit. Als grobe und einfache Richtlinie kann gelten, dass Patienten, die mit einem optimal eingestellten konventionellen Hörgerät auf dem betroffenen Ohr nicht mehr telefonieren können, den Indikationsbereich für ein CI erreichen. Man kann sich aber auch an den Ergeb-

troffenen Ohr. noch ein funktionierendes Restgehör vor, kann eine Kombination von konventionellem Hörgerät für die Tieftonbereiche mit einem CI für die höheren Frequenzanteile als sogenannte elektroakustische Stimulation erfolgen. Hierzu sollten die tiefen Frequenzen bis 750 Hz nicht unter 65 dB abgesunken

Grundsätzlich gibt es aber für beide Gruppen Vorbedingungen, die erfüllt sein müssen. Für den erfolgreichen Einsatz eines CI-Systems sind ein funktionstüchtiger Hörnerv, intakte zentrale auditorische Bahnen sowie eine Cochlea, die zumindest anatomisch soweit ausgebildet sein muss, dass mit den zur Verfügung stehenden Elektroden eine intracochleäre Nervenstimulation erreicht werden kann. Die Rehabilitationsfähigkeit muss gegeben sein. Dazu muss von Seiten des Patienten eine adäquate Motivation sowie eine ausreichende kognitive Kompetenz zum Erlangen des Hör-und Sprach-

Liegt bei einem Patienten im Tieftonbereich sein.

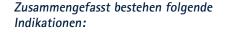
nissen orientieren, die heutzutage mit einem Cl

erreicht werden. Damit ergibt sich dann grobaudio-

logisch als CI-Indikation eine Einsilbenverständ-

lichkeit von 50% bei 65 dB (HL) trotz optimaler

konventioneller Hörgeräteversorgung auf dem be-



- 1. Beidseitige hochgradige oder an Taubheit grenzende sensorische Schwerhörigkeit
- 2. Einseitige sensorische hochgradige Schwerhörigkeit oder Taubheit
- 3. Hochtontaubheit mit Restgehör im Tieftonbe-

Bei Kindern erfolgt die CI-Versorgung bei hochgradigem oder komplettem Hörverlust mit in der Regel kochleärer Genese (bei ca. 98 %), wenn mit einem CI absehbar ein besseres Hörvermögen und Sprachverstehen als mit Hörgeräten zu erwarten ist. Als wichtig hat sich in diesem Zusammenhang das seit 2009 in Deutschland eingeführte Neugeborenen-Hörscreening erwiesen. Bei 1-2 pro 1000 Geburten ist mit einer hochgradigen Schwerhörigkeit oder Surditas zu rechnen. Hierbei kommen objektive audiometrische Messverfahren zum Einsatz, die sehr zuverlässig eine erste Beurteilung in den ersten Lebenstagen zulassen. Zeigen sich dann bei weiteren ausführlichen wiederholten objektiven Hörprüfungen Hörschwellen schlechter als 80 dB, stellt dies eine klare Indikation zur CI-Versorgung dar. Schwieriger sind die Grenzbereiche zu bewerten, weil es einerseits zu Reifungsprozessen im Hörsystem mit Verbesserung des Hörvermögens kommen kann, andererseits aber auch Verschlechterungen eintreten können, die eine Hörrehabilitation mit konventionellen Hörgeräten unmöglich machen. Insgesamt stellt der Versorgungsprozess bei Kindern einen komplexen Bewertungsprozess interdisziplinärer Befunde dar, für den die Beurteilung des Hörvermögens, der Sprachentwicklungsstand, die kommunikativen Kompetenzen und der allgemeine Entwicklungsstand mit einbezogen werden müssen. Im Gegensatz zu Erwachsenen ist die Evaluation und Indikationsstellung bei Kindern ein zeitkritischer Prozess. Bei völliger Taubheit erreichen Kinder, die ab dem 6. Monat und innerhalb des ersten Lebensjahrs implantiert werden, sehr gute Sprachentwicklungsscores, die denen normalhörender Kinder nahekommen.

Einen Sonderfall, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, stellen postmeningitisch ertaubte Patienten dar. Wenn es im Rahmen einer Meningitis zu einer toxischen Labyrintitis mit Schädigung der Haarzellen kommt, kann es durch den ausgedehnten Entzündungsprozess zu einer reaktiven Fibrosierung (bereits 6-8 Wochen nach der Meningitis) und auch Ossifizierung der Skalen kommen. Dies kann die intrakochleäre Elektrodenpositionierung stark erschweren oder unmöglich machen. Deshalb muss hier dann die notwendige CI-Versorgung möglichst zügig erfolgen.

Neben den bereits erwähnten subjektiven und objektiven Hörtests wird bei Hörgeräteträgern im Vorfeld noch eine Hörgeräteüberprüfung durchgeführt (vorwiegend bei Erwachsenen). Wenn dann die CI-Versorgung vorgenommen werden soll, erfolgt die Bildgebung mittels Computer- und Kern-



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

spintomographie. Bei Kindern dient dies vor allem der Abklärung anatomischer Varianten im Bereich der Cochlea und des Hörnerven, bei Erwachsenen sollen neben den anatomischen Verhältnissen begleitende bisher unentdeckte Pathologien im Hirnraum abgeklärt und ausgeschlossen werden.

Eine absolute Kontraindikation für eine CI-Versorgung besteht, wenn die elektrophysiologische Ankopplung oder Reizweiterleitung nicht stattfinden kann, wie z. B. bei einer Cochlea- und/oder N. cochlearis-Aplasie. Relative Kontraindikationen sind Erkrankungen, die die Operabilität oder Rehabilitation einschränken sowie chronische Entzündungsprozesse im Mittelohrbereich.

Operative Versorgung

Im Rahmen der weiteren Vorbereitungen wird die OP- und Narkosefähigkeit sowie der Impfstatus abgeklärt. Nachdem alle notwendigen Informationen vorliegen, werden mit dem Patienten und/oder den Angehörigen in einem ausführlichen Beratungsgespräch neben dem Operationsverlauf (mit möglichen Komplikationen) die unterschiedlichen Cl-Systeme und deren Funktionsweise besprochen. Weiterhin wird der postoperative Ablauf der Versorgung mit der anschließenden Rehabilitation und der lebenslangen Nachsorge thematisiert. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wird dann abgestimmt, welches CI das individuell passende und auch das vom Patienten gewünschte ist. In unserem Implantationszentrum werden routinemäßig die Implantate der drei weltweit größten Hersteller implantiert. Grundsätzlich gibt es 2 unterschiedliche Arten von Elektroden. Einerseits weiche, gerade nicht vorgeformte dünne atraumatische Elektroden in verschiedenen Längen, die damit eine teilweise bis vollständige Abdeckung der Cochlealänge ermöglichen und an der lateralen Wand zu liegen kommen. Andererseits entsprechend der Cochlea vorgeformte, steifere und dickere Elektroden, die dadurch nahe des Modiolus und dem zu stimulierenden Hörnerven platziert werden können. Unter Berücksichtigung des noch vorhandenen Restgehörs, der im CT des Felsenbeins vorliegenden Anatomie und gegebenenfalls zu erwartenden intracochleären Veränderungen wie z. B. bei einer der Hörstörung zugrundeliegenden Meningitis, wird dann in Zusammenarbeit von Audiologen und Operateur die Elektrodenwahl getroffen.

Die eigentliche Operation ist heute ein Standardeingriff, bei dem der Zugang zur Cochlea über eine kleine retroaurikuläre Schnittführung mit nachfolgender klassischer Mastoidektomie erreicht wird. Der Zugang zur Rundfensterregion wird über eine posteriore Tympanotomie mit Eröffnung des Chor-

da-Fazialiswinkels vorgenommen. Wenn möglich, erfolgt dann die Elektrodeninsertion über das runde Fenster. Bei ungünstigen anatomischen Verhältnissen wie einem lateral verlaufenden Fazialisnerven oder sehr engem Chorda-Fazialiswinkel mit eingeschränktem Zugang zum runden Fenster, muss auf eine klassische Cochleostomie übergegangen werden. Die Elektrodeninsertion muss sehr vorsichtig erfolgen und fordert vom Operateur höchste Konzentration. Der Implantatkorpus wird in einer subperiostalen Tasche nach Bohren eines Knochenbetts positioniert. Nach Insertion des Elektrodenträgers, möglichst in der Scala tympani, wird der Zugang zur Cochlea mit Bindegewebe verschlossen und die intraoperative Funktionsprüfung des Implantats mit Ermittlung der Stimulationsschwellen durchgeführt. Am ersten postoperativen Tag erfolgt die Lagekontrolle der Elektrode mittels Dyna-CT.

Aus hohem Qualitätsstandard der Versorgung und hoher Implantationszahl pro Operateur resultiert eine niedrige Komplikationsrate.

Hörrehabilitation

Die erste Aktivierung des Implantats erfolgt dann 4 Wochen später, wobei die Einstellung des Audioprozessors sich an den intraoperativ ermittelten Schwellenwerten orientiert. Ziel dieser Anpassung ist es für jeden einzelnen Elektrodenkontakt Stimulationsober- und untergrenzen zu bestimmen, dadurch den Dynamikbereich festzulegen und die Lautstärke zwischen den Kontakten auszugleichen. Dies wird in den Folgemonaten immer wieder wiederholt und angepasst. Mit der Erstanpassung beginnt die eigentliche Rehabilitationsphase, die bei Erwachsenen 10 Tage innerhalb eines Jahres umfasst und bei Kinder 40 Tage über 2 Jahre. Teilweise erfolgt die Rehabilitation stationär, teilweise ambulant. Im Erlanger CI-Zentrum besteht in einem angepassten Rehabilitationskonzept auch eine Übernachtungsmöglichkeit für weit entfernt wohnende ambulante Patienten - oder in großen Familienzimmern für Eltern und Geschwisterkinder. Die integrative Kombination aus Hör- und Sprachtraining erfordert einen interdisziplinären Therapieansatz unter Einbeziehung von Ärzten, Logopäden, Technikern, Audiologen, Psychologen sowie Musikund Sprachtherapeuten. Das berufliche und soziale Umfeld muss in den individuellen Therapieplan mit eingeschlossen werden. Nach Abschluss der Rehabilitationsphase findet einmal jährlich lebenslang eine Nachsorge statt. Die operativen und individuellen Ergebnisse sind mehr als nur zufriedenstellend. Die Patienten können nach Implantation wieder aktiv am sozialen und beruflichen Leben teilhaben.

Informationen

Halschirurgie
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Iro
Klinikdirektor
Prof. Dr. med. Joachim Hornung
Leitender Oberarzt und stellv. Klinikdirektor
Prof. Dr. med. Dr. Ulrich Hoppe
Leiter der Audiologie und des
CICERO – Cochlear-Implant-Centrums
Waldstr. 1
91054 Erlangen
Tel.: 09131-85-32980 Anmeldung

■ Universität Erlangen-Nürnberg

Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und

■ MED-EL Elektromedizinische Geräte Deutschland GmbH Moosstraße 7, 82319 Starnberg Tel. +49 8151 7703-133 blog.medel.com/de care.medel.com http://bit.ly/medelvideo

www.hno-klinik.uk-erlangen.de

"Unser CI ist das derzeit kleinste Titan-Implantat mit der leistungsfähigsten Elektronik und einzigartiger MRT Sicherheit. Es erlaubt hochauflösende Bildgebung bis zu 3 Tesla, ohne dass der Magnet operativ entfernt werden muss. Wie von der Natur vorgesehen, ermöglichen unsere flexiblen Elektroden die Stimulation der Nervenfasern entlang der gesamten Cochlea-Länge, abgestimmt auf die individuelle Anatomie des Patienten.

Damit ergibt sich von Anfang an ein natürlicheres Klangbild und ein besseres Hörergebnis für den CI-Nutzer."

(Gregor Dittrich, Geschäftsführer MED-EL Deutschland GmbH)



https://dcig.de/ https://www.schwerhoerigen-netz.de/



Symptome, Diagnostik und Behandlung von peripheren arteriovenösen Malformationen (AVM)

Die arteriovenösen Malformationen sind eine angeborene Fehlbildung der Blutgefäße, bei der die Arterien direkt mit den Venen verbunden sind. Es fehlen die dazwischenliegenden Kapillaren. AVM gehören zur Gruppe der Gefäßanomalien. Aufgrund ihres vielseitigen Erscheinungsbildes, ihres Vorkommens in jeder Körperregion und jedem Organsystem, wurden diese Fehlbildungen in der Vergangenheit von verschiedenen Fachdisziplinen klassifiziert und auch behandelt. Dadurch fehlten lange Zeit gesicherte Konzepte und einheitliche Behandlungsstrategien. Mittlerweile sind alle Gefäßanomalien in einer Klassifikation der "International society of vascular anomalies" (ISSVA) eingeteilt.



Dr. med. Julian Opara

Die arteriovenösen Malformationen werden als angeborene Fehlbildungen klassifiziert, welche mit der Geburt genetisch disponiert angelegt sind und sich mit dem Patienten weiter entwickeln. Eine komplette Regression gibt es dabei nicht, in der Regel sind die Malformationen mit der Zeit progredient.

