

# Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

für Arzt und Patient



1. Ausgabe 2015  
3,50 Euro



## Autoimmun- entzündliche Erkrankung der grauen Hirnsubstanz



| Strahlentherapie  
| Demenz-Diagnostik



| Allergische Reaktionen auf  
Endoprothesen



| Spina Bifida  
| Venöse okklusive Leberkrankheit

- 03 ■ **Autoimmunenkephalitis:**  
Prof. Dr. med. Heinz Wiendl  
Dr. med. Nico Melzer
- 06 ■ **Allergien bei Endoprothesen**  
Prof. Dr. med. Ulrich A. Wagner
- 09 ■ **Moderne Strahlentherapie von Hirntumoren**  
Prof. Dr. med. Claus Belka  
Dr. med. Silke Nachbichler
- 12 ■ **Neue Therapieoptionen bei COPD**  
Prof. Dr. med. Wolfgang Petro
- 15 ■ **Spina bifida – der offene Rücken**  
Priv.-Doz. Dr. med. Reinhold Cremer
- 18 ■ **Testosteronmangel des Mannes – Hypogonadismus**  
Prof. Dr. med. Sabine Kliesch
- 21 ■ **Minimal-invasiver Aortenklappenersatz (TAVI) – Perspektiven 2015**  
PD Dr. med. Derk Frank  
Prof. Dr. med. Norbert Frey
- 24 ■ **Der interventionelle Vorhofschluss**  
Priv.-Doz. Dr. med. Nico Reinsch, FESC  
Priv.-Doz. Dr. med. Hagen I. M. Kälsch, FESC  
Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Kahlert, FESC
- 27 ■ **Hypermenorrhoe – moderne uteruserhaltende operative Therapien bei zu starker Regelblutung**  
Prof. Dr. med. Thomas Römer
- 30 ■ **Der Schlaganfall – Akutbehandlung und Sekundärprävention**  
Prof. Dr. med. Darius G. Nabavi
- 33 ■ **Morbus Alzheimer und andere Demenzen**  
Priv.-Doz. Dr. med. J. Kukulja
- 36 ■ **Die Bedeutung der Adhärenz nach Organtransplantation**  
PD Dr. med. Markus J. Barten
- 39 ■ **Die hepatische venookklusive Erkrankung (VOD)**  
Dr. med. Mustafa Kondakci  
Prof. Dr. med. Guido Kobbe



## Liebe Leser,

Der enorme Fortschritt in klinischer und wissenschaftlicher Forschung ermöglicht mittels einer modernen Diagnostik und folglich einer zielführenden Therapie die zuverlässige Behandlung von bisher unbekanntem oder als nicht behandelbar geltenden Erkrankungen.

Es ist dem Einsatz von engagierten Medizinerinnen und Wissenschaftlern zu verdanken, dass den oftmals schwer betroffenen Patienten nach einer Diagnosesicherung geholfen werden kann. Klinische und grundlagenwissenschaftliche Studien erlauben die Beschreibung verschiedener neuer Erkrankungen und deren Ursachen.

Die „Autoimmunenkephalitis“ ist eine erst seit wenigen Jahren bekannte u.a. durch Antikörper gegen Nervenzellen hervorgerufene Entzündung der grauen Hirnsubstanz.

Die neuropsychiatrischen Symptome werden oftmals als eigenständige Krankheit fehlinterpretiert und nicht entsprechend behandelt:

Bewusstseinsstörungen, Apathie, Ängste, Halluzinationen, Psychosen, Demenz, epileptische Anfälle und vermehrte Muskelsteifigkeit prägen das für den Erkrankten sehr belastende klinische Bild.

Die meisten betroffenen Patienten werden irrtümlicherweise an den Psychiater verwiesen. Erst wenn die Diagnose zumeist mit Hilfe eines einfachen Antikörper-Nachweises in Blut oder Liquor richtig gestellt wurde, kann die autoimmune Entzündung der grauen Hirnsubstanz wirksam behandelt werden.

Eine Immuntherapie bestehend aus Kortison und einer speziellen Technik der Blutwäsche – der sog. Immunadsorption – stellt bei dieser neurologischen Erkrankung die adäquate Therapieoption dar.

B. Reckendorf  
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben  
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

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

[www.bonifatius.de](http://www.bonifatius.de)

## Impressum

Forum Sanitas  
erscheint alle drei Monate  
Auflage: 30.000 Ex.

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

## Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien  
33719 Bielefeld  
33818 Leopoldshöhe, Tel. 05208.958898  
[www.forum-sanitas.com](http://www.forum-sanitas.com)  
[info@forum-sanitas.com](mailto:info@forum-sanitas.com)

Redaktionelle Leitung  
Birgit Reckendorf

## Redaktionelle Mitarbeit

PD Dr. med. M. Barten, Prof. Dr. med. C. Belka,  
PD Dr. med. R. Cremer, PD Dr. med. D. Frank,  
PD Dr. med. H. Kälsch, PD Dr. med. Ph. Kahlert,  
Prof. Dr. med. S. Kliesch, Prof. Dr. med. G. Kobbe,  
Dr. med. M. Kondakci, PD Dr. med. J. Kukulja,  
Dr. med. N. Melzer, Prof. Dr. med. D. Nabavi,  
Dr. med. S. Nachbichler, Prof. Dr. med. W. Petro,  
PD Dr. med. N. Reinsch, Prof. Dr. med. Th. Römer,  
Prof. Dr. med. U. Wagner, Prof. Dr. med. H. Wiendl

## Layout

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

## Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Sandra Dröslér

## Webdesign

Heiko Garzosch

## Webmaster|Internetservice

Heiko Garzosch, [h.garzosch@forum-sanitas.com](mailto:h.garzosch@forum-sanitas.com)

## Bezug|Verteilung

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

## Copyright

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

# Autoimmunenzephalitis: Autoimmune Entzündungen der grauen Hirnsubstanz als behandelbare Ursache für Epilepsie, Demenz und Psychosen



Westfälische Wilhelms-Universität Münster

## Fallbeispiel

Eine zuvor gesunde junge Frau Anfang zwanzig fühlt sich erkältet, beklagt Kopf- und Gliederschmerzen seit ein paar Tagen. Die Symptome verstärken sich im weiteren Verlauf, sie zeigt sich zunehmend irritiert und verängstigt. Als sie schließlich offensichtlich zunehmend verwirrt versucht, sich aufgrund der anhaltenden Kopfschmerzen den Kopf mit einem Messer „abzuschneiden“, kann ihr Freund sie gerade noch abhalten, sich ernstlich zu verletzen. Die Patientin wird aufgrund des Verwirrheitszustandes mit Angst und Wahnvorstellungen in eine psychiatrische Klinik eingewiesen. Hier wird die Diagnose einer akuten Psychose gestellt und die Patientin mit antipsychotisch wirksamen Medikamenten behandelt. Hierunter zeigt sie ungewöhnlich stark ausgeprägte Nebenwirkungen in Form einer verminderten Beweglichkeit sowie einer vermehrten Muskelsteifigkeit am ganzen Körper. Die MR-Tomographie des Kopfes sowie die Nervenwasseruntersuchung zeigen wie auch die übrigen Laboruntersuchungen unauffällige Befunde. In den Tagen nach stationärer Aufnahme verschlechtert sich der Zustand der Patientin weiter. Sie wird nun zunehmend schläfrig, reagiert kaum noch auf Ansprache und zeigt zunehmend ausladende unwillkürliche Bewegungen der Arme und Beine und des gesamten Rumpfes. Als die Patientin zudem einen ersten epileptischen Anfall erleidet, erfolgt die Verlegung auf eine neurologische Intensivstation. Hier erfolgt eine erneute MR-Tomographie des Kopfes, in der eine leichtgradige Schwellung und Aufhellung der mittleren Anteile des Schläfenlappens beidseits zu sehen ist. In einer von vielen daraufhin veranlassenen Untersuchungen des Blutes und des Nervenwassers zeigten sich in beiden Flüssigkeiten Antikörper gegen Nervenzellen. Bei genauerer Untersuchung

waren dies Antikörper gegen den sogenannten N-Methyl-D-Aspartat (NMDA-)-Rezeptor, ein Molekül auf der Oberfläche von Nervenzellen, das essentiell ist für die erregende synaptische Übertragung im menschlichen Gehirn durch den Botenstoff Glutamat. Dieser Befund erlaubte die korrekte Diagnose einer „Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis“<sup>1</sup> als Ursache der Krankheitssymptome der Patientin.

Die Patientin erhielt zum einen eine hochdosierte intravenöse entzündungshemmende Therapie mit Kortison und zum anderen wurden die genannten Antikörper mittels eines speziellen Blutwäscheverfahrens, der Immunadsorption, aus dem Körper der Patientin entfernt.

In den Tagen und Wochen nach dieser Therapie erholte sich die Patientin zusehends. Sie wurde wacher, die Bewegungsruhe verminderte sich, und auch die Angst und Wahnvorstellungen bildeten sich stetig zurück. Drei Wochen nach Abschluss der Therapie konnte die Patientin auf eine neurologische Normalstation und bald darauf in eine Rehabilitationsbehandlung verlegt werden. Ein für die Erkrankung bei jungen Frauen „typischer“ Tumor des Eierstocks konnte nicht festgestellt werden. (Da Keimzelltumoren auch Nervenzellen ausbilden, wurde angenommen, dass diese die Autoimmunreaktion gegen den NMDA-Rezeptor auslösen.) Nach drei Monaten stellt sich die Patientin in Begleitung ihres Freundes in der neurologischen Ambulanz vor. Sie berichtet, dass es ihr wieder gut gehe. An die Zeit der Erkrankung hat die Patientin keine Erinnerung mehr und auch derzeit fällt es ihr immer noch schwerer als vor der Erkrankung, sich Dinge zu merken. Sie habe allerdings nach der Rehabilitationsbehandlung ihre berufliche Tätigkeit zunächst in Teilzeit wieder aufnehmen können und plane, demnächst wieder in Vollzeit ihrem Beruf nachzugehen.

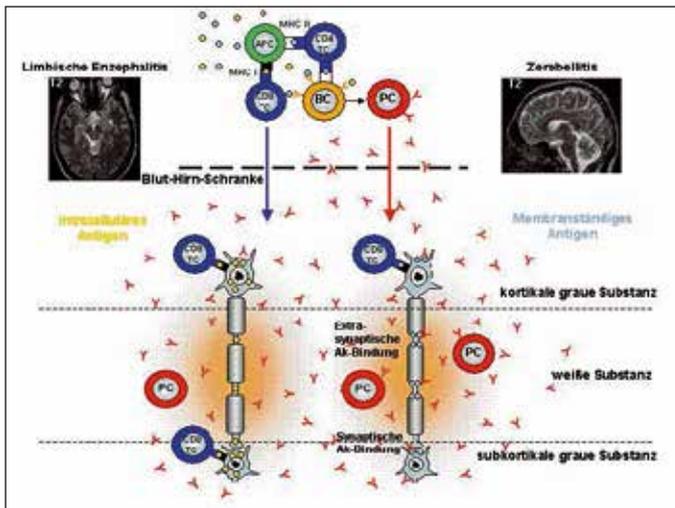


Prof. Dr. med. Heinz Wiendl



Dr. med. Nico Melzer

Abb.1  
Vermutete Immunpathogenese der Autoimmunenzephalitiden.



Die Autoimmunenzephalitiden repräsentieren eine wachsende Gruppe autoimmun-entzündlicher Erkrankungen der grauen Substanz des zentralen Nervensystems. Sie betreffen allein oder in Kombination den Allokortex des limbischen Systems, den Neokortex, die Basalganglien, das Kleinhirn und den Hirnstamm und führen zu verschiedenen neurologischen Symptomen wie epileptischen Anfällen, dementiellen Symptomen, Bewegungs- und Koordinationsstörungen und auch psychiatrischen Störungen.



Generell lassen sich zwei Arten von Autoimmunenzephalitiden unterscheiden<sup>1-3</sup>:

1. Autoimmune Enzephalitiden, bei denen Antikörper gegen intrazelluläre neuronale Antigene nachgewiesen werden: Sie gehen meist mit einem Tumor einher („paraneoplastisch“) und sprechen nur eingeschränkt auf Immuntherapie an.

2. Autoimmune Enzephalitiden mit Antikörpern gegen membranständige neuronale Antigene: Sie treten oft auch unabhängig von einem Tumor („nicht-paraneoplastisch“) auf und können häufig erfolgreich mit einer Immuntherapie behandelt werden.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von anti-neuronalen Antikörpern beschrieben, die diese beiden Formen der Autoimmunenzephalitiden kennzeichnen.

Die gegen extrazelluläre Epitope von membranständigen neuronalen Antigenen<sup>2</sup> (spannungs- und liganden-gesteuerte Ionenkanäle und assoziierte Membranproteine) gerichteten anti-neuronalen Antikörper beeinflussen in einer jeweils für das Antigen charakteristischen Weise synaptische Transmission, elektrische Erregbarkeit und Plastizität aber auch Integrität des Neurons. Die Rolle zytotoxischer CD8+ T Zellen bei diesen Erkrankungen ist derzeit nicht geklärt.

## Depression, Halluzination, Gedächtnisverlust

Zu den Symptomen zählen Apathie, Depression, Angst, Halluzinationen, Amnesie, Gedächtnisverlust, autonome Dysfunktionen, Dyskinesien, epileptische Anfälle und Bewusstseinsstörungen.

Mittlerweile werden jedoch immer häufiger auch weniger schwere Fälle erkannt, in denen es zu keinen Bewusstseinsstörungen und MRT-Auffälligkeiten kommt.

Auch eine lebensbedrohliche Hypoventilation – zu Beginn noch eines der Hauptprobleme – werde inzwischen eher selten beobachtet.

Betroffen sind zudem nicht nur Frauen: Etwa 10 bis 20 Prozent der Patienten sind männlich. Am häufigsten tritt die Krankheit am Ende der zweiten und zu Beginn der dritten Lebensdekade auf.

## Antikörper können nachgewiesen werden

Über einen Nachweis der Autoantikörper gelingt die Diagnose recht zuverlässig – wichtig ist daher vor allem, rechtzeitig daran zu denken, dass es sich bei den neuropsychiatrischen Symptomen um eine Anti-NMDAR-Enzephalitis handeln kann, denn unbehandelt endet die Krankheit häufig tödlich.

Die Antikörper werden unter anderem mithilfe von Zellkulturen nachgewiesen, die den NMDA-Rezeptor exprimieren.

Quelle: [www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de)

Die gegen intrazelluläre neuronale Antigene<sup>2</sup> (nukleäre Proteine mit Funktionen in Transkription und post-transkriptioneller RNA-Regulation, zytoplasmatische Proteine mit verschiedenen zellulären Funktionen) gerichteten anti-neuronalen Antikörper sind wahrscheinlich nicht pathogen. Inzwischen gibt es jedoch gute Hinweise darauf, dass hier vor allem zytotoxische CD8+ T Zellen die anti-neuronale Autoimmunreaktion vermitteln.

Neben diesen seropositiven Autoimmunenzephalitiden gibt es ein großes Spektrum klinischer Erkrankungen, bei denen eine zugrundeliegende autoimmune Entzündung der grauen Substanz des zentralen Nervensystems plausibel erscheint, ohne dass ein spezifischer anti-neuronaler Antikörper

1. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
2. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. Neuron-directed autoimmunity in the central nervous system: entities, mechanisms, diagnostic clues, and therapeutic options. *Curr Opin Neurol* 2012;25:341-8.
3. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-72.

nachweisbar ist (seronegative Autoimmunenzephalitiden).

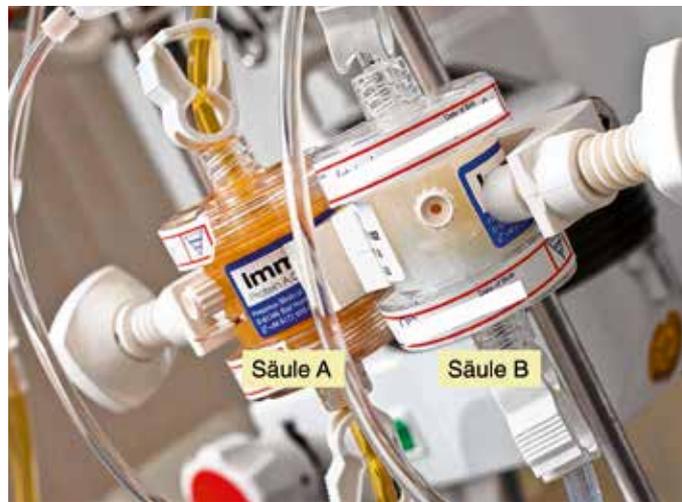
Die vermutete Immunpathogenese der Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre und membranständige neuronale Antigene ist in Abb. 1 dargestellt.

Um eine adaptive humorale und zelluläre Immunreaktion gegen intrazelluläre oder membranständige neuronale Antigene im ZNS (gelbe und blaue Kreise) hervorzurufen, müssen in den sekundären lymphatischen Organen (Milz, Lymphknoten) professionelle antigen-präsentierende Zellen (APCs) und naive antigen-spezifische B Zellen (BC) lösliche oder zellgebundene neuronale Antigene aufnehmen. Die antigen-präsentierenden Zellen prozessieren diese Antigene und präsentieren sie in Form von einzelnen Peptiden in Assoziation mit MHC Klasse II Molekülen naiven CD4+ T Zellen (CD4 TC). Die MHC Klasse II-abhängige Erkennung von B Zellen durch diese CD4+ T Zellen führt dann zur Aktivierung der B Zellen und ihrer Differenzierung zur antikörper-sezernierenden Plasmazellen (PC). Die CD4+ T Zellen befähigen die antigen-präsentierenden Zellen außerdem, neuronale Antigene in Form von Peptiden im Kontext von MHC Klasse I Molekülen naiven CD8+ Zellen (CD8 TC) zu präsentieren und damit deren Aktivierung und Erwerb zytotoxischer Effektorfunktionen zu ermöglichen. Antikörper-sezernierende Plasmazellen und zytotoxische CD8+ T Zellen können nach ihrer Aktivierung in den lymphatischen Organen über die Blut-Hirn-Schranke in der ZNS einwandern und anschließend entsprechend humorale und zelluläre anti-neuronale Immunität vermitteln. Diese wiederum führt zur Veränderungen neuronaler Erregbarkeit, synaptischer Übertragung und Plastizität sowie zu neuronalem Zelltod.

Es existieren bisher nur wenige Studien zur Immuntherapie der verschiedenen Autoimmunenzephalitiden. Das Vorgehen orientiert sich daher an den Konzepten bei anderen chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen und besteht aus einer Kombination von:

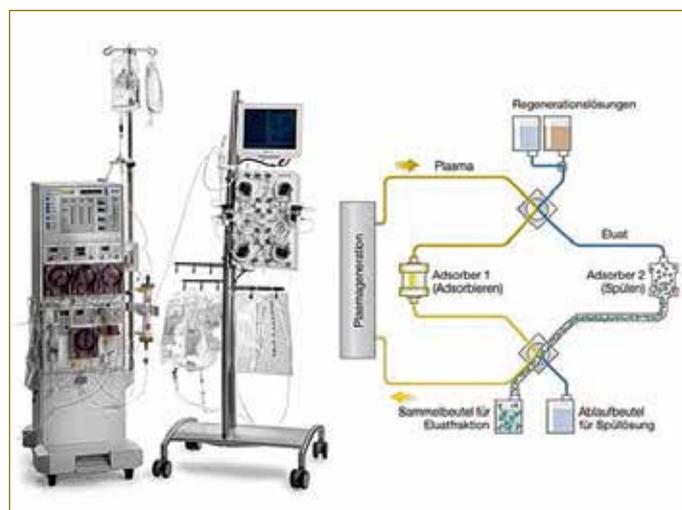
- I Antikörperentfernung mittels Plasmapherese/Immunadsorption
- II Immunsuppressiver Therapie
- III Symptomatischer antikonvulsiver, antidepressiver und antipsychotischer Therapie
- IV Adäquater Tumortherapie falls ein Tumor detektiert werden sollte.

Die Gerätschaft und das Prinzip der Antikörperentfernung mittels Immunadsorption sind in Abb. 2 gezeigt.



Zur Entfernung der Antikörper mittels Immunadsorption wird das Blut des Patienten zunächst separiert in die Blut-Zellen und das Blut-Plasma. Das Blut-Plasma, welches die Antikörper enthält, wird anschließend abwechselnd über je eine von zwei Immunadsorptionssäulen geleitet. Diese Säulen enthalten ein spezielles Protein, welches die Antikörper im Blut-Plasma bindet und sie entsprechend daraus entfernt. Während die eine Säule mit Antikörpern beladen wird, wird die andere Säule von den zuvor adsorbierten Antikörpern gereinigt und steht anschließend wieder zur Beladung zur Verfügung. Nach Entfernung der Antikörper wird das behandelte Blut-Plasma schließlich wieder mit den Blut-Zellen des Patienten zusammengeführt und diesem wieder zugeführt. Eine einzelne Behandlung dauert üblicherweise drei bis fünf Stunden. Es werden fünf bis zehn solcher Behandlungen durchgeführt.

Zu weiteren klinischen und wissenschaftlichen Erforschung der Autoimmunenzephalitiden hat sich im Jahr 2014 ein nationales Netzwerk aus mehr als 40 universitären und nicht-universitären Zentren gegründet, das Deutsche Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis (GENERATE – GERman NETwork for REsearch on AuToimmune Encephalitis, [www.generate-net.de](http://www.generate-net.de)). Hier finden sich jeweils aktuelle Informationen über Diagnostik und Therapie sowie Kontaktadressen von Ansprechpartnern in Ihrer Nähe.



## Informationen

■ **Universitätsklinikum Münster**  
 Department für Neurologie  
 Klinik für Allgemeine Neurologie  
 Dr. med. Nico Melzer  
 Prof. Dr. med. Heinz Wiendl  
 Albert-Schweitzer-Campus 1,  
 Gebäude A1  
 48149 Münster  
 T +49 (0)2 51 - 83 - 0 Zentrale  
 F +49 (0)2 51 - 83 - 46812  
[www.ukmuenster.de](http://www.ukmuenster.de)  
[www.generate-net.de](http://www.generate-net.de)

Dr. med. Nico Melzer ist Oberarzt und Leiter der Arbeitsgruppe „Neuronale (Auto-)Immunität“ des Departments für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Prof. Dr. med. Heinz Wiendl ist Direktor des Departments für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

■ **Fresenius Medical Care Deutschland GmbH**  
 61346 Bad Homburg v. d. H.  
 Else-Kröner-Straße 1  
 Telefon : +49 (0) 6172-609-0  
 Fax : +49 (0) 6172-609-2191  
[www.fmc-deutschland.com](http://www.fmc-deutschland.com)

## ■ Anwenderbroschüren



# Allergien bei Endoprothesen



In der Orthopädischen Chirurgie und Unfallchirurgie werden zahlreiche Implantatwerkstoffe eingesetzt, die auch allergische Reaktionen hervorrufen können. Insbesondere einige größere und langjährig verankerte metallische Implantate können unerwünschte Gewebereaktionen hervorrufen. Besonders zu nennen sind hier in der Orthopädie die Endoprothesen, die ja in der Regel Standzeiten von vielen Jahren haben. Die Endoprothesen bilden aufgrund Ihrer Bewegung und Reibung sowie freigesetzten Partikeln im Gelenk oder Gewebe einen innigen Kontakt zum Körper aus und besitzen deshalb ein höheres Potential zur Allergieentstehung als ein reizlos im Gewebe einliegendes metallisches Implantat.

In der Bevölkerung besteht eine mehr oder weniger ausgeprägte Sensibilisierung gegenüber Nickel mit 13.1 % und gegenüber Chrom 1 % und Kobalt von ca. 3 % (Thomas et al. 2010) wobei das weibliche Geschlecht häufiger betroffen ist. Trotz dieser recht hohen Sensibilisierungsrate in der Bevölkerung sind echte allergische Reaktionen auf orthopädische Implantate selten.

Es kann zu einer Provokation der Allergene über Nahrungsmittel, Modeschmuck oder Piercings kommen. Insbesondere Piercings erzeugen eine höhere Sensibilisierungsfähigkeit, da Sie tiefer in das Gewebe eingebracht werden als z.B. Modeschmuck und teilweise zu lokalen und fortgeleitenden Entzündungen führen können.