Insgesamt handelt es sich um eine eher seltene Erkrankung. Pro Jahr gibt es etwa 1000 neue Diagnosen einer symptomatischen peripheren AVM in Deutschland, jedoch gibt es bisher nur sehr wenige Zentren, die mit einem interdisziplinären Behandlungskonzept auf dieses Krankheitsbild spezialisiert

Arteriovenöse Malformationen können das gesamte System betreffen:

- Zerebrale AVM
- Kraniale AVM
- Spinale AVM
- Pulmonale AVM
- AVM im Muskelgewebe
- AVM im Bereich von Augen und Netzhaut
- AVM der Extremitäten



Eine ateriovenöse Gefäßmalformation besteht aus Arterien und Venen, welche ohne dazwischen geschaltete Kapillare miteinander verbunden sind. Sie bilden ein Netz aus irregulären Verbindungen aus. Dieses wird "Nidus" (lateinisch Nest) genannt. Dadurch entsteht eine sogenannte High-flow-Malformation, die durch einen erhöhten lokalen Blutfluß

charakterisiert ist. Durch das Fehlen der Kapillaren und die unnatürliche Gefäßvermehrung, kommt es zu einem "Steal-Phänomen", bei dem das Blut ungenutzt über die Venen zurück transportiert wird. Wenn das Shuntvolumen sehr groß oder der Patient kardial vorbelastet ist, kann es durch die Volumenbelastung des Herzens zu kardialen Symptomen wie Belastungs- und später Ruhedyspnoe und Angina pectoris oder sogar einem Herzinfarkt kom-

.Lokal kommt es durch das "Steal-Phänomen" und den herabgesetzten Gewebe-Perfusionsdruck zu einer Unterversorgung mit Sauerstoff, wodurch tropische Störungen und Ulcerationen entstehen können. Der Perfusionsdruck im Gewebe setzt sich aus der Differenz aus dem arteriellen und venösen Druck zusammen (Part- Pven). Bei pathologisch erhöhtem Druck im venösen System kann es dabei zu dem lokalen Missverhältnis kommen.

Vor allem im Bereich der unteren Extremitäten kommt es durch den erhöhten venösen Druck im Verlauf häufig zu einer chronisch venösen Insuffizi-

Andere angeborene Gefäßfehlbildungen, welche hauptsächlich aus Venen, Kapillaren oder Lymphgefäßen bestehen, sind sogenannte "Low-flow"-Fehlbildungen, welche in der Regel weniger ausgeprägte Beschwerden hervorrufen. Die Symptome können dementsprechend vielseitig sein.

Meist manifestieren sich die arteriovenösen Malformationen im heranwachsenden oder jugendlichen Alter. Häufig ist ein vermehrtes Längenwachstum der betroffenen Extremität zu beobachten. Bei einer Lokalisation nahe einem Gelenk kann



Priv.-Doz. Dr. med. habil. Peter T. Fellmer

es zu einem Hämarthros kommen, und nach einem Trauma ist häufig eine vermehrte Progression zu beobachten.

Klinische Klassifikation

Die klinische Klassifikation erfolgt nach Schobinger in vier Phasen. Das Stadium I beschreibt ein asymptomatisches AVM ohne Progress. Im Stadium II kommt es zu lokaler Schwellung und Schmerzen, welche meist zunächst rezidivierend sind. Durch den hohen lokalen Fluß kommt es zu einer Rötung und Überwärmung der betroffenen Region. In der dritten Phase folgen dauerhafter Schmerz, einer Ulceration mit schlecht heilenden Wunden und evtl. Hautinfiltration mit Blutungen.

Das Stadium IV beschreibt das "High-outputcardiac-failure". Die Symptome einer Herzinsuffizienz können auftreten, wenn ein pathologisch erhöhter Durchblutungsbedarf der Organe nicht mehr gedeckt werden kann, z. B. durch eine arteriovenöse Fistel, die durch die Kurzschlussverbindung zwischen Arterien und Venen einen Teil des Herzzeitvolumens ohne Nutzen verbraucht.

Viele Patienten werden aufgrund des verhältnismäßig seltenen Auftretens der AVMs häufig schon länger wegen verschiedenster Symptome (nicht richtig) behandelt, bevor die Diagnose einer Gefäßmalformation gestellt wird. Neben der klinischen Beurteilung ist bei uns die farbkodierte Duplexsonographie der erste Schritt der Diagnostik. Es zeigt sich eine in der systolischen und diastolischen Phase stark perfundierte Region mit vermehrten, ektatischen Arterien und Venen.

Im zweiten Schritt wird eine MR-Angiographie durchgeführt. Dies lässt eine Aussage zu dem Charakter "high-flow" / "low-flow", der Ausdehnung und evtl. auch schon zu den zuführenden Arterien der Malformation ("feeding-Arterien") zu.

In einem dritten Schritt erfolgt eine Subtrakti-

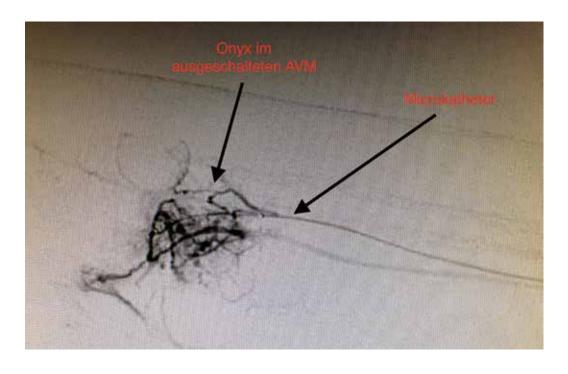
Gefäßanomalien sind angeborene, selten erworbene Fehlbildungen von Gefäßen, die in jedem Lebensalter auftreten können. Betroffen sind sowohl Säuglinge, Kleinkinder und Jugendliche, als auch Erwachsene. Genaue Daten für die Anzahl betroffener Menschen weltweit gibt es nicht. Schätzungen zufolge leiden weit über 450 000 Menschen in Deutschland an dieser seltenen Erkrankung. Das Krankheitsbild kommt in mannigfaltiger Ausprägung vor und bietet ein großes Spektrum klinischer Erscheinungsbilder. Gefäßanomalien gelten als die schwierigsten Gefäßerkrankungen. Der Weg, den Betroffene zurücklegen müssen, bevor sich eine korrekte Diagnose, fachkompetente Beratung und Therapiemöglichkeiten erschließen, ist oftmals sehr lang und kompliziert. Zentren, die Fachkompetenz mit Gefäßanomalien vorweisen können, wovon in Deutschland aktuell nur wenige existieren, vermögen sich Betroffener anzunehmen und interdisziplinär zu diagnostizieren und zu therapieren. Nur durch ein großes Maß an Fachkenntnissen und Erfahrungen im Umgang mit Diagnostik und Therapie von Gefäßanomalien, kann man den betroffenen Patienten gerecht werden. (Quelle: Forum Sanitas 4. Ausgabe 2017)

onsgiangraphie (DSA) zur selektiven und superselektiven Darstellung der beteiligten Arterien und des venösen Abflusses.

Angiographisch gibt es vier Typen von AV-Malformationen. Der Typ I beschreibt ein bis drei arteriovenöse Fisteln ohne umschriebenen Nidus, Typ II beschreibt mehrere zuführende Arterien und eine große abführende Vene. Der AVM-Typ IIIa hat einen nicht dilatierten mikrofistulären Nidus und der Typ IIIb einen dilatierten Nidus.

Therapieoptionen

Eine Indikation zur Behandlung des AVM's besteht in den Stadien II-IV (nach Schobinger). Dabei muss zunächst ein Gesamtkonzept mit Definition eines realistischen Therapiezieles in Abhängigkeit der Beschwerden und Risiken definiert werden. Wir arbeiten dazu, in Abhängigkeit von der betroffenen Region und dem Beschwerdebild, interdisziplinär mit den Abteilungen der plastischen Chirurgie, Ra-



Oberarzt Dr. med. Julian Opara im Patientengespräch



■ Evangelisches Krankenhaus Niederrhein Klinik für Gefäßchirurgie CA Priv.-Doz. Dr. med. habil. Peter Fellmer Dr. med. Julian Opara Fahrner Straße 133 47169 Duisburg Telefon: 0203 508-5331 www.klinikum-niederrhein.de

■ Die Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefa)

Interdisziplinärer Zusammenschluss renommierter Experten für Diagnostik, Therapie und Erforschung von Gefäßfehlbildungen www.diggefa.de info@diggefa.de

Medtronic

■ Medtronic GmbH Business Unit Periphere Vascular Earl-Bakken-Platz 1 40670 Meerbusch Telefon: 02159 8149 0 deutschland@medtronic.com

diologie, HNO, Gynäkologie, Urologie oder Augenheilkunde zusammen.

Die erfolgreiche Behandlung eines AVM's beinhaltet das komplette Ausschalten eines Nidus mit seinen drainierenden Venen. Eine selektive Ligatur oder Coiling einer "feeding-Arterie" oder teilweise Resektion der Malformation hat in der Regel immer ein Rezidiv oder sogar eine verstärkte Proliferation mit Progression zur Folge und ist mittlerweile obsolet. Zusätzlich werden dadurch Zugangswege zum AVM zur weiteren Therapie verbaut.

Als effektivste Behandlungsmethode hat sich in der Vergangenheit die Embolisation des Nidus herausgestellt. Um dies zu Erreichen gibt es eine Vielzahl von technischen Hilfsmitteln. Neben Coils und Plugs haben sich vor allem die neueren flüssigen Embolisationssubstanzen Ethylen Vinyl Alkohol Copolymer (z.B. Onyx®) bewährt. Durch ihre Flusseigenschaften können auch kleinste Gefäße embolisiert und wegen ihrer guten Steuerbarkeit kann der Übertritt in gesunde Gefäßregionen verhindert werden. Im Gegensatz zu älteren Embolisationsflüssigkeiten wie Ethanol oder Histoacryl ist sogar eine Embolisation gegen eine bestehende Strömungsrichtung möglich.

Vor der Behandlung führen wir zunächst eine Angiographie durch. Mit Mikrodrähten wird anschliessend der Nidus transarteriell oder transvenös sondiert und nach Einbringen eines Mikrokatheters embolisiert. Alternativ ist manchmal eine Direktpunktion möglich.

Aufgrund der periprozeduralen Schmerzen führen wir die Behandlung im Sinne der betroffenen Patienten in Vollnarkose durch. Postinterventionell haben unsere Patienten erfahrungsgemäß nur sehr wenig Beschwerden, typisch ist eine kurzfristige lokale Entzündungsreaktion.

Aufgrund des multiloculären Auftretens vieler AVM's sind mehrere Behandlungen notwendig. Diese werden meist im Abstand einiger Wochen durchgeführt.

Je nach Befund erfolgt im weiteren Verlauf die Resektion des ausgeschalteten Nidus.

Nach erfolgter Therapie führen wir eine langfristige Nachsorge mit Reevaluation evtl. neuer Beschwerden oder Rezidive durch.

Fazit

Periphere arteriovenöse Malformationen sind eine seltene und dadurch oft fehl - oder gar nicht diagnostizierte Erkrankung, die folglich oftmals ineffektiv behandelt wird. Eine Vorstellung in einem dafür spezialisierten Zentrum ist für einen langfristigen Behandlungserfolg dringend anzuraten. Mittels neuer interventioneller Verfahren und einem interdisziplinären Konzept ist häufig eine schonende und schmerzarme Therapie möglich.

Neue Therapieoption bei schubförmiger Multipler Sklerose

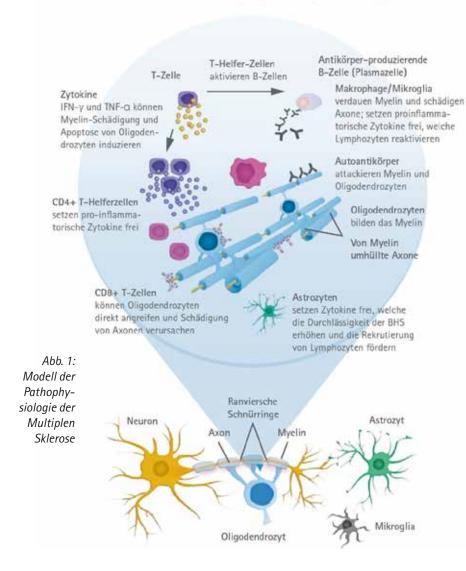
Die Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Alleine in Deutschland sind hiervon ca. 240.000 Patienten betroffen. Aufgrund des Erkrankungsmaximums zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr hat die Erkrankung eine große sozialmedizinische sowie gesundheitsökonomische Bedeutung, unter anderem aufgrund der möglichen Auswirkungen auf Berufstätigkeit und Selbständigkeit der betroffenen Patienten. Die Perspektive für Patienten mit einem initial schubförmigen Verlauf der Erkrankung (ca. 90 % aller Patienten) hat sich aufgrund der Entwicklungen in der Therapielandschaft in den vergangenen zehn Jahren jedoch deutlich verbessert: Auf keinem anderen Gebiet der Neurologie hat es eine vergleichbare Dynamik mit Zulassung einer ganzen Reihe verschiedener Immuntherapeutika gegeben, so dass uns mittlerweile 16 verschiedene Substanzen zur Verfügung stehen.