Die häufigsten Endoprothesen in der BRD sind mit etwa 400 000 Implantationen/ p.a. Knie- und Hüftendoprothesen. Daneben gibt es Endoprothesen für nahezu alle Gelenke des menschlichen Körpers.

Die verwendeten Prothesen enthalten aufgrund der hohen Stabilitätsvorgaben für künstliche Gelenke Chrom-Kobalt-Molybdän Legierungen oder hochwertige Stahl- bzw. Titanlegierungen.

Für Gleitflächen werden Keramikverbindungen und auch hochwertige Kunststoffe (z.B. Polyethylen) eingesetzt. Es werden im Hüftgelenksbereich auch Metall-Metall Gleitpaarungen eingesetzt.

Weiterhin wird zur stabilen Verankerung der Prothesen in vielen Fällen Zement verwendet, der Polymethylmethacrylat (PMMA) und andere Substanzen enthält. Der Zement wird im Zweikomponentensystem im Operationssaal aus Pulver und Flüssigkeit gemischt.

In der Regel ist der Zement nach dem Aushärten ohne wesentliche klinische Allergierelevanz.

Allerdings können gegen die Zusatzsubstanzen im Zement zellulär oder systemisch bedingte Unverträglichkeiten bestehen. Treten unklare Unverträglichkeiten auf Zement auf kann es sich um eine allergische Reaktion auf die Basiszusammensetzung

(PMMA) oder die Zusatzstoffe wie Benzolperoxid, Röntgenkontrastmittel, Hydrochinon, Toluidin, Antibiotika (z.B. Gentamycin) und falkulative Farbstoffe oder Erdnussöl handeln. Das Erdnussöl ist eine Beimischung um den Zement gleit- und verarbeitungsfähig zu machen.

Eine chronische Metallbelastung aus Endoprothesen kann sowohl allergische Reaktionen als auch toxische Gewebsreaktionen verursachen.

## Klinisches Bild einer Allergie

Klinisch kann eine Hautreaktion mit Rötung und Ekzembildung im Bereich der Prothese oder einem generellen Ekzem entstehen. Diese muss jedoch von einem infektiösen, bakteriellen Geschehen abgegrenzt werden.

Aufschluss dazu geben Kontrollen der Blutwerte insbesondere der Entzündungsparameter

(C-reaktives Protein und Leukozytenwerte) oder der Lymphozytentransformationstest (LTT).

Weiterhin zeigen viele Patienten nach Implantation einer Endoprothese noch über Monate einen leichten Reizzustand des Gewebes mit einer tagesabhängigen Rötung und minimaler Überwärmung, die insbesondere nach Knieprothesen auftritt und als normaler Adaptationsvorgang des Gewebes auf



Abbildung eines Antiallergie-Kniegelenks aus OXINIUM



Prof. Dr. med. Ulrich A. Wagner

die Endoprothese angesehen wird.

Aufgrund der Weichteilreaktion bei Allergien kann es zu Lockerungen des Implantats oder sterilen aseptischen Entzündungen oder Fistelbildungen kommen.

Die Ursachen von Lockerungen von Endoprothesen sind vielfältig. Die Lockerung kann auf Schwächen im Knochen zurückzuführen sein z.B. bei Osteoporose oder einem Abrieb der Prothesenkomponenten. Weiterhin können Missverhältnisse im Körpergewicht (Übergewicht) oder atypische Beanspruchungen der Prothese (Sport, Unfälle) Lockerungen auslösen.

Der längere zeitliche Ablauf von zwei Wochen bis mehreren Jahren zwischen dem Einsetzen der Prothese und den reaktiven Veränderungen des Körpers, kann durch ein Vorhandensein einer vorbestehenden Metallallergie mit unmittelbarer Abstoßungsreaktion oder durch eine ständige geringe Freisetzung von Metallionen erklärbar sein.

Bei Knie- und Hüftprothesen sind die Gleitpaarungen durch einen Abrieb gekennzeichnet. Der Abrieb kann im Gewebe zu einer aseptischen lymphozytären Abwehrreaktion führen (ALVAL Syndrom- aseptic-lymphozyt dominated vasculitis associated lesion).

Aufklärung kann eine allergologische Untersuchung bringen (Thomas 2010).

Ein direkter Zusammenhang zwischen einem positiven Epikutantest (Hauttest) auf Metalle und Komplikationen nach Implantation von metallischen Endoprothesen wurde bislang nicht nachgewiesen, so dass nicht direkt von dem Hauttest, der eine Typ I Allergie untersucht, auf mögliche Reaktionen des Gewebes (Typ IV Allergie) geschlossen werden kann.

### Diagnostik einer Sensibilisierung

Zum Nachweis einer Sensibilisierung kann ein Lymphozytentransformationstest (LTT) durchgeführt werden. Dazu werden ca. 20 ml Heparin – und 5 ml Vollblut benötigt. Dieser erlaubt auch eine Differenzierung, ob es sich um eine systemische oder um eine Sensibilisierung über die Haut handelt.

Eine vorbeugende Testung sollte nicht mit einem Hauttest (Epikutantest) erfolgen, da durch diese Testform erst eine Sensibilisierung in Gang gesetzt werden kann. Außerdem wäre der vorbeugende Hauttest primär unauffällig, könnte aber eine Sensibilisierung erst auslösen.

### Allergietyp

Die Sensibilisierung auf Bestandteile eines Implantats oder einer Endoprothese ist eine Typ- IV (Spättyp) Allergie auf metallische Bestandteile oder Inhaltsstoffe des Knochenzements. (Thomas et al. 2010)

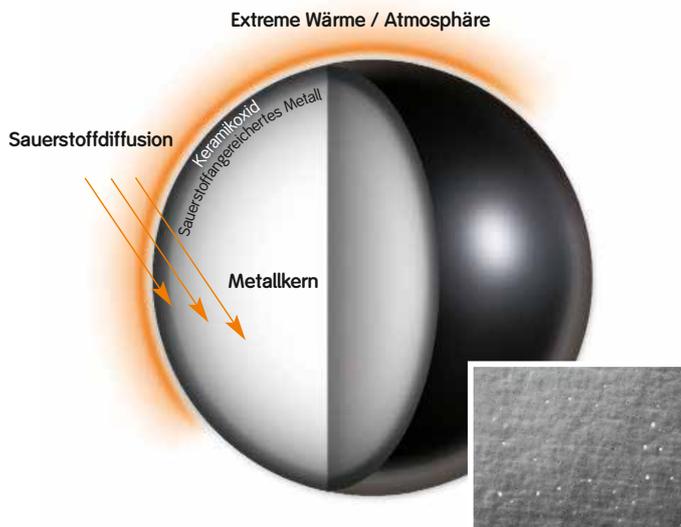
Bei einem geringen Prozentsatz der Endoprothesenträger kann es zu einer Bindung der Metallionen an natürliche Eiweiße zu einer allergischen Reaktion kommen. Die allergische Reaktion des Gewebes



Material	Normalwert (µ g/l) Laborabhängig
Chrom	0.2-0.6
Kobalt	0.3-1.2
Nickel	< 3.8
Molybdän	0.3-1.3
Titan	< 105
Aluminium	< 11.4
Vanadium	< 0.2
Niob	< 2.0
Zirkonium	< 2.0
Methylmethacrylat	Zementinhaltsstoffe
N-NDAT	
Benzolperoxid	
Hydrochinon	
Gentamycin	

Tabelle 1: Multielementanalyse Endoprotehtik

(Die Grenzwerte bei Endoprothesenträgern sind höher, die genauen Schwellenwerte für unerwünschte Effekte müssen noch ermittelt werden)



ist nicht identisch mit Reaktionen im Hauttest. Entscheidend ist die individuelle Überempfindlichkeit, die mit dem Lymphozytentransformationstest (LTT) nachgewiesen wird.

Weiterhin kann eine Gelenkspiegelung (Arthroskopie) mit feingeweblicher und mikrobiologischer Untersuchung weitere Aufklärung erbringen (Thomsen M et al. 2013). Toxische Reaktionen sind sehr selten und treten insbesondere bei einem Versagen von Implantaten auf. Steens und Mitarbeiter (2005) berichten von einem Fall einer ausgeprägten Kobaltvergiftung durch die Zerstörung des Metallkopfes 3 Jahre nach der Implantation bei einer Wechsellagerung und der Kombination mit einer Keramikpfanne. Eine Erhöhung des Risikos für bösartige Erkrankungen nach Implantation von künstlichen Hüft- und Kniegelenken konnte in langfristigen Studien (Visuri, 2010 und Goldacre 2005) nicht nachgewiesen werden. Mittelfristig erhofft man sich weiteren Aufschluss über die Ursachen der Implantatallergien durch ein Implantatallergieregister (Eben et al. 2009).

### Alternativen

Alternativen bei Metallallergien bieten keramische, beschichtete oder nicht-allergische metallische Implantate.

Weniger sensitive metallische Implantate bestehen aus Titan und Zirkonium-Niob Legierungen. Oberflächenbeschichtungen sind keramische Beschichtungen mit Titan (Niob)-nitrit die meist mittels „physical vapour deposition“ (PVD) aufgebracht werden. Dabei umfasst die typische Oberflächenbeschichtung der Titan Niob Nitrit Lagen ca. 4,5 µm (+/- 1.5 µm).

Es gibt auch Endoprothesen aus Oxinium bestehend aus Zirkonium (97,5 %) in Kombination mit 2,5 % Niob, die bei über 500° C mit Sauerstoff angereichert werden. Dadurch entsteht eine Oberfläche aus Zirkoniumdioxid. Der Abrieb gegen Polyethylen kann aufgrund der glatten Oberfläche des Zirkoniumoxids im Vergleich zu CoCr- Verbindun-

gen deutlich reduziert werden. Weitere metallfreie Materialien sind Oxidkeramiken aus Aluminium und Zirkonoxid oder eine Mischung aus beiden.

Bei bekannten Kontaktallergien gegen Nickel, Chrom oder Kobalt sollte auf Implantatmaterialien verzichtet werden, die diese Stoffe enthalten. So lautet die Empfehlung der Fachgesellschaften. Der Nickelgehalt von OXINIUM liegt mit < 0,0035% unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze. Damit ist dieser Werkstoff eine sinnvolle und wichtige Alternative für Allergiker. Dabei handelt es sich um eine metallische Legierung aus Zirkonium und Niob mit einer dünnen rein-keramischen Oberfläche.

Das Grundmaterial Zirkonium ist eines der biokompatibelsten Metalle mit einer sehr hohen Bruch- und Dauerfestigkeit, ähnlich dem der Kobalt-Chrom-Legierungen, und einem Elastizitätsmodul, das dem von Titanlegierungen nahezu entspricht.

Grundsätzlich stellt sich die Frage, warum man nicht gleich die antiallergenen Implantate für alle Implantationen verwendet. Für diese antiallergenen Sonderimplantate stehen aber noch keine Langzeitstudien wie bei den bisher eingesetzten Standardmetallimplantaten bezüglich Ihrer mechanischen Standfestigkeit und Langlebigkeit zur Verfügung, so dass primär immer noch den bekannten stabilen Metallverbindungen der Vorzug gegeben wird, es sei denn das nachgewiesene manifeste Allergien gegen die verwendeten Metallimplantate dagegen sprechen.

### Schlussfolgerung

Patienten mit unklaren Reizzuständen nach Endoprothesen mit Ekzembildungen sollten an den seltenen Fall einer individuellen allergischen Gewebsreaktion auf verwendete Metalle oder Verankerungsstoffe denken und diese fachärztlich abklären lassen. Möglichkeiten dazu bietet ein Lymphozytentransformationstest (LTT). Hauttests haben nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit über die Reaktion tieferer Gewebsschichten. Nicht jeder Mensch mit einer Allergie reagiert identisch allergisch auf eingesetzte Implantate.

Differentialdiagnostisch sind entzündliche Reaktionen durch Infektionen auszuschließen.

Die Darstellung der Fotos erfolgt mit freundlicher Unterstützung der Smith & Nephew GmbH. Die Smith & Nephew GmbH besitzt umfassende Urheberrechte an allen Bildern. Alle Fotos unterliegen dem Urheberrecht und anderen Gesetzen zum Schutz geistigen Eigentums

## Informationen

### Verfasser des Artikels:

■ Prof. Dr. med. Ulrich A. Wagner  
 Ärztlicher Direktor  
 AMEOS Klinik Seepark  
 Chefarzt Orthopädische Klinik I  
 Langener Str. 66  
 27607 Langen  
 Tel.: 0 47 43 – 8 93 – 0  
 Fax: 0 47 43 – 8 93 – 23 02

■ Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB)  
 An der Eickesmühle 15-19  
 41238 Mönchengladbach  
 Tel.: 0 21 66 – 64 78 82 – 0  
 Fax: 0 21 66 – 64 78 82 – 82  
 www.daab.de

### ■ Patientenbroschüre:



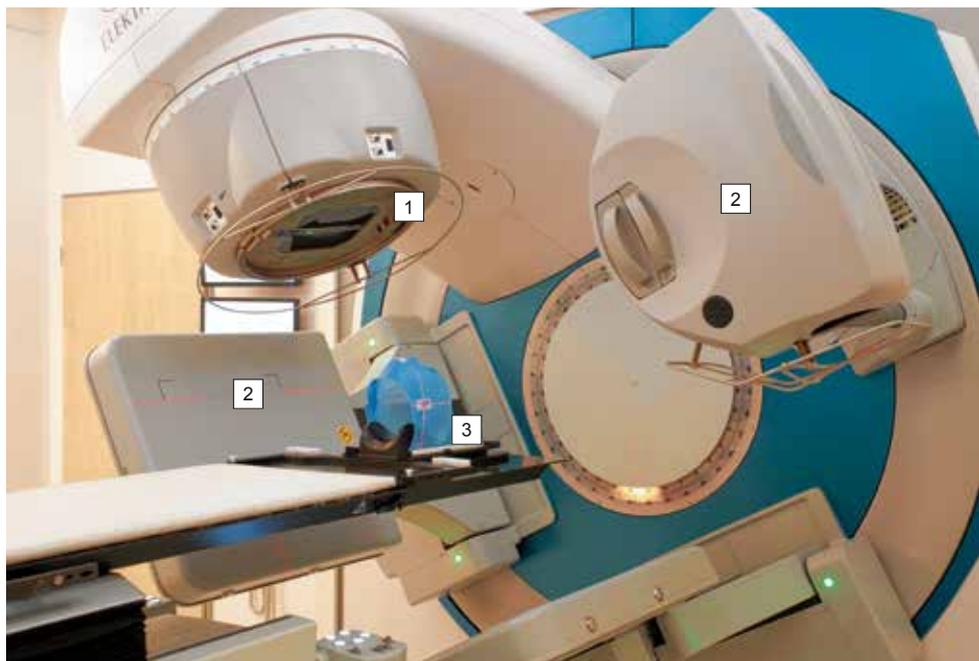
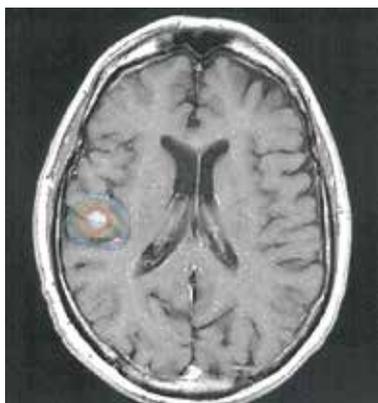
# Moderne Strahlentherapie von Hirntumoren

Im Rahmen der multimodalen Therapie von Hirntumoren nimmt die Strahlentherapie eine Schlüsselstellung ein. Insbesondere die technischen Entwicklungen der letzten Jahrzehnte machen die Radiotherapie immer präziser, damit effektiver und zugleich schonender. Am Klinikum der Universität München steht ein breites Spektrum an strahlentherapeutischen Verfahren zur Verfügung: die bildgeführte 3D-konformale, die intensitätsmodulierte und die stereotaktische Hochpräzisions-Strahlentherapie und die nur an wenigen Zentren weltweit durchgeführte kraniale Seedimplantation.

Die Strahlung kann von außen in Form von einer perkutanen („durch die Haut“) Strahlentherapie (Teletherapie) oder von innen durch eine Brachytherapie (griech. „brachys“, „kurz, nah“) appliziert werden. Bei der Teletherapie kommen üblicherweise sog. Linearbeschleuniger (Linac; engl. „linear accelerator“) zum Einsatz, in denen die Strahlung (meist energiereiche Röntgenstrahlung; Photonenstrahlung) erzeugt wird und mit denen sie dann auf den Tumor gerichtet wird. Bei der Brachytherapie hingegen werden radioaktive Strahler, sog. Seeds (engl. „Samen, Korn“), durch einen minimal invasiven operativen Eingriff direkt in den Tumor eingebracht, wo sie vor Ort die Strahlung kontinuierlich abgeben.

Eine besondere Schwierigkeit bei Hirntumoren besteht nach wie vor darin, die exakte Ausdehnung des makroskopischen (mit den Augen, nicht nur mit dem Mikroskop sichtbaren) Tumors im Hirn abzugrenzen. Eine Computertomographie (CT) zeigt die Ränder des Tumors allenfalls nur sehr unscharf – hingegen ist mit der Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie, MRT) eine Abgrenzung deutlich besser möglich. Optimal ist die Abgrenzung der Tumorerkennung momentan mit der Kombination von Kernspindaten und Positronenemissionstomographie (PET-)Daten.

Bei der PET-Bildgebung werden dem Patienten radioaktive Substanzen, so genannte Tracer (z.B. Aminosäuren wie O-(2[18-F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin, FET), gespritzt, die sich v.a. in aktivem Hirntumorgewebe anreichern. So können Tumoren identifiziert, Hinweise auf ihre Malignität (Grad der Bösartigkeit) gegeben, ihre



Modernes Bestrahlungsgerät (Linearbeschleuniger) mit Multi-Leaf-Kollimator (1) und Cone beam CT (2). Der Patient wird unter einer individuell angefertigten Kopf-Maske (3) präzise positioniert.

Ausdehnung bestimmt, das Ansprechen auf eine Therapie überwacht und Therapiefolgen von aktiven Resttumoren oder Rezidiven (Wiederauftreten eines Tumors) unterschieden werden. Die PET-Bilder sind neben CT- und MRT-Bildern für die moderne Bestrahlungsplanung der Tele- und Brachytherapie essentiell.

Aktuell werden am Klinikum Großhadern Bestrahlungen von außen aber auch Seed-Einlagen immer bildgeführt durchgeführt. Es werden somit Kernspindaten, CT-Bilder und PET-Daten kombiniert, um zielgenau v.a. die stoffwechselaktiven Bezirke eines Tumors zu identifizieren und abzutöten.

Dadurch, dass die Strahlung meist wiederholt in vielen kleinen Dosen (fraktionierte Teletherapie) oder kontinuierlich mit geringer Dosisleistung über mehrere Tage und Wochen (protrahierte Brachytherapie) verabreicht wird, wird gesundem Gewebe in der Nähe von Tumorzellen die Möglichkeit gegeben, sich zu erholen und Schäden am Erbgut der Zelle zu reparieren. Tumorzellen sind davon weniger betroffen, da ihnen häufig die nötigen Reparaturmechanismen fehlen.

Durch eine enge Vernetzung von strahlenbiologischer

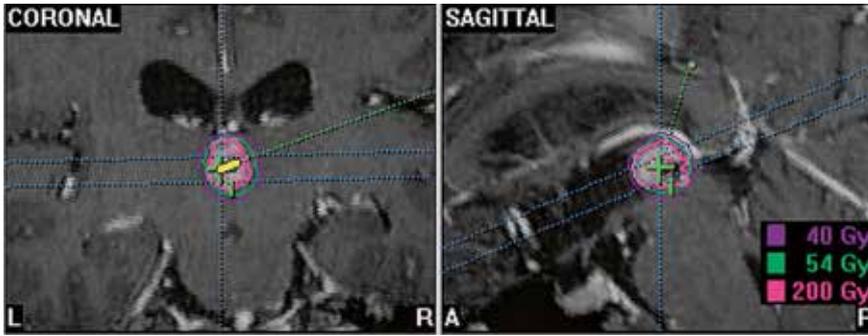
*Dosisverteilung (Bestrahlungsplan) für die stereotaktische Einzeitbestrahlung einer Hirnmetastase*



Prof. Dr. med. Claus Belka



Dr. med. Silke Nachbichler



Dosisplanung einer Seedbehandlung

Grundlagenforschung und klinischer Anwendung wird die Wirkung ionisierender Strahlen auf Hirntumorzellen und gesundes Gewebe immer besser verstanden und zur weiteren Therapieoptimierung eingesetzt. Doch auch die Erholungskapazitäten gesunden Gewebes sind begrenzt, weshalb eine genaue Fokussierung der Bestrahlung auf die Tumorzellen bei gleichzeitiger Aussparung von sog. Risikoorganen (z.B. Auge, Sehnerv, Innenohr, Hirnstamm) von entscheidender Bedeutung ist. Hier kommen die vielen modernen technischen Entwicklungen in der Strahlentherapie zum Einsatz.

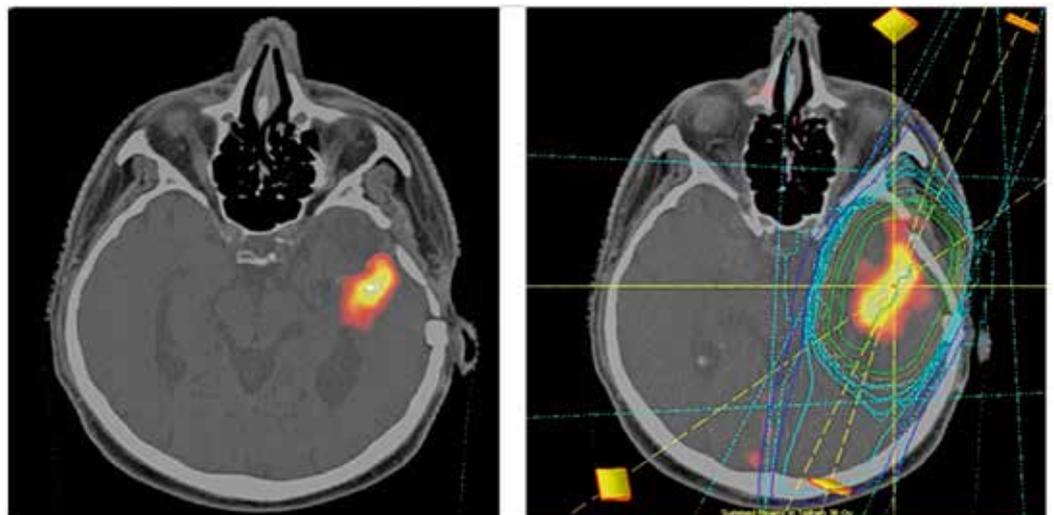
Bei der 3D-konformalen Strahlentherapie wird basierend auf einer dreidimensionalen Bildgebung (CT, MRT, PET) die räumliche Dosisverteilung sehr genau (konformal) an die äußere Form des Tumors angepasst. Hierfür werden die Strahlenfelder mit Hilfe von Multi-Leaf-Kollimatoren (bewegliche Wolfram-Lamellen im Bestrahlungsgerät) individuell an die Tumorform angepasst und aus verschiedenen Richtungen auf den Tumor gerichtet. Dadurch addiert sich die Dosis im Tumor bei gleichzeitig geringer Belastung des umgebenden gesunden Gewebes. Bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) können noch zusätzlich die Intensitäten der Strahlung innerhalb der Strahlenfelder variiert werden. So lassen sich selbst hochkomplex geformte Tumoren in der Nähe von sensiblen Risikoorganen effektiv behandeln.

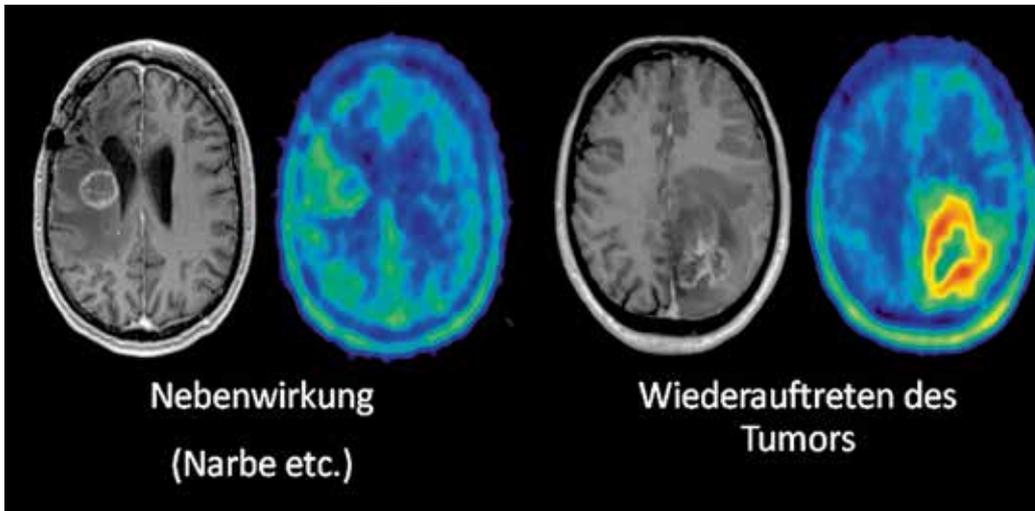
Als stereotaktisch bezeichnet man eine Strahlentherapie dann, wenn durch bildgesteuerte und computerassistierte Zielführungssysteme eine genaue Lokalisationskontrolle möglich ist. Hierbei

kann ein neurochirurgisches Ringsystem oder eine individuell angepasste Kopf-Maske zum Einsatz kommen. Ein externes Koordinatensystem und/oder eine Bildgebung direkt vor Strahlenapplikation mit hochpräziser Lagekorrektur des Patienten sorgt dafür, dass die Strahlung an ihren Bestimmungsort kommt. Für die Bildgebung bietet sich ein „Cone beam CT“ an. Hierbei handelt es sich um eine spezielle Computertomographie, bei der in Bestrahlungsposition mit dem Bestrahlungsgerät in einer Geräteumdrehung eine 3D-Bildgebung von dem zu bestrahlenden Bereich erzeugt wird. Sie ermöglicht, die Lage des Tumors exakt zu erkennen und die Behandlung an die täglich wechselnden Bedingungen im Körper anzupassen. In diesem Zusammenhang spricht man auch von der IGRT (Image Guided Radiotherapy; bildgeführte Strahlentherapie). Sollten sich dabei Abweichungen der Patienten-Ist-Position von der Soll-Position ergeben, können diese z. B. mittels Hexapodtisch, der nicht nur wie „herkömmliche“ Bestrahlungstische in den drei Raumebenen bewegt werden, sondern auch kleinste Rotationsfehler in der Patientenposition ausgleichen kann, korrigiert werden. Lässt sich ein Hirntumor exakt vom umgebenden gesunden Gewebe abgrenzen (z.B. Hirnmetastase), ist er nicht zu groß (meist <3cm) und liegt er nicht direkt neben kritischen Risikoorganen, so kann unter Umständen eine hochdosierte Bestrahlung in einer einzigen Sitzung, auch Radiochirurgie genannt, unter stereotaktischen Bedingungen durchgeführt werden.

Auch bei der interstitiellen Brachytherapie handelt es sich um ein stereotaktisches Verfahren, bei dem zur Seedimplantation durch den Neurochirurgen ein Ring am Patientenkopf fixiert wird und nach Bildfusion einer Planungs-CT mit MRT und PET ein mit einem Strahler beladener Plastikkatheter für eine bestimmte Zeit in den Tumor eingebracht wird. Bei dieser minimal invasiven Methode wird bevorzugt in das Zentrum gut umgrenzter niedriggradiger hirneigener Tumoren, die nicht oder nur mit hohen Risiken für schwere Einschränkungen der Körperfunktionen operabel sind, über einen kleinen Hautschnitt und ein kleines Bohrloch im Schädelknochen die Strahlenquelle platziert.

Verwendung der FET-PET-Bildgebung zur genauen Erfassung der Tumorausdehnung eines malignen Glioms im Rahmen der Bestrahlungsplanung





Bessere Unterscheidung von Therapiefolgen oder Wiederauftreten des Tumors nach durchgeführter Therapie mittels FET-PET-Bildgebung (@PD Dr. G. Pöpperl, ehem. Klinik für Nuklearmedizin, LMU München)

Der Katheter wird unter der Haut fixiert und diese anschließend verschlossen. Für die Liegezeit des Seeds darf der Patient das Krankenhaus verlassen, die Entfernung des Katheters mit dem Strahler erfolgt über einen kleinen Eingriff in örtlicher Betäubung. Die Brachytherapie ermöglicht durch die direkte Nähe zum Tumor bei gleichzeitig geringer Reichweite und steilem Dosisabfall der Strahlung die Verabreichung sehr hoher lokaler Dosen im bösartigen Gewebe bei bestmöglicher Schonung des Umgebungsgewebes.

Während man bis vor einigen Jahren noch eine erneute Bestrahlung am Gehirn aus Angst vor einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko vermied, weiß man heute, dass unter bestimmten Umständen mit Hilfe der oben genannten modernen hochpräzisen Bestrahlungsmethoden auch eine Re-Bestrahlung am Gehirn sinnvoll möglich ist. Dies muss allerdings im jeweiligen Einzelfall geprüft werden.

Um für jeden Patienten das optimale individuell passende Therapiegesamt-konzept zu finden, findet eine Abstimmung zwischen Strahlentherapeuten, Neurochirurgen, Neuropathologen, Neurologen, Neuroradiologen und Nuklearmedizinern im interdisziplinären Tumorboard statt. Hier entscheidet sich auch, ob eine Strahlentherapie die alleinige Tumorthherapie für den Patienten sein soll oder ob ihr eine Operation vorangehen oder sie z.B. um eine Chemotherapie ergänzt werden soll. Im ausführlichen Aufklärungsgespräch wird der Patient dann über Ziele, Ablauf, Dauer und mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie informiert. Im nächsten Schritt werden die individuellen Lagerungshilfen für die Therapie angepasst und eine Bestrahlungsplanungs-CT durchgeführt. Mit Hilfe moderner Bestrahlungsplanungssoftware wird für jeden Patienten individuell in Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Physikern eine optimale Dosisverteilung für den Tumor unter Schonung der Risikoorgane berechnet. Erst dann kann die eigentliche Strahlentherapie erfolgen.

Bei der perkutanen Strahlentherapie handelt es sich um eine werktäglich durchgeführte Serienbehandlung, bei der die Patienten im Liegen für wenige Minuten pro Sitzung über einige Wochen be-

handelt werden. Sie kann meist ambulant durchgeführt werden. Die Anzahl der Sitzungen, die Einzel- und Gesamtdosis der Behandlung richten sich unter anderem nach der Histologie (Art) des Tumorgewebes. So werden z.B. hirneigene Tumoren in vier Malignitätsgrade (Bösheitsgrade) eingeteilt, oder Tumoren nach ihrem Herkunftsgewebe (z.B. von den Hirnhäuten; Meningeome) klassifiziert.

Von der Strahlung merkt, sieht, hört, fühlt und riecht der Patient nichts. Durch die modernen Techniken lassen sich zwar Nebenwirkungen der Therapie reduzieren, aber nicht immer vollständig ausschließen. So können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautreizungen und Haarausfall auftreten, selten eine Zunahme neurologischer Ausfallerscheinungen. Für gewöhnlich sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar und bilden sich meist wieder zurück.

Um die Strahlenwirkung auf die Tumorzellen noch zu verstärken, kann eine Kombination mit einer Chemotherapie oder einer Antikörpertherapie, die sich z.B. gegen die Gefäßneubildung im Tumor (Angiogenesehemmer) richtet, sinnvoll sein.

Nicht zuletzt hierbei hilft die heutzutage an spezialisierten Zentren, wie dem Klinikum der Universität München, durchgeführte Bestimmung einer Vielzahl von molekularen Markern (z.B. MGMT, IDH-1 und 2) durch die Neuropathologen, die Therapie für jeden Patienten anzupassen. So können z.B. der Verlust von genetischem Material auf bestimmten Chromosomen, der Aktivierungszustand eines Genabschnitts, der für die Bildung eines bestimmten Reparaturenzyms zuständig ist, oder spezifische Veränderungen in bestimmten Genen zur Prognoseabschätzung, aber auch zur Abschätzung des Ansprechens einer Chemo- oder Strahlentherapie herangezogen werden.

Durch die vielfältigen, hochmodernen Bestrahlungstechniken lassen sich am Klinikum der Universität München im Rahmen der multimodalen, interdisziplinären Therapie von Hirntumoren eine Balance zwischen möglichst effektiver Tumorbehandlung und der Schonung des gesunden Gewebes finden und damit die Patienten individuell und nebenwirkungsarm behandeln.

## Informationen

### ■ Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Claus Belka  
Dr. med. Silke Nachbichler

### Campus Großhadern:

Marchioninistr. 15  
81377 München  
Tel: +49 (0)89 4400 74520

### Campus Innenstadt:

Ziemssenstr. 1  
80336 München  
Tel: +49 (0)89 4400 57561  
www.strahlenklinik.klinikum.uni-muenchen.de

### ■ Deutsche Hirntumorhilfe e.V.

Karl-Heine-Str. 27  
04229 Leipzig  
Tel: +49 (0)341 5909396  
info@hirntumorhilfe.de

### ■ Elekta GmbH

Alsterdorfer Markt 4  
22297 Hamburg  
Tel.: +49 (0)40 59383-0  
www.elekta.de

Das Unternehmen entwickelt hochmoderne Medizinprodukte und Bestrahlungsplanungssysteme auf dem neuesten Stand der Technik für die Strahlentherapie und Radiochirurgie. Weltweit werden aktuell die Onkologie- und Neurochirurgielösungen von Elekta in über 5.000 Kliniken eingesetzt. Mehr als 100.000 Patienten erhalten täglich eine Diagnose, Behandlung oder Nachsorgeuntersuchung durch eine Elekta Lösung.

# Neue Therapieoptionen bei COPD

Bei kaum einem pneumologischen Krankheitsbild hat sich in den vergangenen Jahren eine so weitreichende Entwicklung vom pathophysiologischen Verständnis, zur Ursachenanalyse und zu therapeutischen Möglichkeiten ergeben wie bei der COPD.



Nationale und internationale Tagungen haben sich mit der breiten Diskussion dieser neuen Erkenntnisse befasst und geholfen, sie in die breite Versorgung unserer Patienten einfließen zu lassen.

## **COPD neu definiert**

Diese neuen Aspekte haben auch in der Definition der COPD Einzug gehalten und stellen die Phänotypisierung der COPD-Subtypen heraus. So erscheint es unter anderem besonders wichtig Patienten mit häufigen Exazerbationen abzugrenzen und sich vertraut zu machen mit der Tatsache, dass die COPD zu den chronischen - inflammatorischen Systemerkrankungen zählt, die mit einer Vielzahl von Begleit- und Nebenerkrankungen (Komorbiditäten) einhergehen kann.

Die neue Definition der COPD trägt dem Rechnung, in dem sie die COPD als eine entzündliche Erkrankung der Bronchien und des Lungengewebe bezeichnet, verursacht durch schädigende inhalative Noxen. Sie ist charakterisiert durch anhaltende Progredienz und häufig verbunden mit Komorbiditäten, deren Ursache der gleiche inflammatorische Prozess zu sein scheint, der die Prognose der COPD bestimmt.

## **Die systemische Inflammation – eine erweiterte Phänotypisierung**

Die Ebenen der chronischen Entzündung bei der COPD sind sehr viel weiter zu verstehen, als dass wir das in der Vergangenheit wussten und umgesetzt haben.

Sie betreffen die zentralen Atemwege im Sinne einer chronischen Bronchitis, aber ganz besonders auch die kleinen Atemwege, gekennzeichnet mit Muskelhyperplasie und peribronchiolärer Entzündung. Die Veränderungen sind aber noch weitergehend und betreffen auch das Lungengewebe, nämlich die terminalen Bronchiolen und den Alveolarraum, ausgedrückt in einer emphysematösen Umwandlung des Lungengewebes. Hierzu zählen auch pulmonale Gefäße und extrapulmonale Strukturen.

Die COPD-spezifische Entzündung ist in allen Stadien der COPD vorhanden und führt über die beschriebenen Veränderungen nicht nur zur Verschlechterung der Atemmechanik, sondern auch zu einem erhöhten Risiko für Exazerbationen und beschleunigt die Progression der Erkrankung.

Extrapulmonale Auswirkungen der COPD beziehen sich auf überhäufige Nebenerkrankungen, hier insbesondere Herz-Kreislaufkrankheiten, das metabolische Syndrom und die Osteoporose, um nur einige zu nennen.

Zwischen COPD und den genannten Komorbiditäten besteht als Link die chronische, systemische Inflammation.

Der Ursprung dieser systemischen Inflammation bei COPD liegt in den inhalativen Noxen, in einer



Prof. Dr. med. Wolfgang Petro

Ausschüttung von Entzündungsmarkern aus der Lunge, dem Fettgewebe und dem Muskelgewebe. Bekannte Entzündungsmarker sind hierbei eine erhöhte Anzahl von Leukozyten, ein erhöhtes CRP, IL-6 und Fibrinogen.

Eine Erhöhung dieser Entzündungsmarker ist eng verknüpft mit einem erhöhten Risiko für KHK, Herzinfarkt und Diabetes mellitus.

Aus diesen Erkenntnissen resultiert die praktische Forderung nach einer breiten, ganzheitlichen Betrachtung der Erkrankung COPD als entzündliche Atemwegs- und Lungenerkrankung mit entsprechenden Neben- und Begleiterkrankungen. Daraus resultiert eine neue Bewertung der Symptomatik der COPD-Patienten, die in eine umfassendere Schweregradeinteilung einmündet.

### Neue Stadieneinteilung: Klinik schlägt FEV1

Zur besseren Einschätzung der Krankheitsprognose und zur besseren Entscheidung über die therapeutische Intensität werden daher in neuen internationalen Empfehlungen neben der Lungenfunktionsdiagnostik und hier besonders neben dem FEV1-Wert weitere Merkmale an Bedeutung gewinnen. Dies sind Patientensymptomatik, die Häufigkeit der Exazerbationen und Komorbiditäten.

Die bisherige Schweregradeinteilung erfolgte in 4 Schweregradstufen nach der Größe des FEV1. Dieser Parameter bildet jedoch die Gesamtheit der Schädigungen des COPD-Patienten nur unzureichend ab. Aus diesem Grunde wurde die COPD weitaus differenzierter betrachtet unter Einbeziehung klinischer Beschwerdescores, die Symptomatik, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität abbilden (CAT - COPD-Assessment-Test) und unter Berücksichtigung der Häufigkeit von Exazerbationen.

Die so erhaltene Stadieneinteilung unterscheidet die folgenden Phänotypen:

Mit dieser Einteilung werden die therapeutischen Ziele neu definiert: Es geht um Verbesserung der Symptome, der Belastbarkeit und Lebensqualität und um Exazerbationsreduktion.

### Pharmakotherapie

Die therapeutischen Bemühungen der COPD müssen vor diesem Hintergrund breiter erfolgen und insbesondere die Prognose verbessern, die Komorbiditäten berücksichtigen und die Inflammation als zentrales pathophysiologisches Geschehen in den Mittelpunkt rücken.

Somit steht wie bisher das Lindern der Symptome im Vordergrund mit Stabilisierung der Patienten und

Verbesserung der Belastbarkeit, ganz wesentlich jedoch das Vermindern der systemischen Inflammation und somit auch die Beeinflussung von Komorbiditäten. Hauptziel der Therapie ist es die Entzündung in den Atemwegen zu mindern, um dadurch die Bronchitissymptomatik zu senken und die Anzahl der Infekte mit dem Ziel einer generellen Patientenstabilisierung durch Exazerbationssenkung und Verminderung der Krankenhausaufenthalte.

Als wichtiges therapeutisches Instrument stehen seit einigen Jahren die PDE-4-Hemmung zur Verfügung, die den Abbau von cAMP vermindert und damit die systemische Inflammation eindämmt.

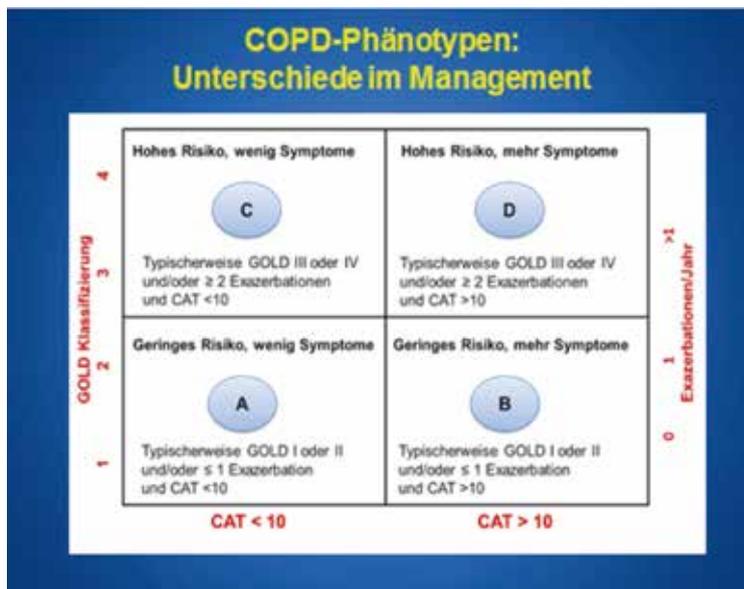
Das hierzu verfügbare Präparat (Roflumilast) hat als oral einzunehmendes, somit systemisch wirkendes Präparat, eine Vielzahl positive Wirkungen in Atemwegen, Lunge, aber auch in weiteren Organsystemen. So führt Roflumilast in einer Vielzahl von Studien zu einer Verminderung der Exazerbationshäufigkeit und Exazerbationsschwere, führt gleichzeitig zu einer Verbesserung der diabetogenen Stoffwechsellage, zu einer Gewichtsreduktion und Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen. Diese Ergebnisse zeigen sich besonders deutlich bei Patienten mit häufigen Exazerbationen und können deren fatale Prognose signifikant verbessern.

Die therapeutische Potenz zeigt sich auch darin, dass die additive Gabe zu inhalativen Steroiden eine zusätzliche Wirkung entfaltet.

Egal, welche Vorthherapie der Patient erhalten hat, Roflumilast führt immer zu einer zusätzlichen Reduktion der Exazerbationen.

Neue Erkenntnisse zeigen, dass die systemische antiinflammatorische Wirkung offenbar besonders die Lungenperipherie betrifft mit Verbesserung der ventilatorischen Mechanik der kleinen Atemwege, so dass die klassischen Inhalativa eine bessere Deposition und damit Wirkung erzielen können.

In der Entwicklung inhalativ zu applizierender Präparate haben die letzten Monate geradezu eine Inflation neuer Substanzen gezeigt. Im Vordergrund steht hier die Entwicklung langwirkender muskarinischer Agonisten (Vagolytika) wie Aclid-



## Informationen

■ Prof. Dr. med. Wolfgang Petro, MVZ Bad Reichenhall  
Schwerpunktpraxis Pneumologie Nürnberg  
Königstr. 49 / Ecke Theatergasse 90402 Nürnberg  
Tel.: 0911 - 22 25 40

■ Patientenorganisation Lungenemphysem-COPD Deutschland  
Jens Lingemann  
Tel. 02324 - 99 90 00  
patientenorganisation@lungenemphysem-copd.de  
www.lungenemphysem-copd.de

■ <http://www.mein-leben-mit-copd.de/startseite.html>



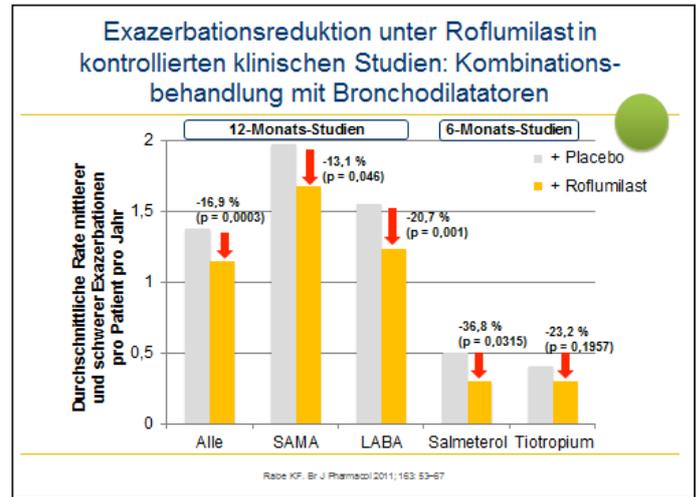
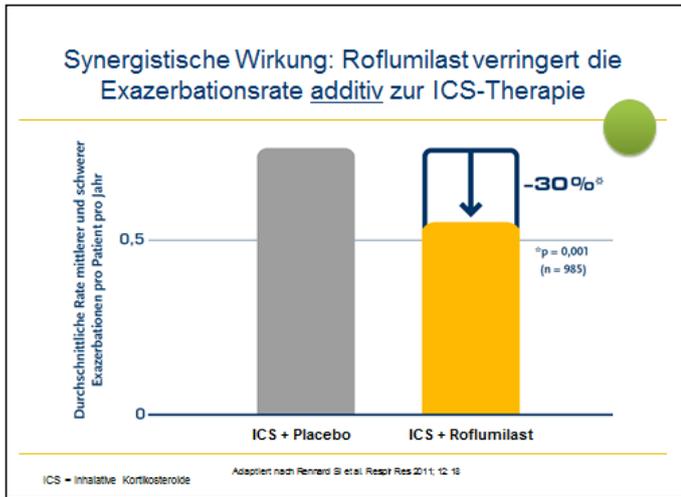
Selbsttest COPD  
[www.takeda.com](http://www.takeda.com)

■ Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG  
Jägerstraße 27 | 10117 Berlin  
Telefon: +49 30 206277-0

■ Patientenbroschüren:



A: Geringes Risiko, wenig Symptome  
B: Geringes Risiko, mehr Symptome  
C: Hohes Risiko, wenig Symptome  
D: Hohes Risiko, mehr Symptome



## Über Roflumilast

Seit Juli 2010 steht mit dem Wirkstoff Roflumilast eine Dauertherapie für erwachsene Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie einer häufigen, schubweisen Verschlimmerung der Symptome in der Vergangenheit zur Verfügung. Die Dauertherapie wird begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie (d.h. Erweiterung der Bronchien nach Einnahme des Medikaments), die einen verbesserten Luftstrom ermöglicht, eingesetzt. Der Wirkstoff ist gemäß den Kriterien der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPHG) eine Sprunginnovation und wird eingesetzt bei schweren Formen der COPD. Aufgrund seiner entzündungshemmenden systemischen Wirkung besitzt der Wirkstoff einen potenziell hohen Stellenwert für Behandlungen über das lokale Organ Lunge hinaus.

nium, Glycopyrronium und Umeclidinium. Zusammen mit der Entwicklung ultralang wirkender Beta-2-Adrenergika wie das bekannte Indacaterol und das neue Olodaterol stehen jetzt eine Vielzahl von 12- und 24-Stunden wirkende, inhalativ zu applizierende Substanzen zur Verfügung. Die gute Erfahrung mit Fixkombination brachte erwartungsgemäß auch hier eine Weiterentwicklung durch Kombination von LAMA mit LABA. Im Markt befinden sich hier seit einiger Zeit die Kombination aus Glycopyrronium und Indacaterol sowie Umeclidinium und Vilanterol.

Im Bereich der Fixkombination LABA mit inhala-

tiven Steroiden (ICS) hat sich die rasante Zunahme von weiteren Kombinationen und Nachahmern verstärkt (Tabelle).

Diese durchaus positive Entwicklung wird begleitet von neuen Applikatoren wie Genuair und Elipta, die als Multidose-Pulverinhalatoren die Anwendung für die Patienten erleichtern.

### Was ist besser als bisher?

Die differenzierte Schweregradeinteilung der COPD-Patienten führt zu einer differenzierteren und damit effektiveren Therapie. Die Erkenntnisse der letzten Jahre in Hinblick auf die systemische Inflammation als wichtige Determinante der Prognose kann helfen die Krankheitsprogression zu mindern.

Dies gilt ganz besonders für Patienten, bei denen der inflammatorische Prozess mit häufigen Exazerbationen und einer Vielzahl von Neben- und Begleiterkrankungen im Vordergrund steht.

Als wesentliches therapeutisches Prinzip dient dabei die systemische Gabe eines antiinflammatorisch wirkenden Präparates (Roflumilast). Unterstützt wird dieses wichtige Therapieprinzip von einem verbesserten Angebot langwirksamer und ultralang wirksamer Atemwegserweiterer und Entbläher als Monosubstanzen und in Fixkombinationen, zum Teil mit hervorragenden neuen inhalative Applikatoren.