In diesem Jahr wurde mit Cladribin (MAVENCLAD®) eine weitere Substanz zur Therapie der hochaktiven multiplen Sklerose zugelassen. Bei Cladribin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon, welches als orale Therapiephasen im Abstand über 2 Jahre angewandt wird. In den darauf folgenden beiden Jahren ist aufgrund des anhaltenden Effektes keine weitere Therapie vorgesehen. Die Substanz selbst ist nicht neu: In einer höheren Dosierung und parenteralen Applikation wird Cladribin bereits seit mehr als 30 Jahren zur Behandlung der Haarzelleukämie eingesetzt, so dass bereits umfangreiche Erfahrungen aus dem Bereich der Onkologie vorliegen.

Pathophysiologie der Multiplen Sklerose

Auch wenn eindeutige Auslöser für die Entstehung der Erkrankung bislang nicht identifiziert werden konnten, scheinen sowohl genetische Faktoren im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität einerseits als auch Umweltfaktoren wie zum Beispiel Ernährung, Exposition mit bestimmten Erregern sowie Mangel an Vitamin D eine mögliche Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankung zu spielen.

Im Zentrum der Erkrankung steht nach aktuellem Verständnis eine Dysbalance zwischen gesteigerten proinflammatorischen Immunzellen sowie einer beeinträchtigten Funktion regulatorischer bzw. antientzündlicher Immunzellen. Insbesondere den T und B Lymphozyten kommt eine zentrale RolAxonale Schädigung und Demyelinisierung



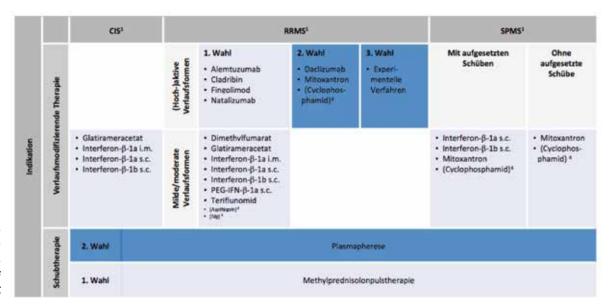
le bei der Entstehung der Erkrankung zu. Diese Dysbalance führt zu einer Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten, welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden und eine lokale Entzündungsreaktion im ZNS mit schwerpunktmäßigem Befall der Myelinschichten in der weißen Substanz des Gehirns und Rückenmarks hervorrufen. Gerade in frühen Krankheitsstadien steht daher eine gezielte Immunmodulation mit dem Ziel einer Wiederherstellung der Balance zwischen den verschiedenen Immunzellarten im Zentrum der Immuntherapie der Multiplen Sklerose, um das Auftreten neuer entzündlicher Aktivität im ZNS zu verhindern.

Aktuelle Therapiekonzepte

Gemäß den oben dargestellten Überlegungen zur Pathophysiologie zielen letztlich alle zugelassenen



Prof. Dr. med. Luisa Klotz



Tab. 1: Therapeutische Prinzipien und Wirkmechanismen bei schubförmiger MS

Therapeutika entweder auf eine quantitative Reduktion der Lymphozytenzahlen, eine Hemmung der Lymphozytenbewegung im Organismus oder eine Modulation von Lymphozytenfunktionen.

Nach aktuellem Verständnis werden die zur Verfügung stehenden Substanzen gemäß ihrer Zulassung in solche zur Therapie der milden/moderaten schubförmigen Multiplen Sklerose und solche zur Therapie der (hoch)aktiven schubförmigen Multiplen Sklerose unterteilt (siehe modifiziertes Stufenschema gemäß Kompetenznetz Multiple Sklerose, Tab. 1). Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich deutlich im Hinblick auf Wirkmechanismus, Applikationsart und-frequenz, Nebenwirkungsprofil sowie Sicherheitsmonitoring.

Während die meisten etablierten Therapieprinzipien auf eine kontinuierliche Applikation zur Aufrechterhaltung der Wirkung angewiesen sind, gibt es mittlerweile zwei zugelassene Therapieprinzipien, bei denen in längerfristigen Studien eine anhaltende Wirksamkeit über den eigentlichen Zeitraum der Applikation hinaus nachgewiesen werden konnte; dies gilt für Alemtuzumab sowie für Cladribin.

Wirkmechanismus von Cladribin

Als Purin Nukleosidanalogon handelt es sich bei Cladribin formal um eine klassische immunsuppressive Substanz, die mit der DNA Synthese sowie DNA Reparatur interferiert und hierdurch die Zellproliferation hemmt. Interessanterweise ist dieser Wirkmechanismus jedoch auf wenige Zellpopulationen beschränkt, was die hohe Selektivität der Substanz erklärt: Cladribin ist ein sogenanntes Prodrug, welches zunächst in der Zelle selbst durch mehrfache Phosphorylierung in die aktive Form als Triphosphat umgewandelt wird. Durch das Expressionsmuster von phosphorylierenden (also aktivierenden) Enzymen (dCK) einerseits und dephosphorylierenden (also inaktivierenden) (5'-NTase) andererseits, lässt sich die hohe Selektivität für T und B Lymphozyten sowie dendritischen Zellen erklären: In diesen Zellpopulationen kommt es durch eine hohe dCK:5'-NTase Ratio zu einer effektiven Umwandlung von Cladribin in seine aktive Form. Dies erklärt die hohe Selektivität von Cladribin, welche diese Substanz klar von klassischen Immunsuppressiva unterscheidet.

Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien

Die wichtigste zulassungsrelevante Studie (CLARI-TY), eine plazebokontrollierte Phase III Studie bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose über einen Zeitraum von 2 Jahren, wurde bereits 2010 veröffentlicht. In dieser Studie wurden zwei verschiedene Dosierungen von Cladribin untersucht (3,5 mg/kg KG sowie 5,23 mg/kg KG); die Substanz wurde in Form von jeweils zwei kurzen 4-5 tägigen Behandlungswochen im Abstand von 28 Tagen in den Jahren 1+2 verabreicht. Anschließend erfolgte nach Neurandomisierung der Patienten entweder eine Weiterbehandlung in den Jahren 3+4 mit 3,5mg/kg KG oder die Patienten erhielten keine weitere Behandlung (CLARITY EXT).

Die jährliche Schubrate als klassischer Studienendpunkt im Bereich der schubförmigen Multiplen Sklerose war bei beiden Dosierungen von Cladribin signifikant niedriger als im Plazeboarm mit einer relativen Schubratenreduktion von 57,6% (Cladribin 3,5 mg/kg KG) und 54,5 % (Cladribin 5,25 mg/ kg KG) jeweils gegenüber Plazebo.

Der Anteil an Patienten ohne messbare Behinderungsprogression über einen Zeitraum von 3 Monaten - ein weiterer charakteristischer klinischer Endpunkt - war in beiden Cladribin-Behandlungsgruppen ebenfalls gegenüber Plazebo signifikant reduziert. Auch kernspintomografisch konnte die Wirksamkeit von Cladribin auf die Entwicklung neuer entzündlicher Läsionen im Gehirn eindrucksvoll im Rahmen der Studie demonstriert werden. Fast die Hälfe der mit Cladribin behandelten Patienten (44%) zeigte während der Studienlaufzeit von 2 Jahren keine klinisch oder kernspintomografisch messbare Krankheitsaktivität (NEDA-3).

Interessanterweise konnte im Rahmen der CLA-RITY Extensionsstudie gezeigt werden, dass es bei



Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl

den Patienten, die in Jahr 3 und 4 keine weitere Therapie mit Cladribin erhalten haben, nicht zu einer erneuten Zunahme der Krankheitsaktivität kam. Dies bedeutet, dass offenkundig durch die Therapie eine anhaltende Reduktion der entzündlichen Aktivität hervorgerufen wird, deren Dauer nach gegenwärtigem Kenntnisstand noch nicht genau beziffert werden kann, die jedoch die Dauer der therapiebedingten Lymphopenie als immunologischem "Kennwert" des unmittelbaren Cladribin Effektes überdauert.

Nebenwirkungsprofil

Das Nebenwirkungsprofil von Cladribin im Kontext der MS wurde in einem umfangreichen Studien- sowie Extensionsstudienprogramm untersucht. Die häufigste Nebenwirkung ist eine therapiebedingte Lymphopenie, die durch den Wirkmechanismus gut erklärbar ist. Eine vorübergehende Lymphopenie mit Zellzahlen unter 500/mm³ tritt bei ca. 25% aller Patienten auf; eine schwere Lymphopenie Grad 4 mit Zellzahlen unter 200/ mm³ ist deutlich seltener und liegt bei der zugelassenen Dosierung von 3,5 mg/kg KG bei ca. 0,7 %. Das Risiko für die Entwicklung einer schweren therapiebedingten Lymphopenie ist geringer bei Patienten mit initial normwertigen Lymphozytenzahlen vor Behandlungsbeginn sowie bei nahezu vollständiger Erholung der Lymphozytenwerte (mindestens 800/mm³) vor Beginn des zweiten Behandlungsjahres.

Das Infektionsrisiko einschließlich schwerer Infektionen war unter Cladribin nicht signifikant höher als in der Plazebogruppe, allerdings traten unter Cladribin etwas häufiger Herpes Zoster Reaktivierungen auf (1,9 % vs. 0 %). Insbesondere fand sich eine Assoziation zwischen einer Grad 3 Lymphopenie (unter 500/mm³) und dem gehäuften Auftreten von Herpes Reaktivierungen.

Im Rahmen der CLARITY Studie fand sich eine leichte Imbalance bezüglich Neoplasien zwischen den Cladribin-Armen und dem Plazeboarm (Inzidenzen 1,4% bei 3,5 mg/kg KG, 0,9% bei 5,25 mg/kg KG gegenüber 0,0 % im Plazeboarm). Diese statistische Imbalance war dafür verantwortlich, dass zunächst von der europäischen und der amerikanischen Arzneimittelbehörde keine Zulassung erteilt wurde. Auf Basis des nun vorliegenden umfangreichen Studienprogramms und einer daraufhin durchgeführten unabhängigen Metaanalyse zeigt sich jedoch keine Erhöhung des Krebsrisikos im Vergleich zu anderen Studienkollektiven im Kontext der Multiplen Sklerose. Vielmehr war wahrscheinlich die ungewöhnlich niedrige Malignomrate in der Plazebogruppe der CLARITY Studie für die statistische Imbalance verantwortlich. Bezüglich der dokumentierten Malignome findet sich darüber hinaus keine Häufung bestimmter Tumorformen; hämatologische Malignome wurden bisher gar nicht beobachtet.

Aufgrund des Wirkmechanismus sowie tierexperimenteller Untersuchungen ist von einer möglichen teratogenen und embryoletalen Wirkung von

Cladribin auszugehen. Auch wenn bisher keine Daten zu Cladribin und Schwangerschaft beim Menschen vorliegen, müssen daher Patientinnen im gebärfähigen Alter sowie männliche Partner von Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässig verhüten, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu verhindern. Eine zuverlässige Kontrazeption muss während der Therapie sowie mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis einer jeden Behandlungsphase gewährleistet sein.

Überwachung der Therapie

Vor Beginn der Therapie muss eine schwere aktive oder chronische Infektion ausgeschlossen werden, da hier das Risiko einer Exazerbation im Rahmen der therapiebedingten Lymphopenie besteht. Bei bisher fehlendem Kontakt mit dem Varizella-Zoster-Virus muss vorher eine Impfung gegen Windpocken durchgeführt werden. Vor jeder Behandlungsphase muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Eine Kontrolle der Lymphozytenzahlen ist jeweils 2 Monate und 6 Monate nach Beginn jeder Behandlungsphase durchzuführen. Patienten mit einer Lymphozytenzahl unter 500 Zellen/mm³ sollen aktiv auf das Auftreten von Infektionen überwacht werden. Bei einem Absinken der Lymphozytenzahl unter 200 Zellen/mm³ sollte eine Herpesprophylaxe durchgeführt werden. Vor dem Behandlungsbeginn im 2. Jahr muss die Lymphozytenzahl bei mindestens 800 Zellen/mm³ liegen, um das Auftreten einer schweren Lymphopenie im 2. Behandlungsjahr zu verhindern. Falls notwendig muss die 2. Behandlungsphase um bis zu 6 Monate verschoben werden damit sich die Lymphozytenzahl normalisieren kann.