Damit besteht für eine Vielzahl von Patienten die berechtigte Hoffnung für eine verbesserte Krankheitsprognose.

### Zukünftige Therapieansätze?

Klasse	Status Quo	Präparatename
LAMA	Acclidinium Glycopyrronium Tiotropium Umeclidinium <b>NEU</b>	Ekliro- & Bretaris- Gemalt Seebri- Inhalator Spirova- Handkhaler & Respirat Incruse-Oras (Aktion 2015)
LABA	Formoterol Indacaterol Salmeterol Olodaterol <b>NEU</b>	Foradil, Forair, Formoterol Onbrez- & Hirabriz Inhalator Serevent- Inhaler & DA, Salmeterol- DA Solvair® (Respirator)
LAMA + LABA	Glycopyrronium/Indacaterol <b>NEU</b> Umeclidinium/Vilanterol <b>NEU</b> Acclidinium/Formoterol <b>NEU</b>	Utiibro- Inhalator Anoro® - Inhalator (Juli 2014) Pressair® - Gemalt® (7)
LABA + ICS	Formoterol/Budesonid Formoterol/Beclomethason Formoterol/Fluticason Salmeterol/Fluticason  Vilanterol/Fluticason <b>NEU</b>	Symbicort- Turbinhaler, DuoResp® Inhalator Foster- Inhalator & DA, Inuvair- DA Flutiform- DA Viani- & Seretide- Inhaler & DA, Rolenium® Inhalator Airflusol Inhalator, Serrofla-DA Relvar- Inhalator

LAMA: lang wirksames Anticholinergikum; LABA: lang wirksamer  $\beta_2$ -Agonist; ICS: inhalatives Glucocorticoid.

Stand: Juli 2014

# Spina bifida – der offene Rücken

Die Spina bifida bedeutet einen fehlenden Verschluss des Wirbelbogens über unterschiedlich viele Wirbelkörper. Bei dieser angeborene Fehlbildung bleibt in den ersten Wochen der Schwangerschaft die komplette Umwandlung der Neuralrinne zu einem Neuralrohr aus, was beim Kind zu einer schweren Anlagestörung des Rückenmarks führt. Die Komplexität der Fehlbildungssymptome erfordert die Kooperation verschiedener Disziplinen.

U nterschiedliche Schweregrade der Spina bifida sind bekannt (Spina bifida occulta und Meningocele – beide ohne neurologische Ausfälle; Meningomyelocele mit einer Querschnittslähmung – nicht immer komplett- mindestens ab der Höhe der Spina bifida.)

Bei der angeborenen Querschnittslähmung infolge des „offenen Rückens“ (Spina bifida) treten noch eine Reihe von zusätzlichen Problemen auf:

Hydrozephalus (Wasserkopf) ca. 90%  
Blasen-Mastdarmstörungen 90%  
Hüftdysplasie/-luxation 20%  
Querschnittslähmung 80-90%  
Fußfehlstellungen 40%  
Wirbelsäulenverkrümmungen (abhängig von der Höhe der Spina bifida)

Die Therapie der Meningomyelocele muss innerhalb kurzer Zeit nach der Geburt durch eine operative Deckung der offen liegenden Rückenmarksannteile erfolgen, um schwere Infektionen (Meningitiden) zu vermeiden, und das Rückenmark mechanisch zu schützen. An der Stelle dieser ersten Operation kann es durch Narbenbildung zum Anheften des Rückenmarks kommen (sog. Tethered Cord, s.u.), was später unter Umständen operativ wieder gelöst werden muss.

Als experimentelle Therapie wird in den letzten Jahren auch eine Deckung des offenen Rückens durch eine offene oder fetoskopische Operation vor der 24. Schwangerschaftswoche eingesetzt. Durch die Manipulation an der Gebärmutter kommen die Kinder meist als Frühgeborene zur Welt, ihre Querschnittslähmungen sind milder ausgeprägt, die Rate an ventilpflichtigen Hydrozephalien erscheint geringer.

*Ableitung des Nervenwassers aus den Hirnhöhlräumen in den Bauchraum  
(Mit freundlicher Genehmigung der Aesculap AG)*



## Hydrozephalus

90% der Patienten mit einer Meningomyelocele haben bereits vor der Geburt eine Erweiterung der inneren Nervenwasserräume (Ventrikel) des Gehirns oder entwickeln sie nach dem operativen Verschluss in den ersten Lebenswochen. Diese Erweiterung wird Hydrozephalus (Wasserkopf) genannt. Sie ist dadurch bedingt, dass das Nervenwasser infolge nach unten gerutschter Kleinhirnteile (als Teil der Chiari II-Fehlbildung) die inneren Liquorräume auf dem normalen Weg nur erschwert verlassen kann. Als Therapie wird das Nervenwasser über einen kleinen Schlauch und ein ebenfalls operativ unter der Kopfhaut platziertes Ventil in den Bauchraum (seltener in die obere Hohlvene) abgeleitet.

Ist ein solches Ventil defekt (oder ist eine Ventiloperation noch nicht erfolgt), entwickeln die Kinder Zeichen des erhöhten Hirndrucks:

- verstärktes Kopfumfangwachstum (deshalb sind regelmäßige Messungen und das Führen einer Kopfumfangskurve wichtig)
- füllige Fontanelle (solange noch geöffnet)
- Müdigkeit/Schläfrigkeit oder Unruhe
- Sonnenuntergangsphänomen (oberhalb der Iris ist noch ein Teil der Bindehaut bei normaler Augenöffnung sichtbar, die Augen können nicht nach oben blicken)
- Übelkeit, Erbrechen



*Priv.-Doz. Dr. med. Reinhold Cremer*

## Informationen

### ■ Priv.-Doz. Dr. med. Reinhold Cremer

Kliniken der Stadt Köln gGmbH  
Kinderkrankenhaus  
Spina bifida Ambulanz  
Amsterdamer Str. 59  
50735 Köln  
Tel.: 0221 8907-0 Zentrale  
www.kliniken-koeln.de

### ■ Arbeitsgemeinschaft Spina Bifida und Hydrocephalus e.V. (ASBH)

Grafenhof 5,  
44137 Dortmund  
Tel. 0231.861050-13  
www.asbh.de



Die ASBH ist die bundesweite Selbsthilfeorganisation für Menschen mit Spina bifida, Menschen mit Hydrocephalus, Eltern und Angehörige

### ■ PubliCare GmbH

Am Wassermann 20-22  
50829 Köln  
Telefon 0221 709049-0  
www.publicare-gmbh.de  
info@publicare-gmbh.de

PubliCare ist eines der führenden Home Care Unternehmen im deutschsprachigen Raum und herstellerneutral. Die Versorgung mit allen erforderlichen Artikeln ist unkompliziert, zuverlässig und diskret. Natürlich sind Lieferung, Beratung und Betreuung kostenlos.

Die Spina bifida Informationsbroschüre erhalten Sie auf Anfrage postalisch.

Gebührenfreie Rufnummer  
0800 7090490

### ■ Patientenbroschüre



- Kopfschmerzen treten bei älteren Kindern (nach Verschluss der Schädelnähte) auf
- Sehstörungen (können u.U. nur von älteren Kindern angegeben werden).
- Anschwellung durch Nervenwasseraustritt entlang des Ventils und Katheters.

All diese Symptome treten einzeln oder in Kombination auf. Die Eltern/ Bezugspersonen können bei aufmerksamer Beobachtung selbst diagnostizieren und rasch kompetente ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Zu den ärztlichen Untersuchungen gehört eine Spiegelung des Augenhintergrundes, bei der oft schon ein nach vorne gedrängter Sehnerveneintritt zu erkennen ist (Stauungspapille), was ein schnelles operatives Eingreifen am Ventilsystem erfordert.

### **(Arnold)-Chiari II-Fehlbildung (Malformation)**

Die nach ihren Erstbeschreibern benannte Fehlbildung des Gehirns und des verlängerten Marks (Medulla oblongata) ist bei 90% der Patienten mit Meninomyelocele vorhanden und bei den meisten Ursache der Entwicklung eines Hydrozephalus.

Bei dieser komplexen Fehlbildung ist das Hinterhauptloch (Foramen magnum), durch das das Rückenmark den Schädel verlässt, zu groß, über eine zu steil stehende Struktur in der Schädelbasis (Clivus) rutschen verlängertes Mark und Kleinhirnteile nach unten.

An klinischen Zeichen ist diese Hirnfehlbildung nicht immer zu erkennen:

Säuglinge können eine schlechte Kopfkontrolle zeigen, Atemstörungen haben, nicht richtig schlucken, heiser schreien oder im Schlaf mit nach hinten gebeugtem Kopf liegen. Ältere Kinder klagen über Schmerzen im Nacken, haben eine leise, heisere Stimme, u.U. Muskelschwund in den Händen und andere Symptome.

Zur Diagnostik der CM stehen mehrere bildgebende Methoden zur Verfügung:

Im Säuglingsalter kann die Sonografie eingesetzt werden, solange die große Fontanelle noch offen ist. Sie ist vor allem zur Verlaufskontrolle des Hydrozephalus geeignet, bildet die hintere Schädelgrube aber ungenauer ab als ein MRT.

Neben der neurochirurgischen Erweiterung des Spinalkanals am Übergang vom Kopf zur Halswirbelsäule (Gardner Dekompression) stehen ergänzend noch konservative Ansätze für die Schluck- und Essprobleme und die Atemstörungen zur Verfügung, die aber bei schweren Symptomen nicht die Operation ersetzen können.

### **Tethered cord**

Das Rückenmark wandert im Verlauf der vor- und nachgeburtlichen Entwicklung scheinbar nach oben, da das umgebende Gewebe des Spinalkanals schneller wächst als das Nervengewebe des Rückenmarks. Dieser Aszension genannte Vorgang ist

der Grund dafür, dass die aus den letzten Segmenten des Rückenmarks stammenden Nervenwurzeln auf ihrem Weg zu den Zwischenwirbellöchern (Foramina intervertebralia) normalerweise einen schräg nach unten führenden Verlauf nehmen (Cauda equina).

Beim Tethered Cord („gefesseltetes Rückenmark“) ist das Rückenmark gehindert, in der Wachstumsphase im Rückenmarkskanal nach oben zu wandern. Es oft durch Vernarbung bei Spina bifida-Patienten als Folge der operativen Erstversorgung nach der Geburt vor. Durch eine Zugbelastung des im Wirbelkanal nicht mehr frei beweglichen Rückenmarks entstehen zusätzliche Schäden am Nervengewebe. Weitere Fehlbildungen im Spinalkanal wie Lipom (Fettgewebsgeschwulst) oder Dermoid (Einschlusstumor aus Gewebe von versprengten Hautzellen) komplizieren den Verlauf und die chirurgische Therapie des Tethered Cord.

### **Tethered Cord Syndrom (TCS)**

Letztlich führen die bei schwerer Ausprägung nicht reparablen Folgen des Zugs am Rückenmark zu (neuen) klinischen Symptomen, wir sprechen dann vom Tethered Cord Syndrom (TCS). Die Schwierigkeit für den Arzt liegt darin, bei meist schon vorbestehenden Symptomen, z. B. einer incompletten Querschnittslähmung bei Meningomyelocele, Verschlechterungen zu objektivieren, und die Operationsindikation für die Lösung des Rückenmarks zu stellen.

#### **Symptome des Tethered Cord-Syndroms**

##### **Allgemeine Symptome**

- Lendenstrecksteife und Schmerzen

##### **Orthopädische Probleme**

- Fuß-/Beindeformität, meist einseitig
- Wachstumsunterschied der Beine
- Fortschreitende Skoliose

##### **Neurologische Probleme**

- Kraft- oder Sensibilitätsverlust
- Trophische Ulzera

##### **Blasen-/Mastdarmstörungen**

### **Blasenstörung**

Nahezu 90% der Patienten mit Meningomyelocele zeigen Symptome einer Störung der Speicher- oder Entleerungsfunktion der Harnblase, die als neurogene Blasenstörung bezeichnet werden, da die blasenversorgenden Nerven und Leitungsbahnen durch die Meningomyelocele unterbrochen oder beeinträchtigt sind. Dabei werden mehrere Typen unterschieden, je nachdem, wie die beiden Muskeln der Blase, nämlich der Ausdrückermuskel (Detrusor) und Schließmuskel (Sphinkter) betroffen

sind. Beide Muskeln sind entweder zu wenig oder zu stark aktiv.

Als Symptome der neurogenen Blasenentleerungsstörung treten auf:

Harninkontinenz durch ständiges Auslaufen des Urins oder unwillkürlicher Urinaustritt bei einer bestimmten Blasenfüllung und auch Restharnbildung mit Harnwegsinfekten.

Bei zu starker Druckerhöhung in der Blase: Rückfluss von Urin zur Niere (VUR)

Als Spätfolgen können Nierenschäden mit Insuffizienz und einer arteriellen Hypertonie (Bluthochdruck) auftreten.

Die Behandlung der neurogenen Blasenentleerungsstörung hat mehrere Ziele:

- Vermeiden von Nierenschäden
- Kontinenz (zumindest die sogenannte soziale Kontinenz, mit der die Teilnahme am sozialen Leben der jeweiligen Altersgruppe möglich wird)
- Restharnfreie Blasenentleerung
- Vermeiden von Harnwegsinfekten

### Therapeutische Möglichkeiten:

#### Konservativ

- medikamentöse Schwächung des Blasenaustrückermuskels (Detrusor) durch Anticholinergika
- Blasenentleerung durch (Selbst)Katheterisieren mehrfach am Tag. Hierfür stehen bereits für das Säuglingsalter geeignete Katheter zum Einmalgebrauch zur Verfügung.
- Aufsaugende Inkontinenzversorgung wie Vorlagen, Windeln.
- nur in wenigen Einzelfällen gelingt die Entleeren der Blase über physiotherapeutisch eingeübte Reflexe (Triggerung)

Sehr häufig ist Grundlage der Behandlung das intermittierende Katheterisieren, das zu Hause oder in Kindergarten und Schule mehrfach täglich durchgeführt wird. Ab dem Schulalter können viele Kinder bereits den Selbstkatheterismus erlernen. Immer ist eine sorgfältige, geduldige und professionelle Anleitung der Betreuungspersonen und der Patienten enorm wichtig. Diese Anleitung muss unter Beachtung der häuslichen Gegebenheiten erfolgen. Wir haben gute Erfahrungen damit gemacht,

die Kinderkrankenschwestern eines Home Care Unternehmens mit der Anleitung zu betrauen, die geschult und mit unseren Standards vertraut, die Anleitung unter häuslichen Bedingungen, ambulant und ohne zusätzliche Klinikaufenthalte durchführen können. Dabei hat sich eine Rückmeldung an den verordneten Arzt über Schwierigkeiten, Erfolge oder notwendige Modifikationen als sehr hilfreich herausgestellt. Auf gleiche Art haben wir auch die Anleitungen im Darmmanagement etabliert.

### Hilfsmittelversorgung

An grundsätzlichen Problemen bei der Querschnittslähmung von Spina bifida Patienten sind mit Hilfsmitteln korrigierbar:

- Fußfehlstellungen
- Kniebeugekontrakturen
- Hüftbeugekontrakturen
- Spastik
- Rotationsfehlstellungen
- Wirbelsäulendeformitäten

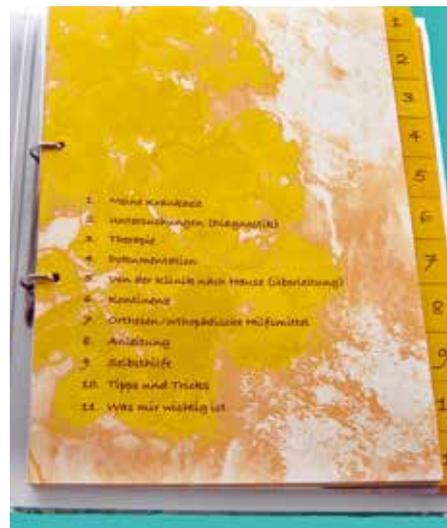
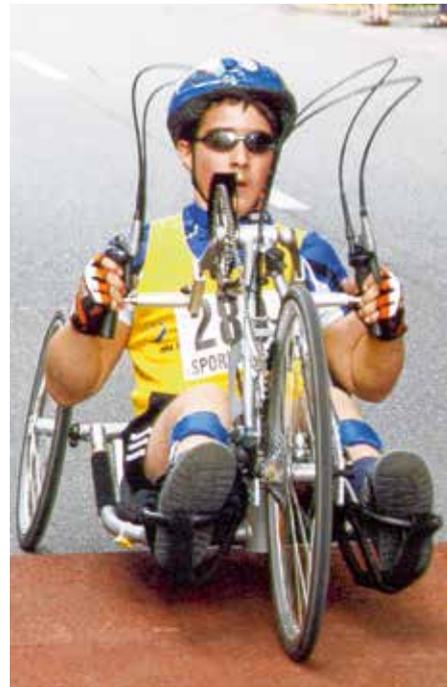
Nahezu alle Versorgungen müssen individuell mit dem Orthopädietechniker und den Eltern besprochen werden, um das technisch machbare, medizinisch notwendige und den Bedürfnissen des Patienten in seiner Umgebung angepasste Konzept zu entwickeln und letztlich umzusetzen.

Dabei werden unterschiedliche Hilfsmittel für verschiedene Formen der Mobilität benötigt. So ist ein Rollstuhl für einen „Geher“ für längere Strecken erforderlich. Ein Rollstuhlpflichtiger benötigt einen Stehapparat zur Vermeidung von Osteopenie und (Lymph)Ödemen, Kreislaufstabilisierung und Verbesserung der Stuhlentleerung.

Rollstühle sollten je nach Bedürfnissen des Patienten unterschiedlich gestaltet sein. Um Betroffene, Eltern und Betreuende zu informieren haben wir die Informationsmappe KIM mit Unterstützung der Firma Publicare als Homecare Unternehmen konzipiert und gestaltet. KIM steht für Kölner- Kinder- oder Kunden- Informationsmappe.

Wichtig war uns ein mitwachsendes, offenes System, das um Inhalte ergänzt oder gekürzt werden kann oder in dem Teile leicht ausgetauscht werden können, wenn sie nicht mehr dem neuesten Stand entsprechen. Die Mappe bietet genügend Freiräume für die individuellen Bedürfnisse des Betroffenen, z.B. seine Befund- oder Therapieberichte zu archivieren oder für die Dokumentation der Überleitung von der Klinik nach Hause.

Ursprünglich für die Spina bifida Ambulanz am Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße konzipiert, können unter Wahrung des Copyrights die Inhalte auch von anderen Institutionen für eigene Informationsmappen genutzt werden.



Welche Vorteile bietet KIM im Überleitungsprozess?

- Unterstützung im Prozess des Entlassmanagements für die Bereiche Stoma und Kontinenz
- Vernetzung mit allen im Netzwerk betroffenen Gruppen
- Alle wesentlichen Informationen auf einen Blick
- Hinweise von Spezialisten
- Standardisierte und transparente Pflegeprozesse bis in den Nachsorgebereich
- Eine individuelle Erstellung durch sektorenübergreifendes, modulares System



Kölner Informationsmappe KIM



# Testosteronmangel des Mannes – Hypogonadismus

## Testosteronserumspiegel – was ist normal?

Spätestens seit der Publikation von Bhasin et al. (2011) gibt es die evidenzbasierte Bestätigung eines bereits vorher über viele Jahre in Publikationen dokumentierten und akzeptierten Konsens bzgl. des unteren Referenz- bzw. Normwertes für das Gesamttestosteron des eugonadalen Mannes von 12,1 nmol/l. Dieser Wert basiert auf den Daten gesunder, nicht fettleibiger Männer im Alter von 19 – 40 Jahren der Framingham Heart Studie und wurde mit der besten verfügbaren Messmethode, der Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie, bestimmt. Für das freie, biologisch wirksame Testosteron wurde ein Wert von 243 pmol/l erarbeitet. Diese Grenzwerte werden z.B. in der EAU-Leitlinie zum Männlichen Hypogonadismus angegeben. In vorausgegangenen Studien und Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften wurden freie Testosteronserumwerte von 170-225 pmol/l als untere Grenzwerte angegeben (Nieschlag et al. 2010, Buvat et al. 2013, Bhasin et al. 2010).

Somit besteht laborchemisch ein Hypogonadismus, wenn nach 2-maliger Bestimmung diese Grenzwerte unterschritten werden, wobei primär der Gesamttestosteronspiegel für die Diagnostik herangezogen wird. Die Bestimmung des freien Testosterons dient der Ergänzungsdiagnostik bei diskrepanten Befunden zwischen klinischer Symptomatik und Gesamttestosteron. Die Messung des Gesamttestosterons kann mit den kommerziell verfügbaren Immunoassays erfolgen, das freie Testosteron sollte aus Gesamttestosteron und SHBG kalkuliert werden (Huhtaniemi et al. 2012, Dohle et al. 2013).

Die Ursachen des Testosteronmangels können sowohl primär testikulär in einer Leydigzellunterfunktion als auch sekundär in den übergeordneten Steuerungsorganen Hypophyse oder Hypothalamus lokalisiert sein. Während beim primären Hypogonadismus die LH-Serumspiegel kompensatorisch erhöht sind, um die Leydigzellen zur Testosteronsynthese zu stimulieren, lassen sich beim sekundären Hypogonadismus erniedrigte LH-Serumspiegel nachweisen. Ein Mischbild aus primärem und sekundärem Hypogonadismus stellt der Altershypogonadismus (Late-onset-Hypogonadismus, LOH) dar, bei dem die LH-Serumwerte normal (oder diskret erhöht) sein können bei gleichzeitig verminderten Testosteronserumspiegeln.

Modulierenden Einfluss auf die Testosteronwirkung hat darüber hinaus der Androgenrezeptor, der bei Vorliegen einer verlängerten Sequenz der CAG-Wiederholungen eine partielle bis hin zur kompletten Androgenresistenz verursachen kann. Dies bedeutet für die klinische Interpretation, dass trotz normaler Testosteronserumspiegel klinisch Androgenmangelsymptome auftreten können (Zitzmann et al. 2009). Aufgrund dieser unterschiedlichen ursächlichen Pathomechanismen entstehen verschiedene Krankheitsbilder, die einen Testosteronmangel zur Folge haben können.

Darüber hinaus haben wir in den letzten Jahrzehnten aufgrund der publizierten Daten die Erkenntnis gewonnen, dass Testosteron als Modulator wichtiger metabolischer Funktionen und Veränderungen fungiert. Aus diesem Grund empfiehlt auch die EAU-Leitlinie z.B. die dezidierte Abklärung eines Hypogonadismus bei Männern mit Erkrankungen oder Therapien, die typisch für einen Testosteronmangel sind und nennt explizit neben dem Diabetes mellitus Typ 2 (systemische) Erkrankun-



Prof. Dr. med. Sabine Kliesch

gen wie die dialysepflichtige Niereninsuffizienz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, HIV-Infektionen mit Sarkopenie, die Osteoporose sowie die Therapie mit Kortikoiden sowie Raumforderungen der Hypophyse und deren Therapie.

Die Definition des behandlungsbedürftigen Hypogonadismus umfasst sowohl den laborchemischen Aspekt als auch die klinischen Symptome des Testosteronmangels.

Das Spektrum der möglichen Symptome beim Mann mit einem Testosteronmangel, der sich erstmals postpubertär im Erwachsenenalter manifestiert, ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Prävalenz eines Hypogonadismus wird mit rund 6% der Männer über alle Altersgruppen und Formen angenommen. Aus den in den letzten Jahren rekrutierten Daten der European Male Aging-Studie (EMAS) lässt sich aus einer Kohorte von 3369 untersuchten Männern zwischen 40 und 79 Jahren eine Prävalenz für den Altershypogonadismus (Late-onset-Hypogonadismus, LOH) von 2,1 % ableiten (Tabelle 2):

*Tabelle 2: Prävalenz des LOH in Abhängigkeit vom Alter (modifiziert nach Lee et al. 2013)*

Alterskohorte	Häufigkeit des LOH
50-59 Jahre	0,6%
60-69 Jahre	3,2%
70-79 Jahre	5,1%

Insbesondere Komorbiditäten, wie z.B. ein BMI > 30 mg/m<sup>2</sup> beeinflussen den Testosteronhaushalt wesentlich stärker als das Alter (Wu et al. 2008). Das Risiko für einen Testosteronmangel verdoppelt sich bei Übergewicht oder einem Diabetes mellitus und kann bei rund 50% der Patienten diagnostiziert werden (Mulligan et al. 2006). Mehrere Studien haben mittlerweile zeigen können, dass ein unbehandelter Hypogonadismus Lebensjahre kostet – unbehandelte hypogonadale Männer sterben deutlich früher als eugonadale (Shores et al. 2012). In einer aktuellen Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass hypogonadale Männer, die mit einer Testosteronersatztherapie behandelt wurden, die gleiche Überlebenszeit erreichten wie eugonadale Männer – während die unbehandelten hypogonadalen Männer wiederum eine Reduktion ihrer Lebenserwartung erlebten (Muraleedharan et al. 2013). Auch die EMAS konnte zeigen, dass ein unbehandelter Hypogonadismus mit einem bis zu fünfmal erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht (Pye et al. 2014).