Zusammenfassung

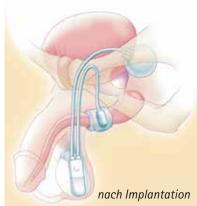
Die Therapielandschaft im Bereich der schubförmigen Multiplen Sklerose hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verändert und es sind einige Substanzen hinzugekommen. Dies verbessert zum einen unsere Therapiemöglichkeiten und hierdurch letztlich die Langzeitprognose dieser chronischen Erkrankung, andererseits erfordert die Auswahl des individuell geeigneten Präparates sowie die individuelle Therapieüberwachung hinsichtlich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils umfassende Kenntnis der zur Verfügung stehenden Präparate, ihres Wirkmechanismus' sowie ihres Nebenwirkungsspektrums. Bei der Auswahl des individuell geeigneten Präparates stehen neben den zentralen Wirksamkeitsüberlegungen auch verschiedene patientenorientierte Aspekte wie Einfachheit der Anwendung, Anwendbarkeit bei bestehenden Begleiterkrankungen, substanzspezifische Risiken und Nebenwirkungen, die Reversibilität der Therapie sowie nicht zuletzt Einfluß auf die Familienplanung im Fokus. Diese unterschiedlichen Aspekte müssen bei einer Aufklärung von Patienten über die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen berücksichtigt und angesprochen werden.

Informationen

- Universitätsklinikum Münster Klinik für Allgemeine Neurologie Prof. Dr. med. Luisa Klotz Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 Westturm, Ebene 05 48149 Münster Fax.: +49 251 / 83-48199 www.neurologie.ukmuenster.de
- Merck Serono GmbH Alsfelder Str. 17 | 64289 Darmstadt Phone: +49 (0) 6151 6285- 0 https://www.merckgroup.com/de/ https://www.merckneurology.com/en/ mavenclad.html

Die männliche Harninkontinenz





Unwillkürlicher Urinverlust - die sogeannte Harninkontinenz - bedeutet insbesondere für Männer eine enorme Belastung. Die körperliche Problematik ist häufig und in Folge mit einer seelischen vergesellschaftet. Diese Erkrankung wird gerne tabuisiert und ist für die Betroffenen ein Thema, das mit viel Schamgefühl einhergeht.

Der Urinverlust des Mannes, der auf einem beschädigten Verschlussapparat, sprich eines defekten Schließmuskels beruht, ist eher selten. Diese Belastungsinkontinenz ist in der Regel durch eine vorausgegangene Operation bedingt, also Folge eines notwendigen Eingriffs (z.B bei Prostatakrebs), mit dem aber eine deutlich längere Lebenserwartung assoziiert ist. Im Gegensatz zur Dranginkontinenz, bei der ein massiver Harndrang zum Wasserlassen zwingt, läuft bei der Belastungsinkontinenz der Urin unkontrolliert und unhaltbar.

Der Harnverlust infolge radikaler Prostataentfernung – auch als Postprostatektomieinkontinenz (PPI) bezeichnet - ist bei 2,8 - 6 Prozent der betroffenen Patienten zu beobachten und altersabhängig. Mit einem höheren Lebensalter ist auch eine Zunahme der postoperativen Harninkontinenz zu verzeichnen (2,5 Prozent bei den unter 60 Jährigen, 4 Prozent bei den über 70 Jährigen).

Der unwillkürliche Harnverlust tritt bisweilen auch nach einer Routineoperation der gutartigen Drüsenvergrößerung (benignes Prostatasyndrom, benigne Prostatahyperplasie, BPH) auf, wobei dieses Ereignis nach der Behandlung einer BPH mit Strom oder Laser deutlich seltener ist, als nach einer radikalen Prostatektomie. Der Harnverlust ist oftmals auch Folge eines operativen Fehlers, der bei einem routinierten Operateur praktisch nicht vorkommt

Waren die Behandlungsmöglichkeiten vor 20 Jahren noch erheblich eingeschränkt und fast aussichtslos, so gibt es mittlerweile sehr gute Therapieoptionen durch relativ harmlose und wenig invasive operative Eingriffe.

Anfänglich hatte man versucht, den defekten oder zu kurzen Schließmuskel mit verschiedensten Substanzen wie Silikon, Hyaluronsäure oder auch

körpereigenen Zellen zu "unterspritzen". Dieses hatte oft nur einen kurzzeitigen Effekt und erschwerte nachfolgende Eingriffe nachhaltig. Condomurinale, Penisklemmen oder Dauerkatheter sind keine wirklich therapeutischen noch gesellschaftlichen Alternativen, allenfalls kurzzeitige Aushilfen.

Patientenaufklärung

Vor der Entscheidung über eine operative Behandlung muss der Patient allerdings ausführlich vom Behandler aufgeklärt, informiert und beraten werden. Es gibt gute standardisierte Fragebögen zum Thema "Urinverlust", z. B. den ICIQ - SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire - short form), der bereits erste Hinweise für die mögliche Behandlung geben kann.

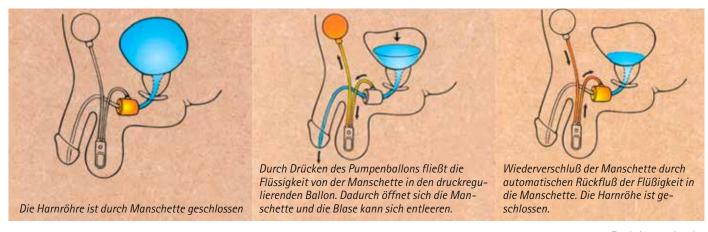
Unbedingt sollte jeder Betroffene die Menge seines Urinverlustes über einen Zeitraum von 24 Stunden zuverlässig messen und aufzeichnen. Dieses unerlässliche Procedere funktioniert am einfachsten mit einer handelsüblichen Küchenwaage, mit der man(n) die nassen Vorlagen – optimalerweise in einem Plastikbeutel – abwiegt und anschließend das Gewicht der trockenen Vorlage vom Gesamtgewicht abzieht. Das Ergebnis zeigt deutlich, ob der Verlust nur minimal ist oder 100 ml bzw. 500 ml und mehr beträgt. In diesem Zusammenhang können auch besondere und alltägliche Belastungen notiert werden.

Die Menge des Urinverlustes ist entscheidend für die Wahl des **Operationsverfahrens**

Genauso wichtig ist ein sogenanntes Miktionsprotokoll mit Notieren der Trinkmenge und der einzel-



Dr. med. Alfons Gunnemann



Funktionsweise des artefiziellen Sphinkters

nen Urinportionen, die pro Toilettengang anfallen, wenn überhaupt Urin gehalten werden kann. Dazu nutzt "Mann" praktischerweise ein Litermaß neben der Toilette. Subjektiver Eindruck und objektives Ergebnis unterscheiden sich erfahrungsgemäß sehr häufig. Auch das Miktionsprotokoll sollte über den Zeitraum von 24 Stunden geführt werden.

Nach einer radikalen Prostataentfernung lohnt sich in jedem Fall ein erstes Abwarten, das beim Patienten viel Geduld erfordert, und parallel ein konservatives Vorgehen mit gezielten Übungen / Physiotherapie. Eine Verbesserung der Kontinenz kann sich noch nach bis zu 36 Monaten einstellen. Postoperativ sollte nach Leitlinien mindestens 6 bis 12 Monate abgewartet werden.

Wenn der Schließmuskel völlig funktionslos oder zerstört ist, muss umgehend behandelt werden.

Natürlich spielen die Begleiterkrankungen des Patienten eine große Rolle, wie zum Beispiel ein Diabetes mellitus, ein Morbus Parkinson oder Bandscheibenprobleme. Auch die Medikamente zur Blutdrucksenkung mit ausschwemmender Wirkung und deutlich erhöhtem Wasserverlust nehmen Einfluss.

Bewertung und Differentialdiagnostik

Der Urologe wird als Erstes eine endoskopische Beurteilung des Schließmuskels mittels Blasenspiegelung vornehmen. Hier kann er die funktionelle Länge des Verschlussapparates beurteilen, der mindestens 1, 5 cm lang sein sollte, um den erhöhten Druck zum Beispiel beim Husten abzufangen. Falls bei der Krebsoperation aus onkologischen Gründen mehrfach nachgeschnitten werden musste und somit weitere Stücke der funktionellen Strecke eingebüßt wurden oder durch eine Strahlentherapie das Gewebe "verbrannt" und unelastisch geworden ist, sind das jeweils schwierigere Voraussetzungen für eine konservative Therapie.

Während der Spiegelung wird der Patient aufgefordert seinen Schließmuskel zu betätigen und kann diesen Vorgang in der Regel am Monitor verfolgen. Das Visualisieren ist zum besseren Verständnis enorm wichtig und auch zur Unterstützung des richtigen Trainings sehr hilfreich.

Auch Abflusshindernisse wie Harnröhrenengen und Blasenhalsnarben können eine Harninkontinenz verursachen oder verstärken. Auch diese werden bei der Blasenspiegelung entdeckt und zeitgleich wird eine ausreichende Blasenkapazität ausgetestet. Im Zweifel und zur Dokumentation des Ist-Zustandes werden auch Röntgenaufnahmen der Harnblase und der Harnröhre notwendig. Falls eine Harnröhrenenge vorliegen sollte, muss diese vor jeder weiteren Inkontinenzoperation saniert werden.

Eine Harnstrahlmessung und eine Bestimmung des sogenannten Restharns liefern weitere wichtige Informationen, natürlich nur dann, wenn der Patient noch in der Lage ist etwas Urin zu spei-

Wenn sich aus Fragebogen und Vorgeschichte Hinweise auf eine Drangkomponente der Harninkontinenz (unwillkürlich starker Harndrang mit Urinverlust) ergeben, macht eine zusätzliche urodynamische Untersuchung Sinn. Hier werden die Blasenfunktion, die Dehnbarkeit der Blasenwand, die neurologische Steuerung und die funktionelle Anatomie untersucht.

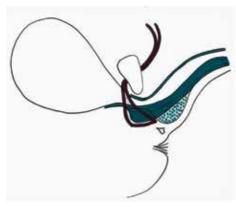
Die Harninkontinenz nach radikaler Prostataoperation oder transurethraler Resektion/Laserung der gutartigen Vergrößerung ist in der Regel gut behandelbar, wenn nicht zumindest im Sinne der Lebensqualität des Patienten deutlich zu verbes-

Der künstliche Schließmuskel

Vor über 45 Jahren wurden die Prototypen des heutigen künstlichen Schließmuskels entwickelt. Diese wurden im Laufe der Jahre durch technische Neuerungen erheblich in ihrer Funktionalität optimiert und werden permanent weiterentwickelt. Im Rah-



Position vor Anheben der Harnröhre



Position nach Anheben der Harnröhre

Nicht-operative Behandlungsmöglichkeiten der männlichen Stressinkontinenz

Absorbierende Produkte wie Einlagen oder Windeln Externe (äußerlich anzuwendende) Penisklemmen Innere und äußere Peniskatheter

Operative Behandlungsmöglichkeiten

Schlingen-Systeme (AdVance XP)
Künstlicher Blasenschließmuskel
(AMS 800™ System)
Kompressionsballons
Füll- oder Quellstoffe (= Bulking Agents)

men der Industrierevolution 4.0 sind auch noch weitere Entwicklungen zu erwarten.

Künstlicher Schließmuskel nach Implantation

Der künstliche Schließmuskel dient als Ersatz des defekten körpereigenen Muskels. Das gängigste Modell AMS 800 der Firma Boston Scientific besteht aus drei über ein Schlauchsystem verbundene Komponenten und imitiert den menschlichen Schließapparat durch Kompression der Harnröhre zirkulär – ähnlich dem Prinzip ei-

ner Blutdruck- Manschette.

Bei der Operation wird durch einen Dammschnitt oder mittels Schnitt im Hodensackbereich eine Manschette um die Harnröhre gelegt, eine Pumpe in den Hodensack implantiert (kleiner 3. Hoden) und das Flüssigkeitsreservoir in oder vor den Bauchraum in Höhe des Schambeins über die Leiste gesteckt. Von außen ist somit nichts sicht- oder erkennbar.

Wenn der Patient Harndrang verspürt und die Harnblase gefüllt ist, kann der Betroffene die kleine Pumpe im Hodensack ein bis zweimal drücken (wie eine kleine Gummipipette). Durch diesen Druck wird die Flüssigkeit aus der Manschette, die die Harnröhre umschließt, in das tischtennisballgroße Reservoir gepumpt und lässt den Urin abgehen. Nach 1 bis 2 Minuten füllt sich die Manschette dann wieder automatisch aus dem druckregulierenden Ballon, der oberhalb des Schambeins liegt, und somit ist die Harnröhre wieder vollständig verschlossen. Das Reservoir ist elastisch und arbeitet wie ein Luftballon.

Die Komplikationsrate des Eingriffs hängt auch hier sehr vom Erfahrungsschatz des Operateurs und der jeweiligen Klinik ab. Die langfristige Explantationsrate liegt bei 15 - 25 Prozent - je nach Studie. Selbst bei total inkontinenten und vorbestrahlten Patienten ist hier mit einer Kontinenz (nach einem Jahr) mit 90 Prozent und auch nach fünf Jahren noch mit 75 Prozent zu rechnen. Das Implantat mit der längsten Lebensdauer im Klinikum Lippe lag bei 23 Jahren. Das Implantat musste dann aufgrund von Materialermüdung wegen eines Kabelbruchs nach 23 Jahren ausgetauscht werden. Die aktuellen Materialien und Komponenten wurden im Laufe der Zeit permanent verbessert. Bei der Implantation hat der Operateur die Möglichkeit, ein oder zwei Manschetten einzusetzen, die Manschette um die Harnröhre oder im Körperinneren um den Blasenhals herum zu platzieren. Der künstliche Schließmuskel hat sich zum Goldstandard der Harninkontinenztherapie beim Mann entwickelt.

Retropubische Bänder

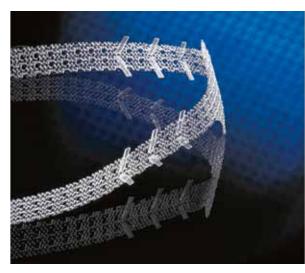
Seit 2003 gibt es für die milderen Formen der Harninkontinenz mit einem Urinverlust von bis zu

500 ml / 24 Stunden und einer nächtlichen Kontinenz im Liegen (bei nicht bestrahlten Patienten) die sogenannten transobturatorischen oder retropubischen Bänder. Bei dieser Methode wird durch einen kleinen Schnitt im Dammbereich zwischen Hodensack und Analöffnung ein synthetisches Band aus Fadenmaterial dauerhaft implantiert. Die Bandenden werden entweder aus der Leistenbeuge oder oberhalb des Schambeins herausgeführt und unter der Haut versenkt, ohne sichtbare Austrittsstellen. Eine manuelle Bedienung hydraulischer Anteile entfällt. Das Band hebt den gesamten Verschlussapparat an und verlängert die Wirkstrecke des Schließmuskelbereichs, die sogenannte Koaptationsstrecke, wo der Schließmuskel besser greifen kann und den Verschluss wirksam erreicht.

Voraussetzung ist eine noch zum Teil erhaltene Restfunktion des Schließmuskels und eine ausreichende Beweglichkeit der Harnröhre, die der Operateur während der Blasenspiegelung gut vorhersagen und bestimmen kann.

AdVance XP™ (transobturatorisches Band)

Markführer einer anatomischen Rekonstruktion ist das selbsthaltende Band "AdVance XP" der Firma Boston Scientific (siehe Abb.). Bei den transobtura-



Gesamtes Bildmaterial: Copyright © 2018 by BSCI or its affiliates. All rights reserved.

torischen Bändern unterscheidet man prinzipiell fest implantierte und auch adjustierbare Systeme, die nachjustierbar oder nachfüllbar sind. Nachteil dieser Systeme sind aber höhere Erosions- und Infektionsraten. Vorteile sind nicht nachgewiesen. Die fest implantierten Bänder haben sich mit einer sehr geringen Komplikationsrate am besten bewährt.

Die Harninkontinenz des Mannes ist kein unabwendbares Schicksal mehr. Es stehen gute und erfolgreiche Behandlungsmethoden zur Verfügung, die die Situation im Sinne der Lebensqualität des betroffenen Patienten beheben oder zumindest deutlich verbessern.

Informationer

- Dr. med. Alfons Gunnemann Chefarzt Urologische Klinik Klinikum Lippe GmbH Röntgenstr. 18 | 32756 Detmold Fon +49 5231 72- 0 Zentrale www.klinikum-lippe.de
- Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V. Friedrichstrasse 15 60323 Frankfurt Tel.: 069-795 88 393 www.kontinenz-gesellschaft.de Boston Scientific Medizintechnik GmbH
- Boston Scientific Medizintechnik GmbH

Urology and Pelvic Health Daniel-Goldbach-Strasse 17-27 40880 Ratingen Tel: +49 (0) 2102-489-3 http://www.bostonscientific.de/com

Update zur Diagnostik und Therapie der spinalen Muskelatrophie



Die spinale Muskelatrophie ist eine schwere und lebenslimitierende neurodegenerative Erkrankung. In Abhängigkeit von der Krankheitsausprägung führt sie zum vorzeitigen Versterben der Patienten. Die Therapie bestand bisher ausschließlich in supportiven Maßnahmen, seit Juli 2017 gibt es in Deutschland eine erste zugelassene Therapie der spinalen Muskelatrophie mit dem Präparat Spinraza® (Nusinersen). Nusinersen ermöglicht keine grundsätzliche Heilung, verlangsamt den Progress der Erkrankung jedoch wesentlich und führt in vielen Fällen sogar zu einem Zugewinn an motorischen Fähigkeiten.

Da ein früher Therapiebeginn, optimalerweise vor dem Einsetzen der Neurodegeneration mit Verlust von motorischen Fähigkeiten einen wesentlichen Faktor für den Therapieerfolg darstellt, wird in den nächsten Jahren auch die Frage nach der Einführung eines flächendeckenden Neugeborenenscreenings auf das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie zu beantworten sein.

Einführung

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung. Bei etwa 95 % der betroffenen Patienten liegt eine homozygote Deletion des sog. Survival Motor Neuron-1-Gens (SMN-1) vor. Zentraler Pathomechanismus der Erkrankung ist ein fortschreitender Untergang spinaler Motoneurone (den sog. Vorderhornzellen). Die daraus resultierende neurogene Muskelatrophie führt zu den Leitsymptomen der Erkrankung, einer zunehmenden proximalen Muskelschwäche und -atrophie mit Verlust der Muskeleigenreflexe. Der neurodegenerative Progress der Erkrankung ist mit einem komplexen Profil von Begleitsymptomen assoziiert mit orthopädischen Komplikationen (Skoliose, Kontrakturen), Ernährungsstörungen, der Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung und Beatmung sowie palliativmedizinischer Begleitung. Letzthin lebenslimitierend ist eine zunehmende respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit der non-invasiven Beatmung. Die geistige und sprachliche Entwicklung der Kinder ist vollständig intakt.

Etwa 1 von 10.000-11.000 Neugeborenen wird weltweit mit einer spinalen Muskelatrophie geboren.

Klinische Manifestation und Subklassifikation der SMA

Die spinale Muskelatrophie tritt klinisch in unterschiedlichen Schweregraden auf und wird daher historisch in unterschiedliche Formen eingeteilt, deren klinischer Verlauf und Prognose ein sehr weites Spektrum umfasst. In den letzten 20 Jahren wurden zahlreiche Subklassifikationen vorgeschlagen, auf die im weiteren Verlauf nicht näher eingegangen wird. Allen drei Verlaufsformen liegt der gleiche genetische Pathomechanismus zugrunde, der klinische Verlauf der spinalen Muskelatrophie stellt daher in der Praxis eher ein Kontinuum breiter phänotypischer Variabilität dar:

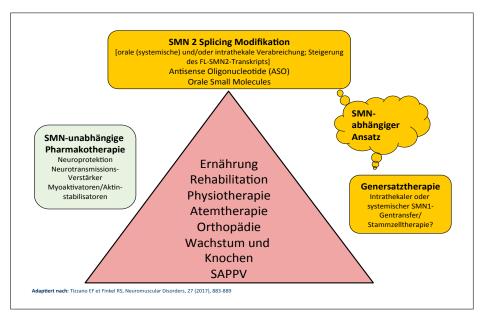
- SMA Typ I (sog. Werdnig-Hoffmann-Erkrankung): Schwerste und mit einer relativen Häufigkeit von 60% an der Gesamtinzidenz häufigste Verlaufsform. Beginn der Symptome bereits im Neugeborenenalter bzw. spätestens im Verlauf der ersten 6 Lebensmonate. Die Schwäche der (diaphragmalen und interkostalen) Muskulatur resultiert in einer paradoxen Atmung, Tachydyspnoe und Glockenthoraxbildung. Eine ebenfalls einsetzende Degeneration bulbärer Neurone führt zu unwillkürlichen Bewegungen (Faszikulationen) der Zungenmuskulatur und Trinkschwäche mit schwachem Saugen und Schluckschwierigkeiten. Dadurch entsteht ein erhebliches Risiko für rezidivierende Aspirationspneumonien. Die zunehmende respiratorische Insuffizienz stellt den wesentlichen Mortalitätsfaktor der Erkrankung dar. 50 % der Patienten mit klassischer SMA Typ I verstirbt ohne non-invasive Beatmung bzw. Therapie innerhalb der ersten 12 Lebensmonate, 90 % versterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre.
- SMA Typ II (Intermediärform): Erste klinische Symptome der Erkrankung treten innerhalb der ersten 7-18 Lebensmonate auf. Die Ausprägung unterliegt dabei einer erheblichen Spannbreite. Die betroffenen Patienten können ohne Hilfe frei sitzen, mildere Verlaufsformen erlernen das freie Stehen mit Hilfsmitteln, freies Laufen ist aber niemals möglich. Im Verlauf tritt eine erhebliche neuromyopathische



Dr. med. Andreas Ziegler, M Sc



Prof. Dr. med. Stefan Kölker



Multimodaler Therapieansatz der spinalen Muskelatrophie. Wesentliche Therapiesäulen sind die supportive Therapie (dargestellt in altrosa), die SMN-abhängigen Therapieansätze (in orange) und die SMNunabhängigen pharmakologischen Therapien (in hellgrün).

■ Universitätsklinikum Heidelberg Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin Sektionsleiter: Prof. Dr. med. Stefan Kölker Ansprechpartner für neuromuskuläre Erkrankungen Dr. med. Andreas Ziegler, M.Sc. Angelika-Lautenschläger-Klinik Im Neuenheimer Feld 430 69120 Heidelberg Tel.: 06221 56-4002 Pforte (24 Stunden erreichbar) www.klinikum.uni-heidelberg.de/ Neuropaediatrie-und-Stoffwechselmedizin

■ Biogen GmbH Stefan Schneider **Director Communications** Carl-Zeiss-Ring 6 85737 Ismaning Tel: 089 99617-0 Zentrale www.biogen.com

■ Initiative "Forschung und Therapie für SMA"

im Förderverein für die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. c/o Dr. Inge Schwersenz, Seidlhofstr. 14, 80639 München Telefon: 089 - 12 71 74 47 http://www.initiative-sma.de info@initiative-sma.de Spendenkonto: Förderverein für die DGM e. V. BW Bank Stuttgart IBAN: DE68 6005 0101 7438 5047 48 **BIC: SOLADEST 600** Verwendungszweck:

Kyphoskoliose auf, die mindestens einer Korsettversorgung, häufiger einer chirurgischen Aufrichtung, bedarf. Häufig besteht ein feinschlägiger Fingertremor. Schluckschwierigkeiten und andere Bulbärsymptome treten wie bei Typ I auf, der Tod tritt häufig durch respiratorische Komplikationen und eine zunehmende respiratorische Insuffizienz ein. Die Lebenserwartung konnte durch den Einsatz der noninvasiven Beatmungsmethoden verlängert werden.

 SMA Typ III (Kugelberg-Welander-Erkrankung): Alle Wesentlichen motorischen Meilensteine inklusive des freien Laufens werden primär erreicht. Einige Patienten werden im späten Kindesalter rollstuhlpflichtig, andere führen ein annähernd normales Leben mit diskreter Schwäche bis ins Erwachsenenalter (bei Manifestation in der 2.-3. Lebensdekade häufig auch als Typ IV bezeichnet). Im Verlauf tritt ebenfalls eine zunehmende Skoliose neben der progressiven Schwäche auf. Die Lebenserwartung ist insbesondere bei später Manifestation nur unwesentlich eingeschränkt.

Diagnostik im Wandel der Zeit

Die wesentlichen Leitsymptome der Erkrankung mit einer zunehmenden proximalen Muskelschwäche und Muskelatrophie bei vollständig intakter Kognition und Sprache wurden bereits genannt. Der früher oft einsetzende diagnostische Algorithmus, der mangels direkter therapeutischer Konsequenz oft von Abwarten und physiotherapeutischer Förderung bis hin zu basisdiagnostischen Maßnahmen reichte, sollte sich angesichts der seit Juli 2017 bestehenden Möglichkeit einer Therapie der spinalen Muskelatrophie nach Ansicht der Autoren zwingend verändern. Eine frühzeitige und gezielte molekulargenetische Diagnostik auf das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie eröffnet den Weg zu einer zeitnahen Therapie, deren Erfolg vom Zeitpunkt des Beginns der Behandlung abhängt. Eine Suchdiagnostik auf das Vorliegen einer homozygoten Deletion im SMN-1-Gen mittels MLPA-Technik (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) führt in 95 % der Fälle zur korrekten Diagnose der SMA, sehr selten ist eine weiterführende Diagnostik mit vollständiger Seguenzierung des SMN-1-Gens notwendig. Die Untersuchung belastet das kinder- bzw. hausärztliche Budget nicht und ist nicht sehr zeitaufwändig (Analysedauer in einzelnen humangenetischen Labors ca. 7 Tage). Sollte auf diesem Weg das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie frühzeitig ausgeschlossen werden, können weitere diagnostische Schritte in entsprechenden Spezialambulanzen erfolgen.

Molekulargenetik und Pathogenese der **SMA**

Das bereits erwähnte und bei der spinalen Muskelatrophie genetisch veränderte Survival Motor Neuron-1-Gen (SMN-1) liegt in einer instabilen Region auf Chromosom 5q13.