### Durchführung und Überwachung einer Testosterontherapie

Die Indikation zur Testosteronersatztherapie beim männlichem Hypogonadismus besteht bei gleichzeitigem Vorliegen eines laborchemischen und klinischen Testosteronmangels. Vor Einleitung einer Testosteronersatztherapie ist neben der Indikati-

Betroffenes Organsystem	Symptome
Sexualität	Abnahme der Libido und der sexuellen Aktivität
	Erektile Dysfunktion
Gonaden	Abnahme oder Verlust spontaner nächtlicher Erektionen
	Verminderung des Hodenvolumens Infertilität
Zentrale Effekte	Stimmungsschwankungen, veränderte Aggressivität
	Müdigkeit, Antriebsarmut
	Depressive Neigung
	Verminderte kognitive Funktion
Sekundärmerkmale	Hitzewallungen
	Verminderte sekundäre Körperbehaarung (Abnahme Rasurfrequenz, weniger Brusthaare)
Muskuloskelettales System	Gynäkomastie (ein- oder beidseitig)
	Abnahme der Muskelkraft
	Abnahme der Knochendichte (Osteopenie, Osteoporose) bis hin zur Frakturgefährdung
Metabolismus	Zunahme des Körperfettanteils, insbesondere des viszeralen Fettanteils
	Metabolisches Syndrom
	Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2

onsstellung die Überprüfung möglicher Kontraindikationen erforderlich. Hierzu zählen beispielsweise das androgenabhängige Karzinom der Prostata oder der männlichen Brustdrüse, frühere oder bestehende Lebertumore sowie die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. In medizinischen Fachkreisen wird (kontrovers) diskutiert, ob und unter welchen Bedingungen eine Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer mit bzw. nach kurativ behandeltem Prostatakarzinom angezeigt sein kann. So wird die Testosterontherapie des hypogonadalen Patienten nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms sowohl in der EAU-Leitlinie als auch der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms nach entsprechender Aufklärung des Patienten über die begrenzten klinischen Erfahrungen in dieser speziellen Situation befürwortet.

Bei bestehendem aktiven Kinderwunsch führt eine Testosteronsubstitution aufgrund der negativen Rückkopplung zur Suppression der Gonadotropine und damit zum Erliegen der Spermatogenese. Dies kann in einer Oligozoospermie bis hin zur Azoospermie resultieren. Aus diesem Grund stellt ein bestehender Kinderwunsch unter klinischen Aspekten eine Kontraindikation für eine Testosteronsubstitution dar.

*Tabelle 1 Häufige klinische Symptome des Hypogonadismus (modifiziert nach Dohle et al. 2013)*

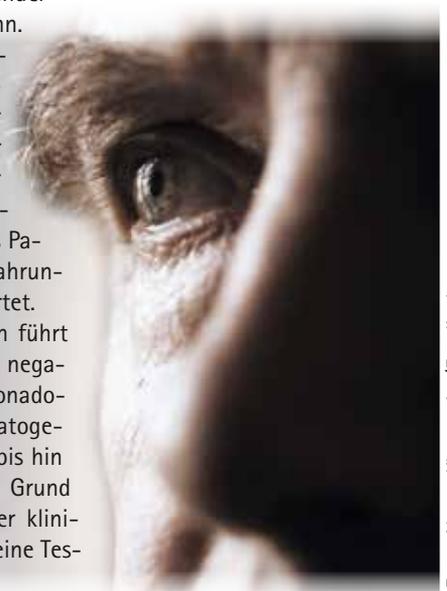


Foto: Alexey Klementiev/Fotolia.de

Präparate zur TRT	Dosierung	Zeitintervall
Testosteronundecanoat p.o.	2-6 Kapseln	Täglich/alle 6 Std.
Testosteronenanthat i.m.	250 mg	14 – 21 Tage
Testosteronundecanoat i.m.	1000 mg	10 – 14 Wochen
Testosterongel 1% kutan	25 – 100 mg	1x täglich
Testosterongel 2% kutan	10 – 125 mg	1x täglich
Testosteronlsg. kutan axillär	30 – 120 mg	1x täglich bds. axillär
Testosteron-Pflaster kutan	1,2 – 2,4 mg	2x alle 2 Tage

*Tabelle 3 Wirkstoffgruppen zur Testosteronersatztherapie (TRT), die in Deutschland zugelassen sind, nach Applikationsform sortiert (p.o. = per os, i.m. = intramuskulär)*

Da die Entwicklung einer benignen Prostatahyperplasie unter Testosteronsubstitution beschleunigt werden kann, sollte die obstruktive Komponente der BPH (Blasenentleerung, Restharn) vor Therapiebeginn beurteilt und ggfs. behandelt werden.

Die Einleitung der Testosterontherapie ist altersabhängig unterschiedlich. Bei Diagnose eines hypogonadotropen Hypogonadismus vor Eintritt der Pubertät, wie z.B. bei einer angeborenen hypothalamischen oder hypophysären Schädigung, kann entweder als erster Behandlungsschritt eine Therapie mit subkutanen Gaben von hCG und rekombinanten FSH erfolgen. Diese Therapie führt zu einer simultanen Induktion der Pubertät bei gleichzeitiger Stimulation des Hodenwachstums und der Spermatogenese. Im Hinblick auf die Fertilität ist diese Therapie bei 70 bis 90% der Patienten erfolgreich (Zitzmann et al. 2012). Nach Erreichen eines adulten männlichen Phänotyps kann dann auf eine exogene Testosteronsubstitution umgestellt werden. Bei späterem Kinderwunsch kann jederzeit wieder durch die Gabe von rekombinanten FSH und hCG die Spermatogenese initiiert werden. Alternativ kann initial zur Pubertätsinduktion und Virilisierung eine Therapie mit Testosteron erfolgen, wobei bei unter 18jährigen nur die intramuskulären kurzwirksamen Präparate zugelassen sind. Hierbei bleibt eine Stimulation des Hodenwachstums aus, und bei einem späteren Kinderwunsch muss die Induktion der Spermatogenese durch hCG und rekombinantes FSH dann nach Absetzen der Testosterontherapie eingeleitet werden (Zitzmann et al. 2012).

Beim erwachsenen hypogonadalen Patienten erfolgt die Testosteronersatztherapie nach ausführlicher Beratung über die verschiedenen Therapieoptionen (Tabelle 3).

Um eine effektive Testosteronsubstitution zu gewährleisten, empfehlen sich in den meisten Fällen aufgrund der Pharmakokinetik entweder die langwirkende Depot-Verabreichung zur intramuskulären Applikation oder die kurzwirkenden Präparate zur transdermalen Anwendung (Gel, Lösung oder Pflaster), die je nach individueller Ausgangssituation und auch Compliance des Patienten ausgewählt werden können (Nieschlag & Behre 2012, Dohle et al. 2013). Für eine Neueinstellung insbesondere beim älteren Patienten werden oftmals zunächst die kurzwirksamen transdermalen Präparate eingesetzt bzw. vorgezogen (Dohle et al. 2013, Nieschlag et al. 2012).

Um eine effektive Dosierung zu erfassen und mögliche Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen,



Foto: weseetheworld/Fotolia.de

werden Kontrolluntersuchungen im Abstand von 3 und 6 Monaten bei Therapieneueinstellung empfohlen, die sowohl eine klinische Untersuchung (einschl. BMI, Bauchumfang, Palpation von Brust und Prostata) und insbesondere auch Befragung bzgl. der klinischen Befundlage (Besserung der Symptome, Persistenz der Symptome) sowie eine Kontrolle des Testosteronserumspiegels umfassen. Insbesondere in der Phase der Neueinstellung ist besonderes Augenmerk auf die Entwicklung des Blutbildes (Hämoglobin, Hämatokrit), die Leberwerte sowie die Prostata (PSA-Wert und digital rektale Untersuchung) zu legen. Wenn die Neueinstellung sowohl klinisch als auch laborchemisch zufriedenstellend erfolgt ist, können sich nach dem ersten Jahr der Therapie die Kontrollintervalle auf jährliche Abstände verlängern. Symptomorientierte Untersuchungen müssen im Therapieverlauf angepasst werden (z.B. Osteodensitometrie, Diabeteinstellung, Lipidprofil, kardiovaskuläre Kontrollen).

Zusammenfassend handelt es sich beim Hypogonadismus des Mannes um eine ernstzunehmende endokrine Erkrankung mit verschiedenen, z.T. schwerwiegenden Symptomen, die die Lebensqualität und möglicherweise auch die Lebenserwartung einschränken. Die verfügbaren Präparate für eine Testosteronersatztherapie ermöglichen bei gesicherter Indikation und Ausschluss der Kontraindikationen die wirksame und verträgliche Behandlung. Die regelmäßige Kontrolle der o.a. Parameter unter Therapie ist erforderlich.

*Literatur beim Verfasser*

## Korrespondenzadresse:

■ Prof. Dr. med. Sabine Kliesch  
Chefärztin Klinische Andrologie  
Centrum für Reproduktionsmedizin  
und Andrologie  
EAA Ausbildungszentrum  
WHO Kooperationszentrum  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, D 11  
48149 Münster  
T +49-251-8356096  
www.ukmuenster.de

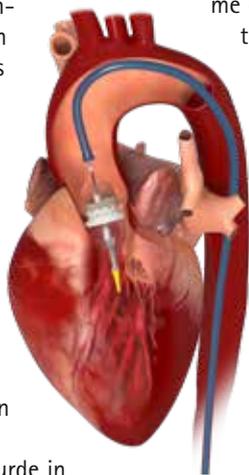
# Minimal-invasiver Aortenklappen- ersatz (TAVI) – *Perspektiven 2015*



## Minimal-invasiver Aortenklappenersatz

Aufgrund der Abnahme der rheumatischen Herzerkrankungen in Deutschland und anderen Ländern der westlichen Welt, ist es in den letzten Jahrzehnten zu einer Verschiebung im Spektrum der behandlungsbedürftigen Herzklappenerkrankungen in Richtung der degenerativen Klappenventile gekommen. Die Inzidenz der kalzifizierenden Aortenklappenstenose steigt mit zunehmendem Lebensalter, so dass etwa 5% aller Menschen über 65 Jahre an einer Aortenklappenstenose leiden (Nkomo VT et al., Lancet 2006). Beginnend mit den typischen Symptomen wie Dyspnoe (erschwerter Atmung), Angina pectoris sowie Schwindel und Synkopen (Kreislaufkollaps) ist die hochgradige Aortenklappenstenose mit einer schlechten Prognose verknüpft (Ramaraj R et al., BMJ 2008). Das wesentliche Standbein der Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose ist dabei der frühe operative Herzklappenersatz bei symptomatischen Patienten ohne Kontraindikationen (ESC Guidelines 2012). In einer großen europäischen Studie zu Herzklappenerkrankungen (Euro Heart Survey) konnte jedoch gezeigt werden, dass insbesondere bei älteren Patienten über 80 Jahre in bis zu 33% der Fälle die Operation abgelehnt und nicht durchgeführt wurde. Interessanterweise war vor allem das fortgeschrittene Alter, weniger die Komorbiditäten der Patienten der Hauptgrund für das konservative Vorgehen (lung B et al., Eur Heart J 2005).

Als Alternative für diese Patienten wurde in den letzten Jahren der minimal-invasive, kathetergestützte Aortenklappenersatz entwickelt (transcatheter aortic valve implantation – TAVI). Die erste Implantation eines solchen ballonexpandierbaren Klappenstents wurde 2002 durch Alain Cribier vorgenommen (Cribier A et al., Circulation 2002). In der Zwischenzeit wurden weltweit mehr als 100.000 Implantationen von TAVI-Herzklappen durchgeführt. Vornehmlich wurden dabei die ballonexpandierbaren Klappen der Edwards-SAPIEN-Familie oder selbstexpandierende CoreValve-Klappen verwendet. Inzwischen sind beide Klappenmodelle fortentwickelt worden und weitere Hersteller



haben ebenfalls, überwiegend selbstexpandierende Modelle zur Serienreife entwickelt (Agarwal S et al., Heart 2014).

In zwei großen randomisierten Studien (PARTNER Studiengruppe) konnte überzeugend die Sicherheit und Wirksamkeit des TAVI-Verfahrens nachgewiesen werden (Kodali SK et al.; Makkar RR et al., N Engl J Med 2012). Neben weiteren Registerstudien hat die PARTNER-Studie zur Aufnahme der TAVI-Prozedur als Behandlungsmethode für Patienten mit hohem operativen Risiko oder Kontraindikationen für einen konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz in die europäischen Leitlinien geführt (ESC Guidelines 2012). Während in der PARTNER-Studie (Kohorte A) an Hochrisikopatienten fortgeschrittenen Lebensalters die Gleichwertigkeit von TAVI im Vergleich zum operativen Klappenersatz nachgewiesen werden konnte, zeigte sich in Bezug auf das 1-Jahres-Überleben der Patienten in der kürzlich publizierten CoreValve High Risk Study sogar erstmals eine Überlegenheit des TAVI-Verfahrens (1-Jahres-Sterblichkeit von 14,2% in der TAVI-Gruppe verglichen mit 19,1% in der Gruppe mit konventionellem chirurgischem Klappenersatz). Die Herzklappenfunktion, Belastbarkeit der Patienten sowie Lebensqualität waren vergleichbar (Adams DH et al., N Engl J Med 2014).

### **TAVI auch in Patienten mit moderatem operativen Risiko?**

Wesentlich in der Indikationsstellung und der Anwendung des TAVI-Verfahrens ist die adäquate Ri-



PD Dr. med. Derk Frank



Prof. Dr. med. Norbert Frey

## Weiterentwicklungen des TAVI-Verfahrens – Behandlung ohne Allgemeinnarkose

Neben technologischen Verbesserungen der Klappenstents und der Zugangsschleusen haben in den letzten Jahren weitere Modifizierungen des Verfahrens an sich stattgefunden. Der transfemorale Zugangsweg, der in der überwiegenden Zahl der TAVI-Verfahren zur Anwendung kommt, stellt ein minimal-invasives Verfahren dar. In Kongruenz mit diesem Ansatz konnte in der letzten Zeit ein ebenfalls minimal-invasives anästhesiologisches Verfahren einer kontinuierlichen Analgosedierung ohne endotracheale Intubation (Einführen eines Tubus) oder Verwendung einer Larynxmaske etabliert werden, ohne die Sicherheit für den Patienten bei etwaigen Komplikationen zu gefährden. In unserer Klinik wird die Prozedur in einem Hybrid-Operationssaal in einem Team aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten durchgeführt. Es besteht trotz des minimal-invasiven Vorgehens dabei jederzeit die Möglichkeit, bei Komplikationen beispielsweise die Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz zu bringen.

Die Patienten erhalten sehr niedrig dosierte, intravenös verabreichte Narkotika (Propofol) und Analgetika (Remifentanyl), um weiterhin die Kooperativität und die Spontanatmung unter kontinuierlicher Sauerstoffzufuhr über die Gesichtsmaske zu erhalten. Die Zugangswege in beiden Leisten für die Herzklappe und weitere notwendige Katheter werden mit je 10–20 ml 1% Scandicain als Lokalanästhetikum vorbereitet. Erste eigene Daten von insgesamt 300 Patienten (davon 108 Patienten in kontinuierlicher Analgosedierung) zeigen, dass eine transfemorale TAVI-Versorgung sicher und komplikationsarm in Analgosedierung durchgeführt werden kann. Bei nur 5 Patienten war es notwendig, die Art der Narkose zu erweitern (Umstieg auf Vollnarkose). Der direkte Vergleich beider Verfahren zeigte sogar, dass die Patienten aus der Gruppe mit Analgosedierung während der Operation einen stabileren Kreislauf hatten, kürzer auf der Intensivstation lagen, seltener ein postoperatives Delir auftrat und die Mobilisierung schneller durchgeführt werden konnten. Insgesamt war der Krankenhausaufenthalt der Patienten nach TAVI ohne Vollnarkose im Mittel fast drei Tage kürzer. Zusammengefasst zeigen sich durch das Verfahren in kontinuierlicher Analgosedierung positive Effekte für den Patienten, die in der nächsten Zeit weiter wissenschaftlich begleitet werden müssen.

sikostratifizierung der Patienten. Hier kommen neben der Bewertung weiterer Faktoren verschiedene „Scores“ zur Einschätzung des operativen Risikos zum Einsatz. Zu nennen sind hier der EuroSCORE in zwei Varianten sowie der US-amerikanische STS-Score (Agarwal S et al., Heart 2014). Zu betonen bleibt aber, dass die klinische Einschätzung der Patienten durch kein Score-System zu ersetzen ist. Die Entscheidung für oder gegen TAVI wird schließlich im „Heart Team“ (bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen) in Abstimmung mit Patienten und zuweisenden Ärzten getroffen.

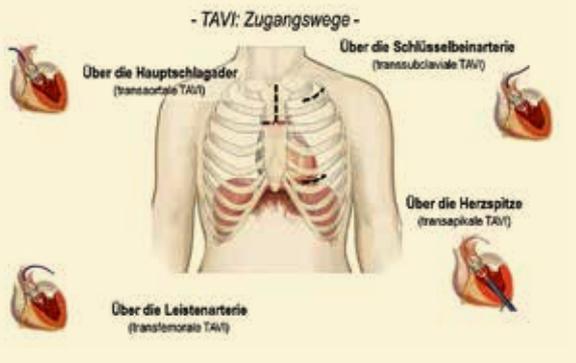
Bisher ist TAVI die Behandlungsmethode der Wahl für Patienten mit Kontraindikationen für einen konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz und eine Alternative zur konventionellen Chirurgie bei höherem Lebensalter (>75 Jahre) und erheblichem operativen Risiko (Euroscore >20%, STS-Score >10%). Interessanterweise zeigen die Pati-

enten aus der CoreValve High Risk Study (Adams DH et al., N Engl J Med 2014) bei alleiniger Berücksichtigung der Risikoscores mit einem mittleren Euroscore von 18% und dem modifizierten STS-

PROM-Score von 7,4% ein eher mittleres Risiko. Gleichwohl zeigte sich gerade in dieser Studie ein Vorteil für die TAVI-behandelten Patienten.

Um nun die Frage zu beantworten, ob TAVI auch als Verfahren zur Behandlung von Patienten mit mittlerem Risiko infrage kommt, sind aktuell mehrere randomisierte, multizentrische Studien initiiert worden. In diesen Studien wird der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz mit dem TAVI-Verfahren bei Patienten mit mittlerem operativen Risiko verglichen. Zu nennen sind zu einem die PARTNER 2A-Studie, bei der in den USA die Edwards SAPIEN XT-TAVI-Prothese in operable Patienten mit einem STS-Score >4% mit konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz verglichen wird. Zum anderen wird aktuell in Europa die SURTAVI-Studie durchgeführt, die auf ähnliche Weise die CoreValve-Klappe in Patienten mit einem STS-Score von 4–10% untersucht. Bis zum Vorliegen dieser Daten sollte das TAVI-Verfahren nicht kritiklos und unkontrolliert in jüngeren Patienten (<75 Jahre) oder Patienten mit niedrigem Risiko eingesetzt werden. Hier kann derzeit das aktuelle Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie als Diskussionsgrundlage zur Entscheidungsfindung gelten. Dort werden drei Entscheidungspfade vorgeschlagen: Primäre TAVI-Versorgung bei Patienten im Alter über 75 Jahre mit hohem operativem Risiko (EuroSCORE >20% bzw. STS-Score >10%) und primäre Versorgung mittels

konventionellem chirurgischen Klappenersatz im Alter <75 Jahre mit niedrigem operativem Risiko (EuroSCORE <10% bzw. STS-Score <5%). Für Patienten, die nicht diesen Kriterien entsprechen, sollte im „Heart Team“ unter Berücksichtigung des Patientenwunsches (nach eingehender Aufklärung) eine gemeinsame Entscheidung über das zu wählende Aortenklappenersatzverfahren getroffen werden (Kuck KH et al., Kardiologie 2014).



## Weiterentwicklung des TAVI-Verfahrens – Risikostratifizierung

Viele Untersuchungen legen nahe, dass die bisher verwendeten Risikoscores zwar das statistische, nicht jedoch zwingend das individuelle Risiko des Patienten abbilden. Aktuell versucht man nun auch beispielsweise die individuelle „Gebrechlichkeit“ („frailty“) zu berücksichtigen (Kuck KH et al., Kardiologie 2014). Um dies zu erfassen, wurden einfache Untersuchungen entwickelt. Diese schließen beispielsweise die Gehgeschwindigkeit auf einer für den Alltag relevanten Strecke (15 Fuss, ca. 4,6 m), die Kraft des Handgriffs, Albumin als Marker für Malnutrition (Mangelernährung) sowie einen Fragebogen zur täglichen Aktivität und Hilfsbedürftigkeit im Alltag mit ein. Anhand dieser einfach zu

erhebenden Parameter konnte gezeigt werden, dass eine höhere Gebrechlichkeit mit einem schlechteren Überleben ein Jahr nach TAVI verbunden ist (Fairbairn TA et al., J Am Coll Cardiol 2012). Es kommen außerdem zunehmend auch Messungen von Biomarkern wie hochsensitives Troponin T zum Einsatz, um das perioperative Risiko sowie die Prognose des Patienten besser einschätzen zu können (Frank D et al., Int J Cardiol, 2013).

### Weiterentwicklungen des TAVI-Verfahrens – Alternative Zugangswege

Sollte der transfemorale Zugangsweg beispielsweise wegen einer ausgeprägten peripheren arteriellen Verschlußkrankheit nicht zur Verfügung stehen, wurde bisher vor allem der transapikale Zugangsweg (direkter Zugang durch die Herzmuskulatur des linken Ventrikels) oder, seltener, der komplexere transaxilläre Zugangsweg unter Punction der Arteria axillaris verwendet. Hier steht nun zusätzlich der direkte transaortale Zugang als neue Alternative zur Verfügung. Vorteile sind für diesen Zugang im Vergleich zum transapikalen Zugang vor allem bei Patienten mit signifikant eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion oder schweren Lungenerkrankungen wie COPD (keine Eröffnung der Pleura) zu sehen (Bramlage P et al., BMC Cardiovasc Disord 2014). Desweiteren bleibt die Stabilität des Brustbeins erhalten, da nur eine sog. „Ministernotomie“ über wenige Zentimeter erfolgt. Die postoperativen Schmerzen sind gering und die Mobilisierung kann noch am selben Tage begonnen werden.

### Weiterentwicklungen des TAVI-Verfahrens – Nachsorge

Aktuell gibt es keine Hinweise darauf, dass sich die TAVI-Prothesen im Verlauf nach Implantation anders als chirurgisch implantierte biologische Herzklappen verhalten. Wegen der anderen Klappenstentstruktur und der älteren und multimorbiden Patienten gibt es jedoch einige Unterschiede in der Nachsorge der Patienten. Wir empfehlen bei unauffälligem Verlauf die klinische Kontrolle der Patienten einschließlich Echokardiographie drei Monate nach TAVI durchzuführen. Weitere Kontrollen sollten dann 1 Jahr nach TAVI sowie in der Folge in jährlichen Abständen erfolgen.

Derzeit werden die Patienten mit einer dualen Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) für die Dauer von 3-6 Monaten versorgt. Erste kleinere Studien zeigen jedoch, dass die duale eine einfache Plättchenhemmung beispielsweise in Bezug auf Verhinderung von Schlaganfällen nicht überlegen ist und zum Teil die Blutungsgefahr erhöhen kann (Stabile E et al., Int J Cardiol 2014; Durand E et al., Am J Cardiol 2014). Auch hier werden jedoch größere und randomisierte Studien zu diesem Thema abzuwarten sein.