Im menschlichen Genom existieren jedoch mehrere Kopien des SMN-Gens: ein telomerisch gelegenes SMN-1-Gen (bei SMA fehlend oder verändert) und i.d.R. mehrere centromerisch gelegene Kopien des sog. SMN-2-Gens. Die beiden Gene unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung lediglich in 5 Nucleotidbausteinen. Von beiden Genen wird jedoch dasselbe Protein gebildet, der Austausch der Basen ruft keine Veränderung der Aminosäuresequenz hervor. Entscheidend ist vielmehr ein Cytosin zu Thymin-Basenaustausch an Stelle 6 im Exon 7 (auf mRNA-Ebene Cytosin zu Uracil; Abbildung 2). Daraus resultiert eine veränderte Bindungskaskade ribonukleärer Proteine, in der Folge wird das Exon 7 bei den meisten Spleißvorgängen fälschlicherweise herausgeschnitten (SMA als "Spleißkrankheit"). Vom SMN2-Gen werden nur ungefähr 10% Protein gebildet, welches das Exon 7 enthält (sog. Volllängenprotein). Völlig ohne SMN-Protein sind Säugetiere nicht lebensfähig. Warum Motoneurone auf einen Mangel besonders empfindlich reagieren ist bisher nicht vollständig geklärt.

Therapie der SMA in Gegenwart und Zukunft

Bis Ende des Jahres 2016 bestanden die wesentlichen Säulen der Therapie von Patienten mit spina-

Therapie für SMA

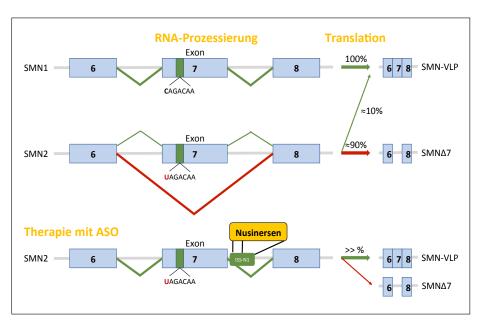
ler Muskelatrophie in der Einleitung supportiver bzw. palliativmedizinischer Maßnahmen. Im Rahmen allgemeingültiger "standards of care" fokussiert sich die Betreuung der Patienten auf eine Optimierung der Ernährungssituation, der Respiration bis hin zur Atemunterstützung mittels non-invasiver Beatmungsmethoden, der Rehabilitation und physiotherapeutischen Begleitung und der orthopädischen Hilfs- und Rehamittelversorgung und ggf. operativen Skoliosekorrektur und Kontrakturlösung. Auch in Zukunft stellt die supportive Therapie einen wesentlich wichtigen Faktor in der interprofessionellen Versorgung der Patienten mit spinaler Muskelatrophie dar. Darüber hinaus ergeben sich aus den dargestellten pathogenetischen Grundlagen der SMA folgende wesentliche Therapieprinzipien für eine medikamentöse Therapie der SMA in Gegenwart und Zukunft.

1) SMN-abhängige Therapiemodelle:

a) SMN2-Modifikation auf RNA-Ebene: Wesentliches Ziel der Modifikation der RNA-Prozessierung nach Transkiption der SMN-DNA im Zellkern ist eine Steigerung der Menge an SMN-Volllängenprotein durch Beeinflussung des Splicingvorgangs (sog. Splicing modifier).

In Europa wurde mit dem Wirkstoff Nusinersen von der Firma Biogen (Handelsname Spinraza®) das erste Antisense-Oligonucleotid (ASO) im Juni 2017 zur Therapie der spinalen Muskelatrophie für alle Subtypen und Altersstufen zugelassen. Nusinersen bindet an einen das kritische Exon 7 flankierenden Intronischen Splicing Silencer (ISS-N1). Dies führt zu einer veränderten Bindungskaskade ribonukleärer Proteine, was wiederum verhindert, das Exon 7 im Rahmen des SMN2-splicing-Vorgangs herausgeschnitten wird. Dadurch nimmt die Menge an funktionsfähigem SMN-Volllängenprotein zu (siehe Abbildung 2). Die Zulassung von Nusinersen erfolgte auf der Basis von zwei zulassungsrelevanten Studien (sog. CHE-RISH und ENDEAR-Studie) mit insgesamt 248 Teilnehmern. In beiden Studien konnte der im natürlichen Verlauf der Erkrankung zu erwartende Verlust an motorischen Fähigkeiten im Studienzeitraum vermieden werden. Bei einem relevanten Prozentsatz der Patienten (51 % bei ENDEAR) kam es zu einer Verbesserung der motorischen Funktionen. Beide plazebokontrollierten Studien wurden daher im Verlauf abgebrochen und alle Patienten erhielten das Verum Nusinersen. Langzeitdaten sind bisher nicht vorhanden, relevante Nebenwirkungen traten bis dato jedoch nicht auf.

Das Präparat wird intrathekal appliziert. Im Rahmen einer initialen Aufsättigungsphase müssen vier lumbale Liquorapplikationen im Abstand von 60 Tagen erfolgen, anschlie-



Alternatives Splicing des SMN2-Gens. Durch Verlust von Exon 7 im Rahmen der RNA-Prozessierung kommt es überwiegend zur Bildung eines instabilen SMN\(\Delta\)7-Proteins, das rasch abgebaut wird. Die Therapie mit Antisense-Oligonucleotiden (ASO, hier Nusinersen) verhindert den Exon-7-Verlust durch Bindung am Intronischen Splicing Silencer N1 (ISS-N1) (Erläuterung siehe Text). Abkürzung: SMN-VLP SMN-Volllängenprotein

Bend erfolgt eine Erhaltungstherapie alle 120 Tage.

b) Genersatztherapie: Der Ersatz des im Rahmen der SMA genetisch veränderten und damit funktionslosen SMN1-Gens stellt prinzipiell einen sehr interessanten und kausalen Therapieansatz dar. Mittels eines Adenovirusassoziierten Virus-Vektors (Viruskapsid, sog. AAV9-Vektor) versucht man ein Stück komplementäre DNA, die für das SMN-Protein kodiert, durch eine einmalige intravenöse Infusion über die Blut-Hirn-Schranke in die motorische Vorderhornzelle einzuschleusen. Eine erste klinische Phase-I/II-Studie zeigte bei 15 Patienten ein verlängertes Überleben, das Erreichen zusätzlicher motorischer Meilensteine der Entwicklung und eine bessere motorische Funktion im Vergleich zu einer historischen Kohorte. Die weitere klinische Entwicklung bis hin zu einer möglichen Zulassung durch die amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden bleibt mit Spannung abzuwarten.

2) SMN-unabhängige Pharmakotherapie:

Das SMN-Protein ist an zahlreichen Schlüsselprozessen im Metabolismus der motorischen Vorderhornzelle und in allen anderen somatischen Zellen beteiligt. Der komplexe neurodegenerative Prozess im Rahmen der spinalen Muskelatrophie eröffnet daher eine Vielzahl an möglichen therapeutischen Ansatzpunkten, um den Krankheitsverlauf medikamentös zu verlangsamen bzw. Sekundärkomplikationen zu vermeiden. In der klinischen Entwicklung befinden sich derzeit sog. neuroprotektive Substanzen (z. B. Olesoxime),

Neurotransmissions-Verstärker und die sog. Myoaktivatoren oder Aktinstabilisatoren. Ihre klinische Relevanz in den nächsten Jahren bleibt abzuwarten.

Ausblick in die Zukunft

Durch die Zulassung des ersten Antisense-Oligonucleotids Nusinersen zur Therapie der spinalen Muskelatrophie konnte im letzten Jahr ein erheblicher medizinischer Fortschritt zum Wohl der Patienten mit SMA erzielt werden. Weitere Substanzen befinden sich in der klinischen Entwicklung. Die Therapie der spinalen Muskelatrophie wird sich demnach auch in den nächsten Jahren weiter verändern und u.U. immer mehr individualisieren, eine Kombination mehrerer der genannten Substanzen scheint denkbar und wahrscheinlich.

Der Zeitpunkt, wann die Therapie mit Nusinersen gestartet wird, spielt eine wesentliche Rolle für das Ansprechen, den Erhalt und Zugewinn motorischer Funktionen. Eine noch nicht abgeschlossene Studie mit 15 präsymptomatisch, d.h. früh postnatal vor Einsetzen der Neurodegeneration mit Nusinersen behandelten SMA-Patienten, scheint eine annähernd normale motorische Entwicklung der Kinder zu ermöglichen. Dies wirft unmittelbar die Frage nach der Einführung eines flächendeckenden Neugeborenenscreenings für die SMA in Deutschland auf. Die Zukunft könnte daher aus einer in den ersten Tagen nach Geburt begonnenen multimodalen Therapie der SMA nach Diagnosestellung im Rahmen des Neugeborenenscreenings bestehen.

Literatur beim Verfasser

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, eine seltene, genetisch disponierte Erkrankung



Abbildung 1 zeigt bei einem 49-jährigen Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel das typische Bild eines unterlappen-betonten Emphysems.

Mit ca. 4-5 Millionen Patienten in Deutschland ist die chronisch-obstruktive (verengende) Lungenerkrankung (COPD) eine der bedeutsamsten Volkskrankheiten. Der Verlauf der Erkrankung ist üblicherweise langsam progredient und geht für die betroffenen Patienten nicht selten mit erheblicher Morbidität einher. In den letzten Jahren nimmt das Verständnis der Erkrankung stetig zu, so dass eine Reihe von klinisch relevanten Phänotypen definiert werden konnte, welche zum Teil - mit spezifischen Behandlungsoptionen einhergehen. Hierzu gehört beispielsweise die Gruppe der Patienten, welche besonders häufig exazerbieren. Hier haben inhalative Steroide einen therapeutischen Stellenwert. Eine zweite Gruppe von Patienten zeigt in der Computertomographie deutliche Zeichen des Emphysems und weist in der Bodyplethysmographie eine hochgradige Überblähung auf. Hier können Verfahren der endoskopischen Lungenvolumenreduktion eingesetzt werden.



Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier



Dr. med. Timm Greulich

Nicht selten wird in diesem Zusammenhang ganz zurecht auf den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) hingewiesen. Der AATM ist eine erblich bedingte Erkrankung, welche durch Mutationen im SERPINA-1 Gen verursacht werden kann. Neben der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) mit führendem Emphysemcharakter stellen auch eine Leberzirrhose, eine c-ANCA positive Vaskulitis sowie eine nekrotisierende Pannikulitis Manifestationen der Erkrankung dar.

Die in Deutschland am häufigsten diagnostizierten Mutationen des Genlokus nennt man Pi*Z und Pi*S, wobei die Abkürzung Pi für "Proteinaseinhibitor", also die wichtigste Funktion des resultierenden Proteins steht. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten trägt den Genotyp Pi*ZZ. In Deutschland wird für diesen Genotyp eine Häufigkeit von ca. 2,5 /10.000 angenommen, womit die Definition einer seltenen Erkrankung (orphan disease) erfüllt ist. Da das Wissen über diese seltene Erkrankung nach wie vor schlecht verbreitet ist, sind noch viele Patienten un- oder fehldiagnosti-

Die Diagnostik des AATM erforderte eine Kombination verschiedener Labormethoden, wobei in vielen Laboren die Messung des Serumspiegels, die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die Isoelektrische Fokussierung und (selten) die Sequenzierung des Gens zur Anwendung kommen.

Die Behandlung der Lungenerkrankung des AATM entspricht zunächst der Behandlung der üblichen, also Schadstoff-induzierten COPD (ausgelöst z.B. durch Rauchen oder Umweltfaktoren). Darüber hinaus kann der Krankheitsverlauf der pul-

monalen Manifestation der Erkrankung durch eine Substitution des fehlenden Proteins (Augmentationstherapie) verlangsamt werden. In Endstadien kann eine Lungentransplantation notwendig sein.

Die Pathogenese des AATM

Der AATM wurde erstmals 1963 von Laurell und Eriksson beschrieben. Sie hatten beobachtet, dass in der Serumelektrophorese von fünf Patienten die Alpha-1-Bande fehlte - und dass drei der fünf Patienten unter einer obstruktiven Atemwegserkrankung litten. In den folgenden zwei Jahren konnte Eriksson 33 homozygote Patienten identifizieren und detaillierte Familienstammbäume zusammen-

Fehlt dem Organismus AAT als wichtigste Antiprotease und werden - beispielsweise durch eine Zigarettenrauch-induzierte Entzündung – vermehrt Proteasen im Bereich des Lungenparenchmys freigesetzt, so überwiegt die Funktion proteolytischer Enzyme, die zu einem Abbau des Lungenparenchyms und schließlich zum Emphysem führen können (Abbildung 1). Dabei ist von besonderer Bedeutung, dass Zigarettenrauch die Funktion von AAT inhibiert.

Das Problem zeitnaher Diagnostik

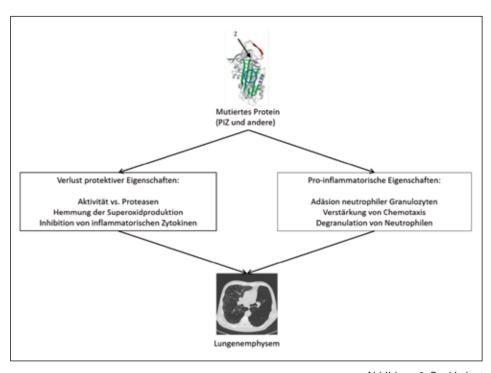
Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass die Erkrankung AATM unterdiagnostiziert ist. Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der finalen Diagnose zwischen fünf und zehn Jahren liegt und sich in den letzten Jahren nicht wirklich verringert hat. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, am wichtigsten sind aber der relative niedrige Bekanntheitsgrad der Erkrankung und die damit verbundene niedrige Testrate.