Im Vergleich zu konventionellen chirurgischen Klappenersatz ist eine höhere Inzidenz einer Schritt-



macherpflichtigkeit im Zeitraum bis 30 Tage nach der Implantation einer TAVI-Klappenprothese zu verzeichnen (in einer größeren, kürzlich publizierten Arbeit 15,4%) (Urena M et al., Circulation 2014). Typischerweise treten diese Rhythmusstörungen (meist höhergradige AV-Blockierungen) im Vergleich zu ballonexpandierbaren Klappen häufiger bei selbstexpandierbaren Klappen auf (Adbel-Wahab M et al., JAMA 2014), sind aber nicht mit einem Überlebensnachteil für die Patienten assoziiert (Urena M et al., Circulation 2014). Gerade in den ersten Wochen nach TAVI, insbesondere nach Auftreten eines neuen Linksschenkelblocks nach Klappenimplantation, sollte bei entsprechenden Symptomen wie Schwindel oder Synkope nach Überleitungsstörungen gefahndet werden.

### Zusammenfassung

Die kathetergestützte minimal-invasive Aortenklappenimplantation ist als Alternativverfahren zur Versorgung einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose bei inoperablen oder älteren Patienten mit hohem operativen Risiko mittlerweile gut etabliert. Derzeit laufen mehrere randomisierte Studien, die klären sollen, ob TAVI auch bei Patienten mit mittlerem operativen Risiko zur Anwendung kommen kann. Desweiteren wird stetig versucht, die individuelle Risikostratifizierung zu verbessern. In der letzten Zeit konnte zudem das TAVI-Verfahren in vielen Details weiter verbessert werden. So ermöglicht die kontinuierliche Analgosedierung mit Lokalanästhesie der Zugangswege die sichere Umgehung einer Vollnarkose mit Verkürzung des postoperativen stationären Verlaufs. Neue Klappentypen haben neben der zunehmenden Erfahrung der Untersucher und Optimierung der Nachsorge dazu geführt, daß TAVI-Prozeduren in erfahrenen Zentren sicher und mit sehr guten Ergebnissen durchgeführt werden können. Die rasante technologische Entwicklung läßt in der Zukunft weitere Verbesserungen erwarten.

Literatur beim Verfasser.

### Informationen

■ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Klinik für Innere Medizin III –  
Kardiologie und Angiologie  
PD Dr. med. Derk Frank,  
Prof. Dr. med. Norbert Frey  
Arnold-Heller-Straße 3,  
Haus 6, 24105 Kiel  
Telefon: 0431 597-1440  
Fax: -1470  
www.uksh.de/kardiologie-kiel

■ Edwards Lifesciences Services GmbH  
Edisonstrasse 6 |  
85716 Unterschleißheim | Germany  
phone +49 89 9547- 0 Zentrale  
www.edwards.com



# Der interventionelle Vorhofverschluss – Eine Alternative zur Antikoagulation in der Vermeidung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern

## Hintergrund

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit einer Häufigkeit von über 10% bei Patienten mit einem Alter von über 80 Jahren. Weltweit sind mehr als 5.5 Millionen Menschen betroffen. Es kommt zu einer elektrischen Störung der Erregungsleitung im Vorhof, die dazu führt, dass die Vorhofmuskulatur nicht ausreichend arbeitet. Dies führt dazu, dass das Blut in bestimmten Bereichen des Herzens nur langsam fließt. Unter solchen Umständen droht das Blut zu gerinnen. Diese Gerinnsel (sog. Thromben) können sich ablösen und in den Blutkreislauf verschleppt werden, was man als Embolie bezeichnet. Kleine Embolien können völlig unbemerkt ablaufen. Wenn die Blutgerinnsel aber in das Gehirn verschleppt werden, können sie schwere Schlaganfälle mit weitreichenden Folgen für das Leben des Patienten verursachen. So erleiden jedes Jahr in Deutschland rund 150.000 Menschen einen Schlaganfall, der nicht nur zu gravierenden Einschränkungen der Lebensqualität, sondern auch zum Tode führen kann. Bis zu 5% der Kosten für die Krankenversorgung werden durch Schlaganfälle verursacht.

Studien mittels Herzultraschall (Echokardiographie) haben gezeigt, dass über 90% der Blutgerinnsel, die beim Vorhofflimmern für einen Schlaganfall verantwortlich sind, in einer anatomischen Struktur des Herzens entstehen, die man als Vorhofverschluss bezeichnet.

Das Vorhofverschluss ist ein Anhängsel an den linken Vorhof. Es erfüllt keine wesentliche mechanische Aufgabe und ist für die Herzkraft ohne Relevanz. Ein Verschluss des Vorhofverschlusses ist somit ohne funktionelle Bedeutung für die Herzkontraktion und -funktion.

Zur Vermeidung einer Gerinnselbildung insbesondere im linken Vorhofverschluss ist eine effektive Blutverdünnung (sog. Antikoagulation) durch regelmäßige Medikamenteneinnahme erforderlich. Das individuelle Schlaganfallrisiko eines Patienten wird mit Hilfe des sogenannten CHADS2-VA2Sc-Score berechnet, der Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Herzschwäche und auch das Alter berücksichtigt. Eine Schlaganfallprophylaxe mit Aspirin-salicylsäure (ASS) oder dualer Plättchenhemmung ist nach Daten aus mehreren Studien nicht ausreichend, da zahlreiche effektivere Präparate zur Verfügung stehen. Die bekanntesten Medikamente sind Marcumar, Phenprocoumon oder Warfarin, die auch als Vitamin-K Antagonisten bezeichnet werden. Es gibt auch neue Substanzen wie das Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban, die sogenannten neuen oralen Antikoagulantien (NOAKCs). Alle diese Substanzen verringern das Schlaganfallrisiko erheblich, jedoch mit dem Nachteil, dass sie das Risiko für Blutungen erhöhen. Das Risiko einer schweren Blutung unter der Einnahme von Phenprocoumon liegt zwischen 1,4 und 3,4% pro Jahr abhängig von den individuellen Risikofaktoren. Der Vorteil des Schutzes vor dem Schlaganfall übertrifft das Blutungsrisiko in der Regel jedoch deutlich.

Dennoch gibt es Patienten, bei denen man aufgrund bereits stattgehabter Blutungen, einer erhöhten Blutungsneigung oder einer Unverträglichkeit gegen eine der oben genannten Substanzen auf die Antikoagulation verzichten muss. Bislang mussten diese Patienten mit einem relevant erhöhten Schlaganfallrisiko leben.

## Vorhofverschluss: Ausschalten der gefährlichsten Schlaganfallquelle

Da man das linke Vorhofverschluss als bedeutsamste Schlaganfallquelle bei Patienten mit Vorhofflimmern identifiziert hat, lag es nahe, sich Möglichkeiten zu überlegen, diese Ursache zu beseitigen. Bei offenen chirurgischen Eingriffen am Herzen, zum



Priv.-Doz. Dr. med. Nico Reinsch, FESC

Priv.-Doz. Dr. med. Hagen I. M. Kälsch, FESC

Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Kahlert, FESC

Beispiel bei Herzklappenoperationen, wird das Vorhofohr sehr häufig bewusst zugenäht oder sogar gänzlich abgetrennt. Um auch ohne chirurgischen Eingriff das Vorhofohr minimal-invasiv zu verschließen, sind verschiedene Implantate entwickelt worden, die über einen Katheter in das Herz eingebracht werden, sich dann im Vorhofohr entfalten und mit Widerhaken verankern. Dadurch wird der Blutstrom in und aus dem Vorhofohr blockiert, und es können keine Gerinnsel mehr abschwimmen. Die aktuell verbreitetsten Implantate sind das WATCHMAN®-Device und der AMPLATZER™ Cardiac Plug (Abbildung 1).

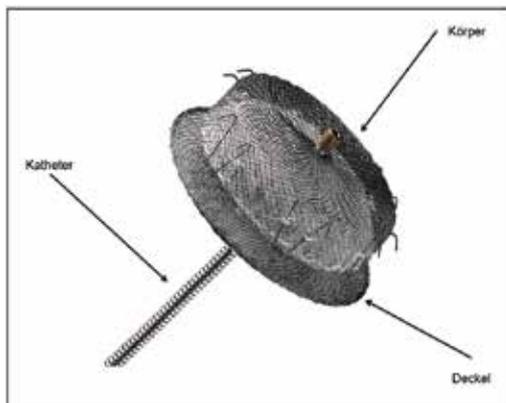
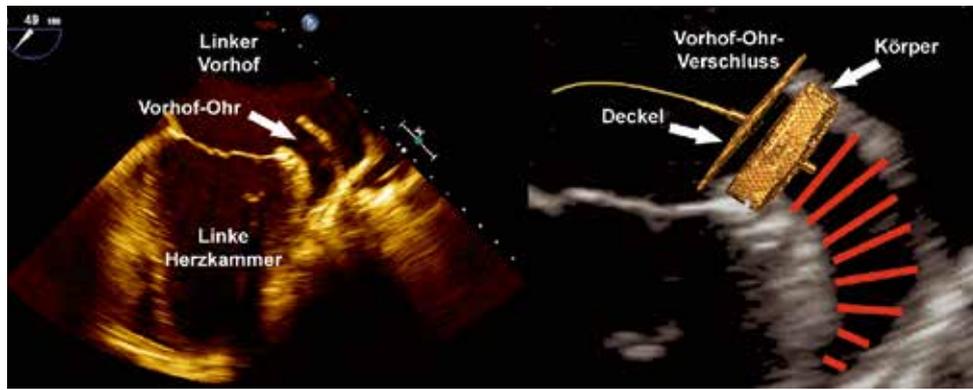


Abbildung 1: AMPLATZER™ Cardiac Plug fixiert am Führungskatheter mit entfaltetem Körper (mit Fixierhaken) und Deckel

In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz eines Vorhofohrverschluss-Systems (sog. Okkluders) bzgl. der Senkung des Risikos neurologischer Ereignisse der bewährten Therapie mit gerinnungshemmenden Substanzen nicht unterlegen war (Holmes DR et al. Lancet 2009; 374: 534–42).

### Vorhofohrverschluss: Der Eingriff

Beim Vorhofohrverschluss handelt es sich um einen Katheter-gestützten und damit minimal-invasiven Eingriff. In der Regel wird von der rechten Leiste aus über die Vena femoralis eine Schleuse bis in den rechten Vorhof geschoben. Um in den linken Vorhof zu gelangen, wird mit einer speziellen Nadel die Vorhofscheidewand (das interatriale Septum)

passiert (transseptale Punktion). Dies erfolgt in der Regel unter schluckechokardiographischer und röntgenologischer Kontrolle.

Nach transseptaler Punktion wird die Schleuse im linken Vorhof platziert. Anschließend erfolgt eine röntgenologische als auch echokardiographische Vermessung der Größe des Vorhofohres, um die Größe des Okkluders zu bestimmen. Der Okkluder wird dann über die Schleuse vorgebracht und durch Rückzug der Schleuse langsam im Vorhofohr entfaltet. Um zu überprüfen, ob sich das Implantat korrekt und sicher verankert hat, erfolgt die Prozedur unter kontinuierlicher Kontrolle mittels Schluckechokardiographie (Abbildung 2).

Nach Entfaltung wird die komplette Abdichtung des Vorhofohrs überprüft sowie der feste Sitz im Vorhofohr überprüft. Wenn das Ergebnis zufriedenstellend ist, kann der Okkluder vom Führungskatheter freigesetzt werden (Abbildung 3).

Wie oben erwähnt, ist während der Prozedur eine Kontrolle mittels Schluckechokardiographie erforderlich. Da der gesamte Eingriff unter schluckechokardiographischer Kontrolle erfolgt, hat sich ein Dämmer Schlaf während der Prozedur (die sog. Analgosedierung) bewährt. Die Eingriffsdauer liegt üblicherweise bei einer Stunde, kann jedoch bei einer schwierigen Platzierung des Okkluders auch länger dauern. Eine intensivmedizinische Überwachung ist nach dem Eingriff in der Regel nicht notwendig.

### Nachsorge

Nach erfolgter Implantation empfehlen wir bis zur sicheren Einheilung des Implantats im linken Vor-

Abbildung 2. Prinzip des Vorhofohr-Verschlusses: Die Schluckechokardiographie zeigt das linke Vorhofohr, eine Ausstülpung aus dem linken Vorhof (links, Pfeil). Der Vorhofohrrokluder verankert sich im Eingangsbereich des Vorhofohrs. Der Eingang selber wird dann durch einen Deckel abgedichtet. Der Bereich dahinter ist nun versiegelt (rechts, Fotomontage).

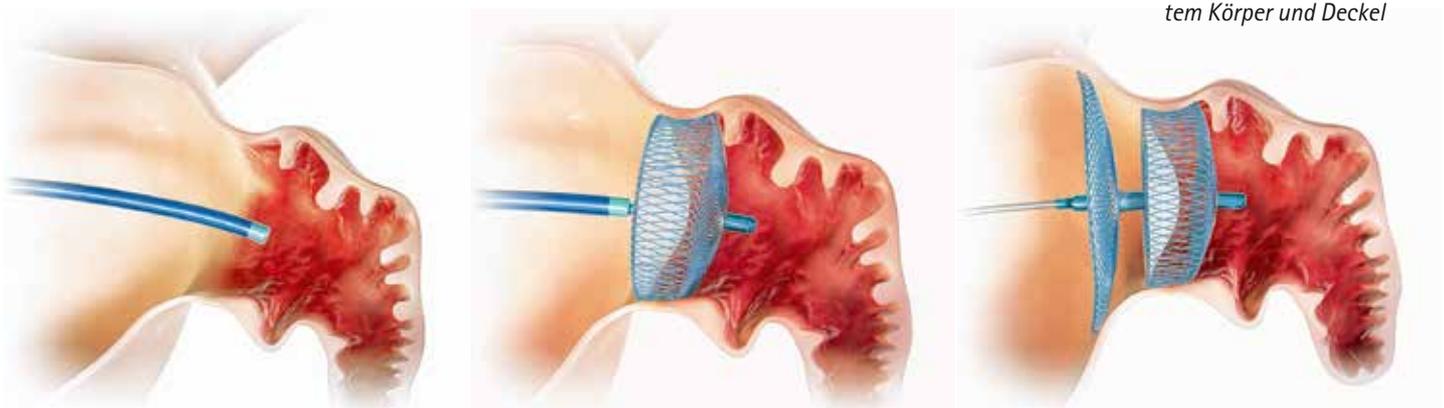


Abbildung 3: Schemazeichnung des im linken Vorhofohr positionierten Okkluders mit entfaltetem Körper und Deckel



Da Fremdkörper in das Herz eingeführt werden, ist eine Bildung von Blutgerinnseln auf diesen Fremdkörpern nicht gänzlich ausschließen. Dagegen werden zwar während des Eingriffs blutgerinnungshemmende Medikamente (Heparin) gegeben, in sehr seltenen Fällen kann es jedoch trotzdem zu Schlagfällen oder Herzinfarkten mit möglichen Folgekomplikationen kommen

hofuhr die Einnahme blutgerinnungshemmender Mittel, um die Bildung von Blutgerinnseln auf der Fremdkörperoberfläche zu vermeiden. Hier ist eine duale Plättchenhemmung bestehend aus ASS und Plavix® (Clopidogrel) für eine Dauer von 6 Monaten notwendig, anschließend wird lediglich die Therapie mit ASS 100mg/Tag fortgeführt. Je nach System kann auch eine 6-wöchige Weiterführung der oralen Antikoagulation nötig sein.

Zur Kontrolle der Position des Okkluders sowie dem Einwachsen in das Vorhoher erfolgen sowohl nach drei und ggf. auch nach sechs Monaten erneute Schlukechokardiographien.

### Mögliche Risiken und Komplikationen

Klinische Studien belegen, dass das Vorhofohr-Verschlussystem sicher zu implantieren ist. Dennoch bestehen wie bei jedem interventionellen invasiven Verfahren auch bei der Implantation des Verschlussystems mögliche Risiken. Insgesamt ist die Gefahr von schwerwiegenden Komplikationen bei diesem minimal-invasiven Eingriff jedoch gering. Es sind Risiken durch die Schlukechokardiographie, zum anderen durch den Kathetereingriff selbst denkbar.

Die Schlukechokardiographie ist eine sehr sichere Maßnahme, und nur in den wenigsten Fällen ist mit schwereren Komplikationen zu rechnen. Überaus selten kommt es zu Verletzungen von Zähnen, Rachen oder Speiseröhre. In leichteren Fällen zeigt sich eine leichte Blutung, bei besonders schweren Fällen kann es zu einer Perforation der Speiseröhre kommen.

Die Risiken des Kathetereingriffs liegen vor allem in der seltenen, aber möglichen Verletzung von Gefäßen und Herzstrukturen, in deren Folge es neben äußeren Blutungen mit der Bildung von Blutergüssen (Hämatomen) auch zu inneren Blutungen kommen kann, die teilweise durch Gabe von Blutkonserven, im schwerwiegenden Fall sogar chirurgisch behandelt werden müssen.

Während des Eingriffs wird ein Zugangsweg durch die Vorhofscheidewand mit Hilfe einer Nadel erzeugt. Als denkbare Nebenwirkung kommt in seltenen Fällen eine Verletzung der Herzwand in Frage, in deren Folge Blut in den Herzbeutel austreten (Perikarderguss/-tamponade) kann, welches dann sofort von außen mit einer feinen Nadel aus dem Herzbeutel wieder abgezogen werden muss, damit sich das Herz in ausreichender Weise entfalten kann.

(z.B. Herzrhythmusstörungen, Reanimation, etc.).

Es sind Fälle beschrieben worden, bei denen sich noch nach der Implantation Blutgerinnsel auf dem Vorhofohrkluder gebildet haben, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion. Diese konnten durch Gabe von gerinnungshemmenden Mitteln beseitigt werden.

Die Position und stabile Lage des Okkluders im Vorhofohr wird vor Ablösen vom Führungskatheter durch Röntgenkontrolle und Echokardiographie überprüft. Dennoch kann es in seltenen Fällen nach Ablösen des Okkluders zu dessen Dislokation (Verschleppen in die Herzhöhlen) kommen. In solchen Fällen kann eine Bergung mittels Katheter versucht werden. Sollte dies nicht gelingen, muss eine operative Bergung erfolgen.

Während des Eingriffs ist die Gabe von Kontrastmittel erforderlich. Daher kann eine allergische Reaktion oder eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung auftreten.

Sollte es im Rahmen der Katheter-geführten Prozedur zu einer schwerwiegenden Verletzung einer Herzklappe oder anderer Herzstrukturen oder einem technischen Defekt der Katheter kommen, kann es theoretisch möglich sein, dass ein notfallmäßiger offener herzchirurgischer Eingriff erforderlich wird.

In sehr seltenen Fällen lässt sich das Vorhofohr durch den Okkluder nicht vollständig verschließen, so dass ein relevanter Restfluß verbleibt. Hier muss im Rahmen einer individuellen Lösung ggf. auch weiterhin eine Blutverdünnung genommen werden.

### Zusammenfassung

Vorhofflimmern bedeutet immer ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall. Circa 20% aller Schlaganfälle sind durch Vorhofflimmern bedingt. Der interventionelle Vorhofohrverschluss stellt ein neues und innovatives Verfahren zur Reduktion des Risikos eines Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern dar. So ist dieses Verfahren insbesondere für Patienten geeignet, die aufgrund bereits stattgehabter Blutungen oder einer relevant erhöhten Blutungsneigung für eine Antikoagulation nicht in Frage kommen. Der interventionelle Vorhofohrverschluss wird damit auch in Zeiten eines breiten Angebotes an oralen Antikoagulantien eine wichtige Rolle bei den Möglichkeiten zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern spielen.

## Informationen

### ■ Universitätsklinikum Essen Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum

Klinik für Kardiologie

Hufelandstr. 55

45147 Essen

Oberärzte der Klinik für Kardiologie  
Priv.-Doz. Dr. med. Nico Reinsch, FESC  
Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie, internistische Intensivmedizin, Hypertensiologie DHL®  
Priv.-Doz. Dr. med. Hagen I. M. Kälsch, FESC

Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie, internistische Intensivmedizin, Hypertensiologie DHL®  
Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Kahlert, FESC

Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie, Hypertensiologie DHL®

### ■ St. Jude Medical GmbH

Helfmann-Park 7

65760 Eschborn

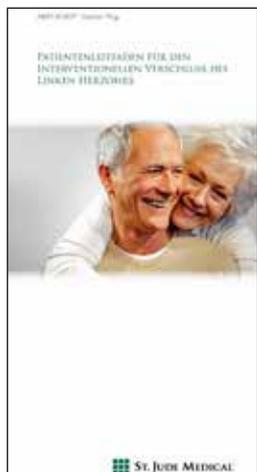
Tel.: 06196 / 77 11 0

E-Mail: info-germany@sjm.com

www.sjm.de

www.info-schlaganfall-verhindern.de

### ■ Patientenbroschüre



# Hypermenorrhoeen – moderne uteruserhaltende operative Therapien bei zu starker Regelblutung



## 1. Einleitung

Die Hypermenorrhoe und Menorrhagie sind häufige klinische Probleme, die oft zu einer sekundären Anämie führen können, was wiederum zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten führen kann.

Da die Ursachen der Hypermenorrhoe sehr vielfältig sind, ergeben sich zahlreiche unterschiedliche therapeutische Ansätze, wobei medikamentöse Therapien oft die 1. Wahl darstellen.

## 2. Definition und Inzidenz

Unter einer Hypermenorrhoe wird die zu starke Regelblutung bei einer normalen Blutungsdauer von maximal bis zu 7 Tagen bezeichnet. Der Blutverlust beträgt bei der Hypermenorrhoe mehr als 80 ml. In der Geschlechtsreife sollte außer an die dysfunktionelle Ursachen (Corpus-luteum-Insuffizienz, lokale Hyperfibrinolyse, unvollkommene sekretorische Umwandlung) und organisch-gynäkologische Ursachen (Myome, Endometriose, Polypen, Karziome u.a.), auch spezifische Gerinnungsstörungen (z. B. von Willebrand-Jürgens-Syndrom) gedacht werden. Abzugrenzen sind per Definition die Menorrhagie, die eine verstärkte und verlängerte Blutung darstellt. Im englischen Sprachgebrauch werden diese beide unter Menorrhagia zusammengefasst. Abzugrenzen ist die Metrorrhagie. Dabei handelt es sich um eine azyklische verstärkte Blutung. Die Prävalenz der objektiv nachgewiesenen Hypermenorrhoe beträgt zwischen 9 und 14 %. Ca. 15 % aller gynäkologischen Konsultationen sind auf eine Hypermenorrhoe zurückzuführen. Das Problem der Hypermenorrhoe nimmt mit dem Alter zu, so ist bei 15-jährigen der Anteil geringer als bei 50-jährigen Frauen. In der Altersgruppe zwischen 23 und 45 Jahren gibt es nur einen geringen Unterschied der Prävalenz.

## 3. Diagnostik

Die Diagnose Hypermenorrhoe ist immer sehr subjektiv, weil viele Frauen auch eine Blutung über 80 ml durchaus als tolerabel empfinden, während hier für andere Frauen bereits deutliche Einschränkun-

gen in der Lebensqualität bestehen. In klinischen Studien werden sogenannte Pictorial Bleeding Assessments Cards (PBAC) verwendet, um die Blutungsstärke zu definieren. Im Rahmen von klinischen Zulassungsstudien wird auch die Alkalin-Hematin-Methode angewandt, die eine noch objektivere Aussage trifft, aber sehr aufwendig ist.