Wir haben unlängst eine Untersuchung vorgestellt, im Rahmen derer wir unter anderem ca. 180 zufällig ausgewählte Ärzte in Deutschland mittels eines Fragebogens nach ihrer Einschätzung des eigenen Wissens bezüglich AATM im Vergleich zu anderen Lungenerkrankungen und zu ihren Überzeugungen und Gewohnheiten bezüglich des Screenings auf AATM befragt haben. Wir konnten zeigen, dass etwa 15% der Pneumologen, 50% der Internisten und 70 % der Allgemeinmediziner in Deutschland ihr Wissen als gering einschätzen. Parallel dazu nahm die Rate der befragten Ärzte, die angaben, regelhaft auf AATM zu testen von Pneumologen über Internisten zu Allgemeinmedizinern ab (Abbildung 3).

Die europäische und die amerikanische Gesellschaft für Lungenheilkunde haben 2003 im Rahmen ihrer Leitlinie zu AATM auch Empfehlungen bezüglich der Diagnostik der Erkrankung herausgegeben. Folgende Patienten sollten in jedem Fall auf AATM getestet werden:

- Emphysem
- COPD
- Asthma mit nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion
- Asymptomatische Personen mit persistierenobstruktiver Lungenfunktionsstörung, welche inhalativen Noxen (Zigaretten und/ oder beruflich) ausgesetzt sind
- Lebererkrankung unklarer Genese
- Erwachsene mit nekrotisierender Pannikuli-
- Geschwister von homozygoten AATM-Individuen

In der oben beschriebenen Untersuchung haben wir auch zeigen können, dass die Empfehlung, alle COPD-Patienten einmal im Leben auf AATM zu untersuchen, nur von 18 % der regelmäßig testenden Ärzte umgesetzt wird. Zusammenfassend konnten wir als relevante Ursachen für die üblicherweise verzögerte Diagnose eines AATM fehlendes Bewusstsein/Wissen über AATM herausarbeiten und haben darüber hinaus zeigen können, dass nur eine Minderheit der Ärzteschaft in Übereinstimmung mit den geltenden Leitlinien und Empfehlungen testet. Hieraus darf man schließen, dass auch in Zukunft breite und hochfrequente Aufklärungsarbeit und Fortbildung zu AATM angeboten werden sollte. Das Ziel dieser Anstrengungen muss auch weiterhin sein, das diagnostische Intervall zwischen ersten Symptomen und der Diagnose des AATM signifikant zu senken.



Die adäquate Labordiagnostik des AATM

Es gibt keine allgemeingültige Empfehlung bezüglich der Diagnostik von AATM, unstrittig ist aber, dass eine Kombination verschiedener Methoden zur Anwendung kommen sollte. Dabei ist die Bestimmung des AAT-Serumspiegels bei Fehlen einer akuten Entzündung (welche den Spiegel "künstlich" etwas erhöht) der am breitesten evaluierte Screening-Test. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit Serumspiegeln über einem Grenzwert von 100 – 110 mg/dl an einem homozygoten AATM leiden, ist extrem gering. Vor einigen Jahren wurde ein zweiter Screening-Test eingeführt, welcher nach dem Prinzip des Lateral-Flow-Tests das Vor-

handsein eines Z-AAT-Proteins im eingesetzten Blut überprüft. Der entscheidende Vorteil dieses Tests liegt darin, dass das Ergebnis - wie bei einem Point-of-Care-Test üblich – bereits nach sehr kurzer Zeit (ca. 15 min) vorliegt. Die Ergebnisse eine groß angelegten Studie zum "Real-Life"-Einsatz des Testes werden im Laufe des Jahres veröffentlicht.

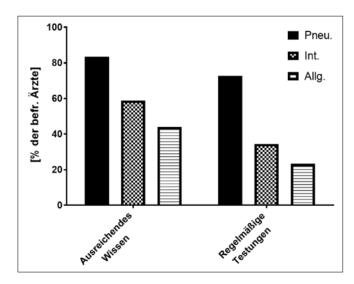
Im Anschluss an einen positiven Screening-Test bedarf es eines Bestätigungstests: Eine relativ kostengünstige und zielgerichtete Alternative ist, an dieser Stelle eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) anzuschließen, mit Hilfe derer man gezielt nach häufigen Defizienzallelen sucht. Alternativ oder als Ergänzung kann eine sogenannte Isoelektrische Fokussierung zur Anwendung kommen,

Abbildung 2: Der Verlust der protektiven Eigenschaften des funktionierenden "normalen" AAT-Proteins zusammen mit pro-inflammatorischen Eigenschaften des "mutierten" Z-Proteins kann die Ausbildung eines Lungenemphysems begünstigen.

Die unspezifische Therapie des AATMs erfolgt analog der empfohlenen Maßnahmen zur Behandlung der COPD:

- Raucherentwöhnung
- Mäßiges körperliches Training, Atemübun-
- Pneumologische Rehabilitation
- Ernährungstherapie
- Pneumokokken- und Grippeschutzimp-
- Sauerstofflangzeittherapie
- Anwendung von Bronchodilatatoren
- Anwendung von inhalativen Kortikosteroi-
- Operative Verfahren (Emphysemchirurgie, Lungentransplantation)

Eine therapeutische Maßnahme, die sich spezifisch an Patienten mit AATM richtet, ist die Substitutionstherapie mit humanem Alpha-1-Proteinaseinhibitor zur Erhöhung des AAT-Serumspiegels.



Die Abbildung 3 zeigt den Zusammenhang zwischen nicht ausreichend verbreitetem Wissen und der (dann fehlenden) Bereitschaft, regelmäßige Testungen vorzunehmen.

Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier, Dr. med. Timm Greulich Universitätsklinikum Gießen und Marburg Standort Marburg Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung Baldingerstraße 35043 Marburg Tel + 49 6421 - 586 - 0 Zentrale www.ukgm.de alpha1@med.uni-marburg.de

www.alpha-1-info.com/de/patients www.alpha1-deutschland.org www.lungenemphysem-copd.de

bei welcher Proteine nach ihrer Ladung gewerden. trennt Die Sequenzierung des SER-PINA1-Gens bleibt aus Kostengründen den wenigen Fällen vorbehalten, bei welchen der Serumspiegel niedrig ist und dieser Befund nicht durch die PCR oder die IEF erklärt werden kann.

Das Angebot des AATM-Labors Marburg

Im AATM-Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Marburg betreiben wir in der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, seit 2003 ein durch die Grifols Deutschland GmbH unterstütztes Labor, welches die Detektion von Patienten mit AATM zum Ziel hat. Eine Besonderheit besteht darin, dass die Analyse für den einsendenden Arzt kostenfrei ist. Darüber hinaus können unklare oder schwierig zu interpretierende Ergebnisse mit auf dem Gebiet des AATM spezialisierten Ärzten diskutiert werden.

Unsere Ergebnisse haben wir zuletzt 2016 publiziert. Von 2003 bis 2015 haben wir 18.683 DBS-Proben mittels PCR, Nephelometrie und (bei ca. 50%) IEF in unserem AAT-Labor untersucht. Bei 1835 (9,82 %) Proben haben wir einen Genotyp diagnostiziert, welcher typischerweise mit einem schweren AATM einhergeht. Die in 2016 und 2017 erhobenen Daten zeigen konstante Trends.

Damit konnten wir bestätigen, dass das gezielte Screening, welches wiederholte und intensive Öffentlichkeitsarbeit (Präsenz auf Kongressen mit Symposien, Vorträgen, Postern, Übersichtsarbeiten, ...) mit der Möglichkeit des für den Einsender kostenfreien Testens kombiniert, eine konstant hohe Detektionsrate ermöglicht. Da es sich bei AATM immer noch um eine unterdiagnostizierte und häufig erst spät im Erkrankungsverlauf erkannte Erkrankung handelt, sollten die Bemühungen fortgeführt

Die Therapie der AATM-assoziierten **COPD**

Im Prinzip wird eine AATM-assoziierte COPD so behandelt wie eine "gewöhnliche", Zigarettenrauch-induzierte COPD. Die Pharmakotherapie besteht daher zunächst aus Bronchodilatatoren (kurz oder lang wirksame Betamimetika oder Anticholinergika), inhalativen Steroiden oder Kombinationen von zwei oder drei Medikamenten.

Darüber hinaus steht mit der Substitutionstherapie oder "Augmentationstherapie" eine spezifische Therapieoption zur Verfügung. Hierbei wird das aus humanem Plasma aufgereinigte AAT-Protein in der Dosis 60 mg/kg KG einmal wöchentlich infundiert. Die Wirksamkeit der Therapie ist Gegenstand anhaltender Diskussionen: Doppelt-blinde randomisierte Studien höchster Qualität haben starke Hinweise darauf ergeben, dass der Verlust der Lungendichte (gemessen mittels mehrfacher CT-Untersuchungen) bei substituierten Patienten gegenüber Patienten in der Placebogruppe verlangsamt werden kann.

Zusammenfassung

Die auf dem Boden eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels entstehende COPD stellt den Prototypen eines COPD-Phänotyps dar. Dabei handelt es sich um eine genetische Erkrankung, welche in Deutschland in etwa mit einer Häufigkeit von 2,5/10.000 vorkommt, womit die Definition einer seltenen Erkrankung erfüllt ist. Da das Wissen über diese seltene Erkrankung nach wie vor schlecht verbreitet ist, sind viele Patienten bislang noch nicht diagnostiziert. Das AATM-Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg hat sich die Detektion von Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel zum Ziel gesetzt. Die Analyse ist für den einsendenden Arzt und für die betroffenen Patienten kostenfrei. Schwierig zu interpretierende Ergebnisse können mit auf dem Gebiet des AATM spezialisierten Ärzten diskutiert werden.

PRESSEMITTEILUNG

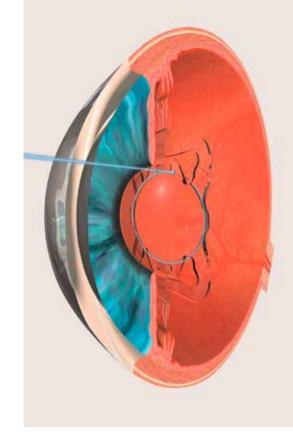
AlphaCare - das umfassende Patienten-Serviceprogramm

Initiator des Patienten-Serviceprogramms ist das Unternehmen Grifols, das sich seit vielen Jahren im Bereich Alpha-1-Antitrypsin-Mangel engagiert. Grifols stellt ein Medikament zur Substitutionstherapie bei AATM zur Verfügung und eine zuverlässige Testmethode zur Diagnose von Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Seit Mai 2015 steht auch ein Screeningtest zur Verfügung, mit dem sich ein AATM nach 15 Minuten mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen lässt. Um speziell die Themen abzudecken, die Patienten mit einem AATM im Alltag betreffen, wurde AlphaCare gemeinsam mit ausgewählten Alpha-1-Centern, Lungenfach- und Hausärzten sowie Patienten und Angehörigen entwickelt. Darüber hinaus wird es von Deutschlands größter Patientenorganisation in diesem Bereich, Alpha1 Deutschland e. V., unterstützt (www.alpha-care.de)

Kataraktchirurgie – patientengerechte **Implantate**

Das Auge war das Organ, womit ich die Welt fasste", Johann Wolfgang von Goethe (1749 -1832).

Das Auge ist eines unserer wichtigsten Sinnesorgane - ohne eine gesunde Sehfähigkeit sind Lebensqualität und Wahrnehmung eingeschränkt. Das bemerken viele Betroffene erst mit Verlust der gesunden Sehfunktion. Die Erkrankungen am Auge können vielfältig und unterschiedlich sein. Mediziner und Wissenschaftler arbeiten konsequent im Sinne der erkrankten Patienten an neuen und fortschrittlichen Therapieoptionen und Lösungen für die jeweiligen ophtalmologischen Probleme.



Sowohl der technologische Fortschritt als auch die medizinischen Möglichkeiten haben sich insbesondere in der Augenheilkunde in den letzten 3 Jahrzehnten mehr als nur rasant entwickelt.

Während in den 1980er-Jahren etwa 200.000 Kataraktoperation (Grauer Star) in Deutschland durchgeführt wurden, sind es inzwischen an eine Million dieser minimal-invasiven Eingriffe pro Jahr. Das medizinische und technische Verständnis der Augenchirurgen hat sich zwischenzeitlich weiter-

entwickelt. Die meisten Behandlungsoptionen

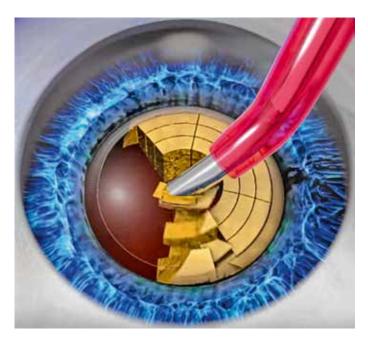
Pupillenerweiterung: Für die Implantation der FEMTIS IOL, insbesondere für die Enklavation der zusätzlichen Haptiken, ist es empfehlenswert langanhaltende Mydriasistropfen oder -tabletten zu nutzen, um ein größtmögliches Sichtfeld während der Operation zu gewährleisten. Bei Verwendung eines Femtosekundenlasers kann sich die Pupillengröße verringern.

Der Graue Star oder die Katarakt ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Trübung der Augenlinse häufig bedingt durch veränderte Stoffwechselvorgänge im Alter. Patienten bemerken eine Verschlechterung der Sehkraft und der Farbwahrnehmung. Die Umwelt erscheint matt - wie durch eine Milchglasscheibe. Unbehandelt kann sich durch die fortschreitende Eintrübung eine massive Sehbehinderung einstellen, die bis zur Erblindung führt. Die Entwicklung des Grauen Stars verläuft in der Regel schleichend. Medikamentös kann der Graue Star nicht behandelt werden. Der einzige Weg den Grauen Star dauerhaft zu beseitigen ist eine Operation, bei der die Augenlinse ausgetauscht wird. Diese Operation wird heutzutage sehr erfolgreich und mit nur minimaler Belastung für den Patienten routinemäßig durchgeführt. Die Behandlung des Grauen Stars ist eine sehr risikoarme Operation, wird mit modernster Technologie durchgeführt und ist die am häufigsten durchgeführte Operation weltweit.

wurden in den letzten Jahren optimiert; die Operateure im 21. Jahrhundert sind auch in Bezug auf moderne Technologien perfekt ausgebildete Fachmediziner.

Heutzutage veraltete manuelle Techniken haben sich im Laufe der Zeit zu völlig anderen Verfahren entwickelt, die unter Einsatz von Ultraschalltechnologie, teilweise bildgebungsgeführt, und unter Verwendung von sogenannten Femtosekundenlasern eingesetzt werden. Auch die Zusammensetzung von Materialien und Implantaten hat sich im Sinne von Biokompatibilität, Verträglichkeit und Patientenfreundlichkeit verbessert. War es bis vor 10 bis 15 Jahren noch üblich, eine Einstärken-Kunstlinse einzupflanzen, so haben wir heute eine große Entwicklungsbreite vorliegen, mit Kunstlinsen, die eine Vielzahl von (individuellen) Seh-Korrekturen ermöglichen.

Herstellen einer automatisierten Kapsulorhexis und Absaugen der natürlichen Kataraktlinse.



Historie und state oft the art der modernen Augenchirurgie

Die Kataraktoperation hat heutzutage eine hohe Standardisierung erreicht und ist als häufigste Operation im Bereich der gesamten Humanmedizin überhaupt zu betrachten. In Deutschland werden in etwa 800.000 bis 1.000.000 Operationen jährlich durchgeführt. Die Implantation einer Kunstlinse ist seit etwa 20 Jahren gängige klinische Routine.

Die Standard-Monofokallinsen, sogenannte Einstärkenlinsen, werden immer noch bei den meisten Kataraktpatienten eingesetzt. Mittlerweile hat sich auch die Abbildungsgüte dieser Linsen durch Einführung von z.B. asphärischen Linsen deutlich verbessert. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass die asphärischen Linsen immer "intelligenter" werden. Auch die Multifokallinsen wurden in den letzten Jahren erheblich verändert bzw. verbessert: "Trifokale Linsen" ermöglichen in verschiedenen Seh-Bereichen und Entfernungen (Ferne – Zwischenbereich – Nähe) ein gutes Sehergebnis für den Patienten.

Heutzutage werden Linsenoperationen mit Speziallinsen häufig mit Unterstützung des sog. "Femtosekundenlasers" durchgeführt. Dieser besondere Laser kann mit einer extrem hohen Geschwindigkeit Gewebe zerschneiden - und das mit einer bemerkenswert hohen Präzision. Seit über zehn Jahren arbeiten wir an der Universitäts-Augenklinik Heidelberg auch mit lokalen Firmen zusammen, die bei der Femtosekundenlasertechnologie Pionierarbeit geleistet haben. Die ersten Anwendungen dieser modernen und hochpräzisen Technologie betrafen lediglich die Hornhaut des Auges. Dadurch konnten für refraktive Eingriffe (Femto-LASIK), die bis dahin notwendigen Einschnitte präzise mit dem Femtosekundenlaser für die Erstellung des sogenannten LASIK-Flaps erfolgen. Auf die üblichen augenchirurgischen Instrumente konnte somit verzichtet werden.



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

Hornhauttransplantationen mittels Femtosekundenlaser wurden erstmals 2005 in der Universitäts-Augenklinik Heidelberg durchgeführt und auch mitentwickelt.

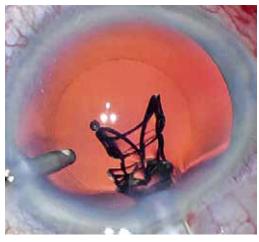
Heutzutage können auch die feinen Schnitte einer Kataraktoperation mit dem Femtosekundenlaser durchgeführt werden. Vorteile dieser laserassistierten kataraktchirurgischen Maßnahme sind eine deutliche Standardisierung, Optimierung und Wiederholbarkeit der entsprechenden Schnitte während der Operation. Die jeweiligen OP-Ergebnisse und auch die Patientenzufriedenheit sind nach unseren Erfahrungen sehr gut.

Aus der Anwendung dieser besonderen Lasertechnologie ergaben sich medizinisch-technologische Neuentwicklungen, die bis dahin nicht mög-

Kataraktoperation und moderne Linsen

Eine wichtige Voraussetzung für das gute Sehen nach einer Kataraktoperation ist eine optimale Fixierung und Ausrichtung der künstlichen Linse im Auge.

Im Rahmen der Kataraktoperation wird die getrübte Augenlinse entfernt. Hierbei wird lediglich der getrübte Anteil aus der Linse "herausgesaugt". Die Hülle (auch Kapsel oder Kapselsack der Linse genannt) verbleibt im Auge. Damit diese hauchdünne Kapsel zur Fixierung einer Kunstlinse genutzt werden kann, muss sie absolut unversehrt bis zum Schluss der Operation verbleiben. Um den Linseninhalt minimal-invasiv und kontrolliert zu entfernen, muss am Anfang der Operation eine kreisrunde in sich geschlossene Eröffnung der Vorderkapsel der Linse angelegt werden. Ist diese Öffnung nicht rund oder sind Einrisse vorhanden, kann es dazu kommen, dass die Kapsel weiter einreißt und eine sichere Fixierung oder gar Zentrierung der Kunstlinse nicht möglich ist. Auch können Kapselkomplikationen dazu führen, dass der sogenannte Glaskörper (eine gelartige Masse, die das Auge ausfüllt) in den vorderen Augenbereich "ausläuft", was zu schwerwiegenden Problemen an der Netzhaut des Auges und zu Infektionen führen kann.



Implantation der FEMTIS IOL in den Kapselsack

Aktuell gilt noch als medizinischer Standard, dass diese Kapseleröffnung per Hand, vom Chirurgen mit einer Pinzette, durchgeführt wird. Die Kunstlinse wird dann in den Kapselsack eingesetzt und muss sich dann zentrieren. Kleine Bügel an der Linse spannen den Kapselsack so aus, dass die eigentliche Linsenoptik in der Mitte des Kapselsackes sitzt.

Je nachdem, wie groß die Linsenkapseleröffnung und der Kapselsack des jeweiligen Patienten sind, sitzt eine Kunstlinse dann in den meisten Fällen so passabel, dass der Patient damit sehr gut sehen kann.

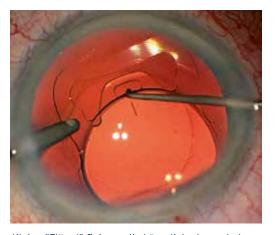
Mit der Femtosekundenlaser -Technologie eröffnen sich nun aber ganz neue Möglichkeiten:

Der Laser schneidet mit einer optimalen Präzision und Wiederholungsgenauigkeit diese runde Kapseleröffnung in jeder gewünschten Größe und bester Zentrierung auf die sogenannte optische Sehachse oder Pupillenmitte. Der Laser ist dazu in der Lage, da er ein hochauflösendes Bildgebungsverfahren ausnutzt, um die Anatomie des Auges zu vermessen und den Laserstrahl dann auf den hundertsten Teil eines Millimeters genau zu fokussieren.

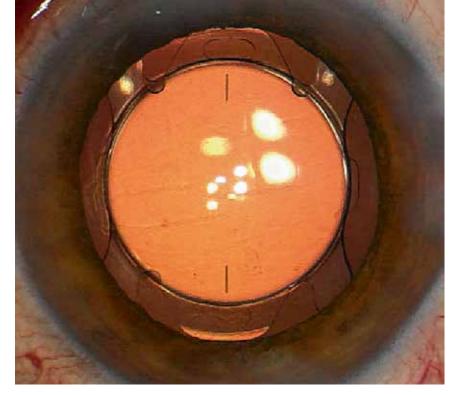
Des Weiteren ist der Laser in der Lage, die getrübte Augenlinse, die in der Regel auch eine gewisse Verhärtung zeigt, mit dem Laserstrahl aufzulösen, so dass der Linseninhalt dadurch besser zu entfernen und abzusaugen ist.

Am Schluss dieser Prozedur steht dem Operateur ein "perfekter" Kapselsack mit einer "perfekten" zentrierten runden Öffnung zur Verfügung, in die das Implantat - also die künstliche Linse - hervorragend eingesetzt werden kann.

Um die Zentrierung der Linse noch zu verbessern, wurde von der Firma Oculentis eine Speziallinse entwickelt, die kleine Flügel und Häkchen an der Optik angebracht hat, mit der die Linse in diese runde Kapselöffnung (der Fachbegriff dafür lautet: Kapsulorhexis) eingehängt werden kann. Damit besteht die Möglichkeit, das Implantat nicht nur sicherer und zuverlässig zu fixieren, sondern die Linse auch genau an der Stelle zu verankern, an der die Linse optimal im Auge liegt und optimal ausgerichtet ist. Das Implantat kann dadurch nicht verrutschen oder sich dezentrieren.



Kleine "Flügel" fixieren die künstliche Intraokularlinse perfekt in der kreisrunden Kapselsacköffnung



Implantierte und fixierte FEMTIS IOL

In einer großen multizentrischen Studie haben wir in Deutschland und Europa mit vielen anderen Augenkliniken gemeinsam diese moderne und optimierte Linse geprüft. Über 300 Patienten wurden mit diesem Implantat versorgt und eingehend nachuntersucht.

Wir wissen aus Erfahrung und von früheren Studien, dass sich herkömmliche Kunstlinsen im Auge um ein bestimmtes Maß verschieben, drehen oder bisweilen sogar verkippen können. Diese Werte sind in der Fachliteratur beschrieben und können als Vergleich herangezogen werden.

In der Augenklinik Heidelberg konnten wir sicher belegen, dass die doppelte Fixierung in der Kapselöffnung, die hochpräzise mit dem Femtolaser gemacht worden ist, die Stabilität der Linse in einem ganz erheblichen Maße verbessert und im Vergleich zu Standardlinsen eine 5- bis 10-fache Verbesserung bezüglich des Verrutschens, Verkippens oder Verdrehens im Auge zu verzeichnen war.

Fazit

Diese Ergebnisse ermuntern natürlich auch dazu, dieses System nicht nur auf Einstärkenlinsen (Standardlinsen) anzuwenden, sondern auch Spezialimplantate, die z.B. verschiedene Brennpunkte für Ferne, Nähe oder zusätzliche Korrekturmöglichkeiten wie Korrektur einer Stabsichtigkeit mit sog. zylindrischen Komponenten ermöglichen, durchzuführen. Solche Implantate befinden sich bereits in der Entwicklung und werden auch bald zur Verfügung stehen.

Insgesamt zeigt sich, dass sich mit der Verbindung neuer chirurgischer Techniken bzw. Technologien und weiterer Optimierung der jeweiligen Implantate sowie der Fähigkeit des behandelnden Augenchirurgen ein weiterer Schritt erzielt worden ist, um die Versorgung der Patienten und in Folge deren Lebensqualität ganz erheblich zu verbessern.

- Universitäts-Klinikum Heidelberg Augenklinik mit Poliklinik Prof. Dr. med. G. U. Auffarth, F.E.B.O. Ärztlicher Direktor Universitäts-Augenklinik Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Im Neuenheimer Feld 400 69120 Heidelberg Tel. 06221.56-6669 (Zentrale) augenklinik@med.uni-heidelberg.de
- OSD Medical GmbH Am Borsigturm 58 13507 Berlin, Germany Tel. +49/(0)30/43 09 55 - 0 Zentrale www.oculentis.com



(→



Das Leben festhalten – frei durchatmen.

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

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

www.chiesi.de/atemwege