In der klinischen Praxis muss man sich auf die Aussagen der Patientin verlassen und nach der Häufigkeit der Anwendung von Tampons und Vorgesagten fragen. Zur Diagnostik bei einer Hypermenorrhoe muss auch an eine sekundäre Anämie oder eine Eisenmangelanämie gedacht werden. Die Hämoglobin- und Ferritin-Bestimmung gehören daher zur Basisdiagnostik. Im Rahmen der Diagnostik wird neben der Anamnese eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt. Bei einer Vaginalsonographie wird nach organischen Ursachen, wie Myomen oder Polypen gefahndet. Ein sonographisch gestützter Gestagentest kann hilfreich sein zur Differentialdiagnostik und kann vielen Frauen eine invasive Diagnostik ersparen. Besteht aufgrund des sonographischen Gestagentestes oder der Klinik (starke Dauerblutung) die Indikation zur Abklärung, ist eine Hysteroskopie mit histologischer Sicherung, meist durch eine fraktionierte Abrasio, unerlässlich. Grundsätzlich sind organische Ursachen zunächst auszuschließen bzw. zu therapieren. Erst wenn z. B. submuköse Myome Ursache der Hypermenorrhoe sind, ist eine medikamentöse Therapie meist ohne Erfolg. Wenn organische Ursachen ausgeschlossen sind, kommt eine medikamentöse Therapie in Frage. Parallel zu einer hormonellen Therapie der Hypermenorrhoe kann eine Eisensubstitution hilfreich sein, um zunächst einen Ausgleich der Eisendefizite vorzunehmen.

Auch Gerinnungsstörungen sollten diagnostiziert werden. Es muss insbesondere an das von Willebrand-Jürgens-Syndrom gedacht werden, das zu Hypermenorrhoeen führen kann. Der therapeutische medikamentöse Ansatz bleibt aber meist unverändert.



Prof. Dr. med. Thomas Römer

## Therapieangebote

### Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapien sind stets die erste Wahl, allerdings sind insbesondere die Therapieerfolge limitiert. Besonders bei der Patientengruppe, die häufig an Hypermenorrhoeen leiden, zwischen dem 35.- und 50. Lebensjahr bestehen Kontraindikationen für systemische Therapien.

*Klinische Studien haben gezeigt, dass ein hoher Prozentsatz der Hormontherapien erfolglos bleibt und in vielen Fällen mit einer Hysterektomie endet. Eine Ausschabung hat in der Regel nur eine kurzfristige Wirkung. Die Hysterektomie (Gebärmutterentfernung) ist ein radikaler und oftmals folgenschwerer Eingriff für die Frau. Das Verfahren mit NovaSure besteht in einer schnellen, einfachen, einmaligen Entfernung der Gebärmutter-schleimhaut. Bei diesem minimal-invasiven Verfahren wird mit Hilfe von elektrischer Energie in nur 90 Sekunden die Gebärmutter-schleimhaut entfernt, um die Menstruationsblutungen zu reduzieren.*



Bestehen Kontraindikationen für die Anwendung von oralen Kontrazeptiva bzw. die Patientin wünscht eine gleichzeitige Langzeitkontrazeption, ist die Anwendung einer Levonorgestel-IUS (Mirena®) zu empfehlen. Dieses ist in Deutschland auch für die Indikation Hypermenorrhoe zugelassen. Mirena® ist effektiver als die Anwendung von OC zur Therapie der Hypermenorrhoe und auch die Vorteile gegenüber der Anwendung von oralen Gestagenen überwiegen. In zahlreichen Studien konnte mit Mirena® eine bis zu 80%ige Reduktion der Hypermenorrhoeen erreicht werden, insbesondere wenn keine Myome vorliegen. Damit ist diese Therapie sehr effektiv und nebenwirkungsarm.

Auch in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Hysterektomie ist bei Blutungsstörungen eine systemische oder auch lokal hormonelle Therapie vor einer operativen Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) zwingend als Alternative anzubieten.

Wenn es zu keiner Verbesserung der Hypermenorrhoe unter einer oralen oder lokal hormonellen Therapie kommt oder medikamentöse Therapien kontraindiziert sind, müssen operative Therapien in Betracht gezogen werden

### Operative Therapie

Die operative Therapie, die früher hauptsächlich in der Durchführung der Hysterektomie bestand, schließt heute auch minimale invasive Verfahren mit ein. Während Myome und Polypen hysteroskopisch problemlos reseziert werden können, stellt sich auch oft die Situation dar, dass keine fokale Pathologie vorliegt. Wenn dann auch therapieresistente Hypermenorrhoeen bestehen, kann der Patientin als Alternative zur Hysterektomie die Endometriumbi-ablation offeriert werden.

### Endometriumbi-ablation / Endometriumresektion

Die Endometriumbi-ablation ist eine minimal invasive Methode, bei der über einen hysteroskopischen Zugang das Endometrium abgetragen bzw. koaguliert wird. Da diese Methode irreversibel ist, ist hier eine abgeschlossene Familienplanung eine wesentliche Voraussetzung. Es müssen auch in jedem Fall vorher prä-maligne und maligne Endometriumveränderungen ausgeschlossen werden. Bei der klassischen Methode wird elektrochirurgisch mit der Schlinge oder einer Koagulationsmethode das Endometrium abgetragen bzw. verschorft. Es gibt auch einige sogenannte Zweitgenerationsmethoden, wobei sowohl bei den thermischen Ballonverfahren (Thermachoice®) als auch bei den bipolaren Netzen (NovaSure®) das Endometrium koaguliert wird. Besonders die NovaSure-Methode, bei der eine bipolare Koagulation im Cavum erfolgt, hat sich in Deutschland mehr und mehr durchgesetzt. Die Methode bietet gegenüber der herkömmlichen Endometriumbi-ablation vor allem den Vorteil, dass dies eine zyklusunabhängig durchführbare und



vom Operateur unabhängige Methode ist. Der gesamte Koagulationsvorgang dauert weniger als 2 Minuten. Die Erfolgsraten sind höher als mit der herkömmlichen Endometriumablation und auch die Komplikationsraten werden dadurch reduziert. Es bestehen lediglich Kontraindikationen, wenn submuköse Myome oder Uterusfehlbildungen vorliegen, die eine Platzierung der Elektrode im Cavum nicht ermöglichen. Diese Methode bietet somit wesentliche Vorteile und wird deshalb zunehmend eingesetzt werden. Bei Risikopatientinnen mit internistischen und anästhesiologischen Risikofaktoren ist dies die Methode der Wahl. Auch bei Patientinnen, bei denen eine besonders hohe Amenorrhoe mit einem minimal invasiven Verfahren angestrebt wird, z.B. bei Patientinnen unter einer Antikoagulantien-dauertherapie oder mit Gerinnungsstörungen ist die NovaSure®-Methode der herkömmlichen Endometriumresektion überlegen. Alle Patientinnen sollten über diese alternative Möglichkeit, die inzwischen in vielen Tageskliniken und Krankenhäusern in Deutschland angewendet wird, informiert werden.

Die Langzeitergebnisse bei der Endometriumablation zeigen sehr gute Erfolgsraten von bis zu 90 %. Unter Erfolg der Therapie wird die Reduktion der pathologischen Blutungen verstanden, nicht eine Amenorrhoe. Die spätere Hysterektomie rate wird im Durchschnitt auf unter 10 % gesenkt. Im Vergleich zur Mirena ist die Endometriumablation etwas erfolgversprechender. Insofern sollte individuell entschieden werden, ob bei Patientinnen mit Hypermenorrhoe, bei denen eine systemische Therapie versagt, eine Mirena® oder eine Endometriumablation Anwendung findet. Beide Methoden bieten unterschiedliche Vorteile. Allerdings sollte ein Hauptaugenmerk auf die Familienplanung gerichtet sein. Bei Patientinnen, die bezüglich der Familienplanung noch ambivalent sind, sollte in jedem Fall Mirena® bevorzugt werden. Die Durchführung einer Endometriumablation setzt in jedem Fall einen definitiven Abschluss der Familienplanung voraus. Bei Patientinnen, die unter einer Adenomyosis uteri leiden, ist die Erfolgsrate der Endometriumablation allerdings eingeschränkt.

## Hysterektomie

Die Hysterektomie ist bei Blutungsstörungen aufgrund der vielfältigen medikamentösen und organerhaltenden operativen Möglichkeiten immer seltener notwendig. Man unterscheidet zwischen einer laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie (LASH) und einer totalen Hysterektomie. Bei der suprazervikalen Hysterektomie bleibt der Gebärmutterhals (Zervix) erhalten. Aus diesem Grund kann es in bis zu 5 % der Fälle auch nach der Operation noch zu geringen Schmierblutungen (Spottings) kommen. Bei der totalen Hysterektomie wird die gesamte Gebärmutter, also sowohl Zervix als auch Corpus entfernt. Damit ist dies die einzige Methode, die eine 100 %ige Blutungsfreiheit garantiert.

Die Patienten sollten ausführlich über alle therapeutischen Möglichkeiten aufgeklärt und die entsprechenden Erfolgsaussichten der jeweiligen Methode erläutert werden. Damit kann bei vielen Patienten eine Hysterektomie vermieden werden.

## Zusammenfassung

Hypermenorrhoeen können erheblich die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen reduzieren. Zunächst ist eine exakte Differentialdiagnostik erforderlich. Nach Ausschluss organischer Ursachen, die meist operativ therapiert werden müssen, können zahlreiche medikamentöse Therapien durchgeführt werden. Neben der Tranexamsäure und Anwendung oraler Kontrazeptiva, bevorzugt im Langzyklus, sollten auch die für die Indikation Hypermenorrhoe zugelassenen Medikamente Qlaira® und Mirena® Anwendung finden. Nur bei Versagen oder Kontraindikationen einer medikamentösen Therapie können auch operative Verfahren angewendet werden. Die Endometriumablation ist als organerhaltende Therapie bei vielen Patientinnen oft eine Alternative zur Hysterektomie.

Verbesserte Methoden der 2. Generation (wie z. B. die NovaSure-Methode) vereinfachen die Operation, verkürzen die notwendige Narkose- und Operationszeiten und erhöhen die Erfolgsraten. Die Hysterektomieraten werden daher reduziert.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Thomas Römer  
Chefarzt der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal gemeinnützige GmbH  
Weyertal 76  
50931 Köln  
Tel.: 0221-479-0 Zentrale  
Fax: 0221-479-2566  
Web: <http://www.evk-koeln.de>

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.  
Von Willebrand Syndrom  
Wilhelmstr. 2  
D-53604 Bad Honnef  
+49 (0) 2224 980 5988  
[mail@igh.info](mailto:mail@igh.info)

■ Initiative „Rettet die Gebärmutter“  
Andrea Hartmann  
Barfüßertor 25  
35037 Marburg  
Tel.: 06421.30480 12  
Fax: 06421.30480 19  
E-Mail: [kontakt@rettet-die-gebaermutter.de](mailto:kontakt@rettet-die-gebaermutter.de)  
[www.rettet-die-gebaermutter.de](http://www.rettet-die-gebaermutter.de)

■ Hologic Deutschland GmbH  
Otto-von-Guericke-Ring 15  
65205 Wiesbaden-Nordenstedt (Germany)  
E-Mail: [info@hologic.de](mailto:info@hologic.de)  
[www.starke-regelblutung.de](http://www.starke-regelblutung.de)  
[www.novasure.de](http://www.novasure.de)

## ■ Patientenbroschüre





# Der Schlaganfall –

## Akutbehandlung und Sekundärprävention

### **Herausforderung Schlaganfall**

Bei einem Schlaganfall (engl. = Stroke) handelt es sich um einen plötzlichen neurologischen Funktionsausfall (z.B. Halbseitenlähmung, Sprachstörung, Fallneigung, Sehverlust) infolge einer Durchblutungsstörung des Gehirns. Bei einer Transitorisch-schämischen Attacke (TIA) handelt es sich um einen flüchtigen Schlaganfall, der sich meist nach Sekunden bis Minuten spontan zurückbildet. Eine TIA ist quasi die Angina pectoris des Gehirns und stellt einen bedrohlichen Vorboten dar: viele unbehandelte TIA-Patienten erleiden nachfolgend einen Schlaganfall mit anhaltenden Funktionsausfällen.

Es gibt mehrere Besonderheiten, die den Schlaganfall von anderen Gefäßerkrankungen (Herzinfarkt, Schuppenflechte) herausheben. Zunächst müssen 2 Ursachengruppen unterschieden werden, die völlig unterschiedliche Behandlungsansätze erfordern:

1. Der Hirninfarkt durch Mangel durchblutung des Gehirns mit Verschluss einer Schlagader (ca. 90 % der Fälle).
2. Die Hirnblutung durch Blutergussbildung im Gehirngewebe (ca. 10 % der Fälle).

Leider kann man diese beiden Formen nicht durch körperliche Untersuchungen, sondern nur durch eine Bildgebung des Gehirns (CT, MRT) sicher von einander unterscheiden. Daher ist die spezifische Schlaganfallbehandlung erst in der Klinik und nicht bereits vor Ort durch die Rettungskräfte möglich. Weiterhin stirbt Nervengewebe ohne ausreichende Versorgung mit Energie extrem rasch ab. Nervenzellen haben einen sehr hohen Energieverbrauch, besitzen aber leider kaum Energiereserven. In jeder Minute nach Schlaganfallbeginn sterben daher etwa 2 Millionen Nervenzellen, sofern die Durchblutung nicht rasch normalisiert wird. Daher

beginnt mit Auftreten des Schlaganfalls ein Wettlauf mit der Zeit, der durch den Slogan „Zeit ist Hirn“ treffend beschrieben wird. Allerdings tritt der Schlaganfall – im Gegensatz zum Herzinfarkt – meist schmerzlos auf. Die Betroffenen bemerken den neurologischen Ausfall manchmal gar nicht oder erst mit Verzögerung, was einen kritischen Zeitverlust bewirkt, der Notruf zu spät erfolgt: Nur jeder 10. Betroffene kommt innerhalb von 1 Stunde nach Schlaganfallbeginn in die Klinik.

### **Epidemiologie und Ursachenspektrum**

In Deutschland treten jährlich ca. 250.000 neue Schlaganfallereignisse auf, wobei ca. 50.000 davon Wiederholungereignisse darstellen. Der Schlaganfall ist in Deutschland damit die häufigste Ursache für erworbene Behinderung im Erwachsenenalter. Durch die Schädigung von Gehirngewebe ist darüber hinaus das Demenzrisiko nach Schlaganfall langfristig erhöht, zahlreiche Betroffene und Angehörige leiden zudem an Depressionen. Der Schlaganfall-Vorsorge kommt daher eine große Bedeutung zu. Als Risikofaktoren für den Schlaganfall sind diejenigen zu nennen, die das Auftreten einer Gefäßerkrankung insgesamt begünstigen: Bluthochdruck, Zigarettenrauchen, Blutzuckerkrankheit, Fettstoffwechselstörung, Übergewicht und Bewegungsmangel. Im Gegensatz zum Herzinfarkt, der praktisch gänzlich Folge von Arteriosklerose (Ablagerung von Fett, Thromben, Bindegewebe und Kalk in den Blutgefäßen) ist, können beim Hirninfarkt allerdings eine Vielzahl von Krankheitsmechanismen unterschieden werden, die durch gezielte Untersuchungen aufgeschlüsselt werden müssen. Die fünf häufigsten sind:

1. Zerebrale Mikroangiopathie: Verengung kleinster Blutgefäße im Gehirn, was zu vielen kleinen Hirninfarkten führt.
2. Arteriosklerose: Durch umschriebene Einengung



Prof. Dr. med.  
Darius G. Nabavi

einer Hirnschlagader kommt es zum Auftreten meist mittelschwerer Schlaganfälle, was manchmal eine Operation oder ein Stent-Eingriff am Gefäß erfordert.

3. Herzembolien: Durch Gerinnselbildung im Herzen und Verschleppung mit dem Blutkreislauf, kommt es zu meist sehr schweren Schlaganfällen. Mit Abstand die häufigste Ursache von Herzembolien ist Vorhofflimmern (VHF). Hier ist langfristig eine Blutgerinnungshemmung (= Antikoagulation) zur Vermeidung einer Bildung von Blutgerinnseln in den Herzhöhlen erforderlich.
4. Seltene Ursachen: Es gibt eine ganze Reihe sehr seltener Erkrankungen, die zum Schlaganfall führen, wie z.B. Gefäßentzündungen (= Vaskulitis), Gefäßwandverletzungen (= Dissektionen) oder auch Blutgerinnungsstörung (= Thrombophilien). Hier sind individuelle Behandlungsansätze notwendig.
5. Ungeklärte Ursache: Bleibt die Ursache ungeklärt, wird dies als kryptogen (= verborgen) bezeichnet, was bei jedem 4. Betroffenen der Fall ist. Bei einem Teil dieser Patienten kann durch verlängerte EKG-Überwachung nach Wochen bis Monaten flüchtiges VHF festgestellt werden, das den Untersuchungen während des Krankenhausaufenthaltes zunächst entgangen war. Beim flüchtigen VHF handelt es sich um eine besonders heimtückische Herzrhythmusstörung, die häufig unbemerkt auftritt und zu schweren Schlaganfällen führt.

Die Ausführungen machen deutlich, dass der Schlaganfall eine komplexe und vielschichtige Erkrankung darstellt und der Betroffene – auch nach einer TIA – in die Hand von Spezialisten auf eine sog. Stroke Unit gehört.

### Bedeutung von Stroke Units

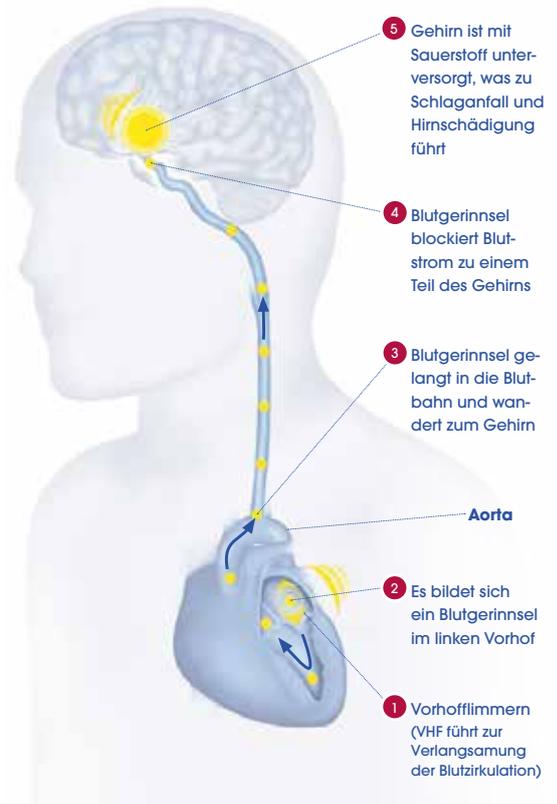
Bei einer Stroke Unit handelt es sich um eine Schlaganfall-Spezialstation, die mit Monitor-Überwachungsplätzen und einem intensiv geschulten, multiprofessionellen Team ausgestattet ist, das nach klar definierten Qualitätsstandards vorgeht. Die Dauer der Stroke Unit Behandlung beträgt meist 1 – 4 Tage und orientiert sich an dem individuellen Bedarf des Betroffenen. Es konnte gezeigt werden, dass auf einer Stroke Unit deutlich bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden als auf einer regulären Station: Sowohl die Rate an Komplikationen nach Schlaganfall als auch das Risiko dauerhaft behindert zu bleiben oder zu versterben, kann durch Behandlung auf einer Stroke Unit nachhaltig gesenkt werden. Daher gehören Stroke Units mittlerweile zum Behandlungsstandard für akute Schlaganfallpatienten. Derzeit gibt es etwa 260 zertifizierte Stroke Units in Deutschland, die regelmäßig einer Qualitätsüberwachung unterzogen werden und bereits 75 % aller jährlich auftretenden Schlaganfälle versorgen. Die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft wirbt für einen weiteren Ausbau dieses Konzepts, um das Ziel der Vollversorgung auf Stroke Units künftig flächendeckend zu realisieren.

### Akutbehandlung des Schlaganfalles

Seit 15 Jahren wird in Deutschland die sogenannte Thrombolyse-Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall eingesetzt. Hierbei wird ein hochwirksames Medikament (Alteplase) über die Vene verabreicht, das Blutgerinnsel in der Gehirnschlagader auflösen kann. Die Lysetherapie muss innerhalb von 4,5 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls eingeleitet werden. Bei besonders schweren Schlaganfällen mit sehr großen Blutgerinnseln ist die Lysetherapie allein meist nicht ausreichend. In diesen Fällen wird in großen Zentren zusätzlich versucht, das verschlossene Blutgefäß im Gehirn durch einen speziellen Kathetereingriff zu eröffnen (= Mechanische Thrombusentfernung). Allerdings handelt es sich hierbei noch nicht um ein Standardverfahren, wissenschaftliche Studien dazu laufen noch.

### Folgende Maßnahmen sind entscheidend für eine erfolgreiche Lyse-Therapie:

- Rasches Erkennen des Schlaganfalles
- Sofortiges Absetzen des Notrufes (112), um die Rettungskette zu aktivieren
- Rasche Zuweisung auf eine Stroke Unit mit telefonischer Vorankündigung
- Unverzögliche Diagnosesicherung im Krankenhaus inkl. zerebraler Bildgebung



Die Aufklärungskampagne „Herzessache Schlaganfall“ blickt nach dem erfolgreichen Verlauf der letzten Jahre auch 2014 auf eine hervorragende Bilanz zurück: Über 20.000 Besucher in 50 Städten informierten sich im signalroten Schlaganfall-Infobus. Die von Boehringer Ingelheim initiierte und in Kooperation mit der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe sowie der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft umgesetzte bundesweite Kampagne war ein voller Erfolg. Das Ziel der Kampagne ist es, möglichst viele Menschen über die Risiken, Anzeichen und Folgen eines Schlaganfalls sowie das richtige Handeln im Notfall aufzuklären.

„Die positive Resonanz unserer Partner und das Interesse am Beratungsangebot vor Ort bestätigen aktuelle Untersuchungen die zeigen, dass ein großer Handlungsbedarf zum Thema Schlaganfallprävention herrscht“, so Birgit Härtle, Projektleiterin „Schlaganfall“ bei Boehringer Ingelheim. „Aus diesem Grund werden wir auch dieses Jahr wieder in enger Zusammenarbeit mit starken und authentischen Partnern aus Medizin, Politik und öffentlichen Stiftungen einen aktiven Beitrag zur Aufklärung gegen den Schlaganfall leisten. Die nächste mobile Aufklärungstour beginnt im April 2015.“

## Informationen

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

■ Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe  
Carl-Miele-Straße 210  
www.schlaganfall-hilfe.de

■ Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V.  
Mendelstraße 11  
48149 Münster  
Tel.: 0251 980 1340  
Fax: 0251 980 1349  
info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de  
www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de

Das Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET e.V.) ist ein interdisziplinäres Forschungsnetz, in dem Wissenschaftler und Ärzte aus Kliniken und Praxen deutschlandweit zusammenarbeiten. Ziel des Netzwerks ist es, die Behandlung und Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland und Europa durch koordinierte Forschung zu verbessern. Dazu führt das Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. wissenschaftsinitiierte klinische Studien (investigator initiated trials = IIT) und Register auf nationaler und internationaler Ebene durch.

■ Patientenbroschüre  
www.vorhofflimmern.de



– Möglichst schneller Beginn der Lysetherapie im Krankenhaus.

Durch gezielte Öffentlichkeitsarbeit, Schulungsmaßnahmen des Rettungspersonals und Ausbau zertifizierter Stroke Units in den letzten Jahren konnte der Anteil an Lyse-Therapien in Deutschland von initial 1 – 2 % aller Schlaganfall-Patienten auf aktuell knapp 15 % erhöht werden. Damit nimmt Deutschland im weltweiten Vergleich einen Spitzenplatz ein.

### Sekundärprävention nach Erstereignis

Nach einem Schlaganfall besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Folgeereignissen. Insofern richtet sich der Blick schon frühzeitig auf die sogenannte Sekundärprävention – also die Verhinderung eines erneuten Schlaganfalls. Dazu gehört die gezielte Diagnostik und Behandlung von unmittelbaren Schlaganfall-Ursachen und Risikofaktoren. Dafür muss ein festes und langfristiges Bündnis zwischen Arzt und Betroffenen bzw. seinem Angehörigen geschaffen werden. Kernelement der Sekundärprävention ist nämlich die Lebensstil-Modifikation: Einhaltung von Nikotinabstinenz, gesunde Ernährung, regelmäßige körperliche Betätigung, möglichst sportliche Aktivität – was ein mitunter sehr mühsamer Prozess ist. Die Intensität der Maßnahmen wird dabei individuell angepasst. Weiterer Baustein ist die bedarfsangepasste Einnahme von Medikamenten: Blutdrucksenkung, Cholesterinsenkung, Blutzuckernormalisierung und die umgangssprachlich genannte Blutverdünnung. Die Blutverdünnung (= Antikoagulation bzw. Blutgerinnungshemmung) stellt dabei einen Kompromiss dar zwischen einem möglichst sicheren Schutz vor Gerinnselbildung auf der einen Seite und einem vertretbaren Risiko von Blutungskomplikationen auf der anderen.

Entscheidend für den Erfolg der Sekundärprävention ist deren Nachhaltigkeit: So müssen gesundheitsschädliche Lebensstilfaktoren dauerhaft beseitigt bzw. umgestellt werden und die notwendigen Medikamente regelmäßig eingenommen werden. Seit einigen Jahren wird sehr viel über Maßnahmen diskutiert, um die Therapietreue (= Adhärenz) zu verbessern. In verschiedenen Regionen Deutschlands laufen derzeit Projekte, in denen sogenannte Schlaganfall-Lotsen Betroffene und deren Angehörige u.a. bei der Nachsorge und Sekundärprävention unterstützen. Es besteht noch deutliche Verbesserungsmöglichkeit in der Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen medizinischen Sektoren (Akutkrankenhaus, Rehabilitationsklinik, Hausarztpraxis).

### Sekundärprävention bei Vorhofflimmern

Nach einer Herzembolie – insbesondere bei Nachweis von VHF – ist zumeist eine Blutgerinnungshemmung durch die sogenannte Antikoagulation erforderlich. Durch die stark verlangsamte Blutzirkulation im Herzen bei VHF ist die Neigung zur Gerinnselbildung so groß, dass bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko einer Gerinnselbildung besteht. Bis vor kurzem standen in Deutschland hierfür nur sogenannte Vitamin K-Antagonisten (VKA) zur Verfügung. Patienten mit VKA müssen sich regelmäßigen Kontrollen der Blutgerinnung (INR-Wert) unterziehen und die Medikamentendosis anpassen. Eine zu schwache Therapie stellt keinen ausreichenden Schutz vor einer Gerinnselbildung dar, eine zu intensive Blutverdünnung erhöht dagegen das Risiko für Blutungskomplikationen. Aufgrund der z.T. überhöhten Furcht vor Blutungen wird die Antikoagulation – insbesondere bei älteren Patienten mit VHF – leider noch zu zögerlich eingesetzt. Etwa 30 % der Patienten mit VHF erhalten dauerhaft ASS (= Acetylsalicylsäure), was meist keinen optimalen Schlaganfallschutz darstellt.

**Merke:**  
Die typischen Symptome eines Schlaganfalls sind plötzliche, meist schmerzlose Lähmungserscheinungen, Sprach- bzw. Sehstörungen oder Taubheitsgefühle. Dieses Merkblatt soll Ihnen helfen, bei sich selbst oder bei Ihren Angehörigen Zeichen eines Schlaganfalls zu erkennen.

**Der Schlaganfall ist wie der Herzinfarkt ein absoluter Notfall!**

**Ein Symptom erkannt? Sofort 112 wählen!**

Führen Sie einen Finger vor den Augen des Betroffenen hin und her.

Person kann den Finger klar erkennen und der Bewegung folgen.

Person sieht Doppelbilder bzw. erkennt nur auf einer Gesichtshälfte die Fingerbewegung.

Bitten Sie den Betroffenen zu lächeln.

Beide Seiten des Gesichts bewegen sich gleich.

Eine Gesichtshälfte ist unbeweglich und „hängt herunter“.

Seit einigen Jahren stehen Direkte Orale Antikoagulanzen (sog. DOAKs) für die Antikoagulation bei VHF zu Verfügung, die selektiv einzelne Gerinnungsfaktoren hemmen (Direkte Thrombin/Faktor IIa-Hemmer oder Direkte Faktor Xa-Hemmer). Eine gerinnungshemmende Therapie reduziert das Risiko, dass sich aufgrund der Herzrhythmusstörung Blutgerinnsel in den Herzhöhlen bilden, die vom Herzen ins Gehirn wandern können und dort im schlimmsten Fall einen Schlaganfall auslösen. In großen Vergleichsstudien mit VKA konnte gezeigt werden, dass der Schutz vor Hirninfarkten durch DOAKs mindestens vergleichbar, das Risiko von Hirnblutungen unter DOAK-Therapie allerdings halbiert ist. Demnach ist das zwischen Nutzen und Risiko unter DOAK-Medikation günstiger. In den offiziellen Empfehlungen der Fachgesellschaften werden DOAKs daher als mindestens gleichwertige Alternative zu VKA (Neurologie) oder sogar als bevorzugte Behandlungsoption (Kardiologie) angesehen.

# Morbus Alzheimer und andere Demenzen

## Differenzial- und Labordiagnostik

### Was sind Demenzen und welche Formen der Demenz gibt es?

Üblicherweise entsteht eine Demenz durch einen krankhaften, fortlaufenden Untergang von Nervenzellen des Gehirns (Neurodegeneration). Das klinische Syndrom einer Demenz ist definiert durch das Vorliegen einer Gedächtnisstörung, zusammen mit der Störung einer weiteren kognitiven Domäne wie der Sprache, dem Rechnen oder der Visuokonstruktion. Wichtig ist der Verlauf: bei einer Demenz sind die Störungen langsam progredient und nicht nur vorübergehend. Voraussetzung für die Diagnose einer Demenz ist eine Einschränkung der Alltagsfähigkeiten. Liegt diese nicht vor, so spricht man nicht von einer Demenz sondern von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI).

Die häufigste Erkrankung, die unweigerlich zur Demenz führt, ist die Alzheimer-Erkrankung. Seltenere neurodegenerative Demenzen sind die frontotemporale Demenz, die Lewy-Body-Demenz und die Parkinson-Erkrankung mit Demenz. Daneben gibt es erworbene Demenzformen wie die vaskuläre Demenz, welche aufgrund von cerebralen Gefäßschäden entstehen.

Die Demenzformen unterscheiden sich durch ihre klinische Präsentation. Wichtigstes Symptom der Alzheimer-Erkrankung ist die fortschreitende Störung der Merkfähigkeit bzw. des episodischen (autobiographischen) Gedächtnisses. Bei der fronto-temporalen Demenz steht die Gedächtnisstörung eher im Hintergrund. Kardinalsymptome sind eine Persönlichkeitsveränderung mit Impulskontrollstörung oder Apathie sowie eine Sprachverarmung. Die Parkinson-Erkrankung ist primär durch Bewegungsstörungen wie Zittern, Steifigkeit und Unterbeweglichkeit gekennzeichnet und ist im Verlauf in ca. 30% mit einer Demenz vergesellschaftet. Diese betrifft insbesondere die Aufmerksamkeit und die sog. Exekutivfunktionen, also z.B. die Handlungsplanung. Die Lewy-Körperchen-Demenz ist der Parkinson-Demenz ähnlich, im Gegensatz zur Parkinson-Erkrankung steht die Demenz früh im Vordergrund, auch treten häufiger Halluzinationen



auf, erst später kommt es zu Parkinson-ähnlichen Bewegungsstörungen.

Häufige Differenzialdiagnose ist die Depression, welche sich nicht selten primär mit einer Gedächtnisstörung präsentiert, im Gegensatz zu den Demenzen jedoch die deutlich günstigere Prognose aufweist.

In diesem Artikel soll auf die Alzheimer-Demenz eingegangen werden, da sie die häufigste Demenzform ist und die für sie verfügbare Diagnostik am weitesten fortgeschritten ist.

### Differenzialdiagnose wichtig für Therapie

Die Unterscheidung zwischen der Alzheimer-Demenz und den anderen Demenzen oder der Depression ist deshalb wichtig, weil sich die Therapie deutlich unterscheidet.

Nur bei der Alzheimer-Erkrankung haben sich die Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin, Galantamin und Donepezil sowie der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin in der antidementiven Therapie als wirksam erwiesen. Die Wirksamkeit gilt aber erst ab dem Stadium der Demenz und nicht schon bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI).

Für die antidementive Therapie bei der Parkinson-Erkrankung steht nur Rivastigmin zur Verfügung. Bei den anderen Demenzformen existiert keine durch Studien eindeutig belegte medikamentöse antidementive Therapieoption. Allerdings kann z.B. bei der vaskulären Demenz ein Fortschreiten durch die konsequente Kontrolle der Gefäßrisikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen) verhindert werden.

Gerade in den Anfangsstadien ist die sichere klinische Unterscheidung zwischen den verschiedenen Demenzformen oder einer Depression oft nicht möglich.

Daher ist in vielen Fällen eine ausführliche Diagnostik mittels neuropsychologischer Testung, cerebraler Bildgebung und Untersuchung des Nervengewässers (Liquor) notwendig. Diese Diagnostik wird in spezialisierten Einrichtungen wie Memory Kliniken und Gedächtnissprechstunden angeboten, welche üblicherweise von Neurologischen oder Psychi-



Priv.-Doz. Dr. med. J. Kukolja



**Bild 1:** Mitarbeiter der Memory Clinic Köln Jülich bei der interdisziplinären Fallkonferenz (© Uniklinik Köln)

atrischen Kliniken betrieben werden, und welche uneingeschränkten Zugang zu den erforderlichen Untersuchungsmethoden haben. Beispiel dafür ist die Memory Clinic Köln Jülich an der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uniklinik Köln (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ge-reon R. Fink). Die Memory Clinic ist eng vernetzt mit der Radiologie und der Nuklearmedizin der Uniklinik Köln, in welchen modernste Bildgebung, inklusive dem Amyloid-Imaging (siehe unten) angeboten wird. Auch besteht eine langjährige wissenschaftliche Zusammenarbeit mit dem Institut für Neurowissenschaften und Medizin des Forschungszentrums Jülich, in welchem neuartige Bildgebungsmethoden entwickelt und geprüft werden. In der Memory Clinic werden die Untersuchungsergebnisse in interdisziplinären Fallkonferenzen aus Ärzten und Neuropsychologen diskutiert und das jeweilige weitere Vorgehen beschlossen (Bild 1).

### **Anamnese und neuropsychologische Testung**

Die erste und wichtigste diagnostische Methode ist eine ausführliche Anamneseerhebung, also die genaue Befragung zu den Beschwerden und ihrem Verlauf. Es sollten möglichst Angehörige und Bekannte einbezogen werden, da gerade bei der Alzheimer-Demenz oft früh eine Anosognosie (fehlende Krankheitseinsicht) vorliegt. Das kann so weit gehen, dass der Patient / die Patientin jegliche Gedächtnisprobleme von sich weist, er oder sie aber im Alltag tatsächlich kaum noch zurechtkommt.

Zur genauen Einordnung der kognitiven Defizite erfolgt dann eine dezidierte neuropsychologische Testung. Diese prüft neben dem episodischen Gedächtnis u.a. auch die Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis, Rechnen, Lesen und exekutive Funktionen. Die neuropsychologische Testung wird üblicherweise an die Fragestellung angepasst. So reicht in vielen Fällen ein neuropsychologisches Screening mittels relativ kurzer Batterien wie dem Mini Mental

Status Exam, dem DemTect oder dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Insbesondere mit den letzten beiden Tests können bereits geringe Gedächtnisdefizite im Stadium des MCI erfasst werden. Ergeben sich Hinweise für kognitive Defizite, ist eine detailliertere und damit zeitaufwändigere Testung angebracht. Mit dieser wird ein kognitives Profil erstellt, welches eine Einordnung in ein dementielles Syndrom ermöglicht.

### **Strukturelle Bildgebung des Gehirns**

Sind kognitive Defizite nachweisbar, sollte eine strukturelle Bildgebung erfolgen. Hiermit wird einerseits nach typischen Atrophie-Mustern gesucht (bei der Alzheimer-Erkrankung parietal und temporal, hier insbesondere im Bereich des Hippocampus). Die kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) eignet sich aufgrund ihrer hohen Auflösung am besten dafür, bei Kontraindikationen kann eine kraniale Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Noch nicht einheitlich etabliert aber in Zukunft vielversprechend sind Computer-assistierte Methoden der (semi-)automatischen Erfassung der Atrophie des Hippocampus, da ihre Einschätzung bei rein visueller Beurteilung stark vom Betrachter und seiner Erfahrung abhängt.

Andererseits wird nach alternativen Ursachen der kognitiven Störung gesucht: am häufigsten sind vaskuläre Schädigungen, meist mikroangiopathische Veränderungen des Marklagers, welche eng mit der Ausprägung und Dauer von Gefäßrisikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie oder dem Diabetes mellitus assoziiert sind und einer Form der vaskulären Demenz führen können. Seltener sind Infarkte in gedächtnisrelevanten Regionen wie dem Hippocampus, welche dann aber typischerweise zu plötzlichen Gedächtnisstörungen führen. Auch cerebrale Raumforderungen als mögliche Ursachen einer kognitiven Störung können ausgeschlossen werden.

Oft ist die differenzialdiagnostische Einordnung trotz der o.g. Methoden schwierig. Auch eine gering ausgeprägte Atrophie kann noch der inter-individuellen Variabilität geschuldet oder aber bereits Folge neuronalen Untergangs sein.

### **Biomarker im Liquor**

Mit der Bestimmung der Biomarker im Liquor existiert heute eine hochsensitive und -spezifische Methode, mit welcher eine Alzheimer-Erkrankung mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden kann. Für die anderen Demenzformen gilt dies leider noch nicht.

Im Liquor lassen sich mehrere Peptide und Proteine nachweisen, welche mit neuronalem Untergang allgemein und der Alzheimer-Erkrankung spezifisch assoziiert sind: Amyloid-beta 1-42 (AB42), Amyloid-beta 1-40 (AB40) und Tau-Protein.

Das AB42 ist ein Spaltprodukt des Amyloid-Pre-cursor-Proteins, welches sich in der Zellmembran der Neurone befindet. AB42 ist bei der Alzheimer-

### **PRESSEINFORMATION**

Die EUROIMMUN AG (Lübeck) bietet eine umfangreiche neue Testgeneration für die Alzheimer Diagnostik an, die in Zusammenarbeit mit erfahrenen Partnern aus der Alzheimer-Forschung entwickelt wurden (ADx Neuroscience, gegründet 2011 von K. Dewaele, P. Appermont, H. Vanderstichele und E. Vanmechelen). Die CE-zertifizierten ELISA zum qualitativen und quantitativen Nachweis der Alzheimer-Biomarker Beta-Amyloid (1-40), Beta-Amyloid (1-42) und Gesamt-Tau im Liquor zeigen keine Matrix-Wechselwirkungen. Die erzielten Ergebnisse sind präzise und sehr gut reproduzierbar. Die Aussagekraft der Liquor-Untersuchungen in der Alzheimer-Diagnostik, vorrangig basierend auf der Bestimmung der Gesamt-Tau- und Beta-Amyloid (1-42)-Konzentrationen, wird durch die zusätzliche Berechnung des Beta-Amyloid (1-42)/Beta-Amyloid (1-40)-Verhältnisses deutlich verbessert. Durch den Einsatz des umfangreichen Testspektrums können somit zusätzliche wertvolle und verlässliche Hinweise für die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung gewonnen werden.



Demenz im Gehirn pathologisch angereichert und bildet die für die Erkrankung typischen und unter dem Mikroskop sichtbaren neuritischen Plaques. Die AB42-Peptide sind am neuronalen Untergang bei der Alzheimer-Demenz beteiligt. Wahrscheinlich in der Folge davon aggregiert das intrazelluläre Tau-Protein zu Fibrillen und wirkt selbst zelltoxisch. Die Veränderungen breiten sich über Jahre bis Jahrzehnte von tief liegenden Regionen des Schläfenlappens über das gesamte Gehirn aus und gehen mit einem Untergang der Nervenzellen einher.

Bei der Alzheimer-Erkrankung sind der Abbau und die Beseitigung von AB42 aus dem Gehirn gestört. Während es sich dort anreichert und zu Plaques aggregiert, ist die Konzentration von AB42 im Liquor erniedrigt. Die Konzentration eines weiteren Spaltproduktes des Amyloid-Precursor-Proteins, des AB40, hingegen ist nicht verändert.

Tau-Protein wird bei Schädigung der Axone der Nervenzellen freigesetzt und zeigt im Liquor eine erhöhte Konzentration. Darüber hinaus findet bei der Alzheimer-Erkrankung vermehrt eine pathologische Phosphorylierung des Tau-Proteins statt, so dass bei der Alzheimer-Erkrankung im Liquor auch Phospho-Tau erhöht nachweisbar ist.

Typische Konstellation bei der Alzheimer-Demenz ist daher: erniedrigtes AB42, unverändertes AB40 und erhöhte Konzentrationen von Gesamt-Tau und Phospho-Tau.

Die Bestimmung von Tau-Protein im Liquor alleine ist nicht spezifisch für die Alzheimer-Erkrankung, da dessen Konzentration auch bei anderen Erkrankungen wie einem Schlaganfall oder einer Gehirnentzündung erhöht sein kann.

Zwar lässt sich allein mit der Bestimmung von AB42 alleine im Liquor eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Alzheimer-Erkrankung (ca. 88%) bei der Unterscheidung von gesunden Menschen erreichen. Allerdings besteht eine deutliche Variabilität zwischen Analysemethoden, so dass sich Biomarker-Quotienten bewährt haben.

### Erhöhte Sensitivität und Spezifität durch Quotienten der Liquorbiomarker

Die höchste Sensitivität und Spezifität für die Alzheimer-Demenz (AD) (je nach Studie bis zu 95% bzw. 100%) lässt sich erzielen, wenn man den Quotienten zwischen den einzelnen Parametern bildet. Bei der Wahl des Quotienten ist die Fragestellung von Bedeutung:

- Gesamt-Tau-Protein/AB42  
Abgrenzung von AD von gesunden Kontrollpersonen
- Phospho-Tau-Protein/AB42:  
Abgrenzung von AD von gesunden Kontrollpersonen  
Abgrenzung von AD von anderen Demenzen
- AB42/AB40  
Abgrenzung von AD von gesunden Kontrollpersonen  
Abgrenzung der AD von der Vaskulären Demenz

### Amyloid-PET

Eine moderne und weniger invasive Alternative zur Bestimmung der Demenzmarker im Liquor ist die Amyloid-Bildgebung. In diesem nuklearmedizinischen Verfahren wird eine radioaktiv markierte Substanz (der sog. Tracer) über die Vene verabreicht. Der Tracer bindet an Amyloid-Plaques im Gehirn, seine Verteilung kann mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) quantifiziert werden. Bei der Alzheimer-Erkrankung ist eine deutlich stärkere Anreicherung des Tracers nachweisbar als bei gesunden Personen (siehe Bild 2).

Diese Methode bietet neben dem Nachweis der Amyloid-Pathologie auch das Potential zu ihrer Verlaufsbeurteilung bei Therapien. Dies wird in klinischen Studien zu neuen Medikamenten genutzt, welche in die Amyloid-Pathologie eingreifen.

Beide Verfahren, die Bestimmung der Biomarker im Liquor und die Amyloid-Bildgebung sind durch pathologische Studien an Hirnschnitten verstorbener Patienten validiert und können somit zuverlässig das Vorhandensein einer Alzheimer-Pathologie nachweisen.

### Alzheimer-Diagnose in Frühstadien

Die diagnostischen Methoden sind so sensitiv, dass Alzheimer-typische Veränderungen bereits in Anfangsstadien der Erkrankung noch vor Beginn einer Demenz nachgewiesen werden können.

Heute ist man der Auffassung, dass die Alzheimer-Erkrankung bereits Jahre, vielleicht sogar Jahrzehnte vor dem eigentlichen Einsetzen einer Demenz und zur Neueinteilung der Alzheimer-Stadien geführt:

- Präsymptomatisches Stadium (Alzheimer-Pathologie ohne kognitive Defizite)
- Prodromales Stadium (Alzheimer-Pathologie und leichte kognitive Beeinträchtigung, keine Demenz)
- Alzheimer-Erkrankung mit Demenz

### Zusammenfassung und Ausblick

Durch die Kombination aus Anamnese, neuropsychologischem Profil, cerebraler Bildgebung und Biomarkern im Liquor lässt sich mit hoher Sicherheit die Alzheimer-Erkrankung schon in frühen Stadien diagnostizieren und von anderen Demenzformen unterscheiden.

In Zukunft wird die Bedeutung der Demenz-Biomarker zur Frühdiagnose der Alzheimer-Erkrankung (im Prodromalstadium und vielleicht im präsymptomatischen Stadium) voraussichtlich weiter zunehmen. Erst die Frühdiagnose ermöglicht klinische Studien mit dem Ziel, die Alzheimer-Erkrankung noch in Stadien vor der Demenz so zu behandeln, dass der Krankheitsverlauf gebremst oder zumindest günstig beeinflusst wird.

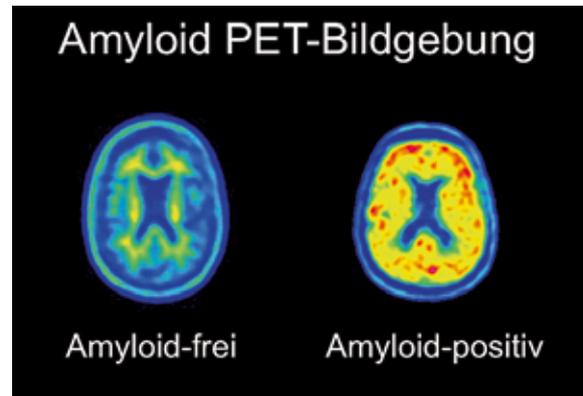


Bild 2: Beispiele typischer Befunde von Amyloid-PET-Untersuchungen des Gehirns (links: gesunde Person, rechts: Alzheimer-Patient). Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. A. Drzezga, Nuklearmedizin, Uniklinik Köln

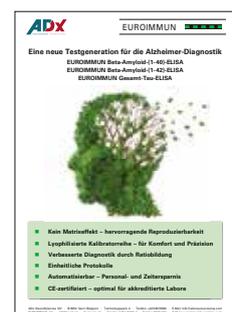
### Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. J. Kukulja Oberarzt

Leiter der Memory Clinic Köln Jülich Klinik und Poliklinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. G. R. Fink) Kerpener Str. 62, 50924 Köln Tel. 0221 4478 98873  
www.koelnerneurologie.de  
http://neurologie-psychiatrie.uk-koeln.de/neurologie/patienten/memory-clinic-koeln-juelich

■ EUROIMMUN AG  
23560 Luebeck (Germany)

Seekamp 31  
Phone + 49 451 58550  
Fax 5855591  
E-mail: euroimmun@euroimmun.de  
www.euroimmun.de



# Die Bedeutung der Adhärenz nach Organtransplantation



In Deutschland warten derzeit über 11000 Patienten auf ein neues Organ und damit auf die Chance für ein neues Leben. Ganz besonders wichtig ist gerade bei Empfängern eines Organimplantats, eine grundsätzliche Therapietreue und die konsequente Einhaltung der angeordneten Medikation. Bei Nichteinhaltung kann es zu akuten Abstoßungen, einem Verlust des transplantierten Organs oder zum Tode des Patienten kommen.

## Definition von Adhärenz

Der Erfolg einer Behandlung hängt nicht nur von der korrekten Wahl der Therapie ab, sondern entscheidend ist dabei auch die Therapietreue (Compliance), also das Ausmaß, zu welchem ein Patient eine empfohlene Behandlung, z.B. Medikamente, Diät oder Lebensstilführung, befolgt. Der Begriff „Compliance“ ist überholt, da in der modernen Medizin nicht mehr die hierarchische Beziehung zwischen dominierendem Arzt und untergebenem Patienten stattfindet, sondern das Konzept des selbstständigen (autonomen) Patienten verfolgt wird. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization [WHO]) hat daher den Begriff der therapeutischen Allianz (Adhärenz) definiert als den Grad der Übereinstimmung zwischen dem Verhalten einer Person (Einnahme von Medikamenten, Einhalten von Diät, Änderung im Lebensstil) und medizinischen Empfehlungen [1]. Somit beschreibt Adhärenz die Einhaltung der gemeinsam von Patient und Arzt gesetzten Therapieziele im Sinne einer aktiven Kooperation.

## Folgen und Formen der Nicht-Adhärenz

Gilt allgemein eine Adhärenz als gut, wenn 80% der verordneten Medikamente eingenommen werden, dann muss nach Organtransplantation eine Adhärenz nahezu 100% sein.

Denn eine zuverlässige Einnahme der Medikamente, die das Abwehrsystem unterdrücken und damit das Organ schützen (Immunsuppressiva), ist eine unerlässliche Voraussetzung für eine gute Transplantatfunktion und damit das Langzeitüberleben. Einnahmefehler bei der Immunsuppression

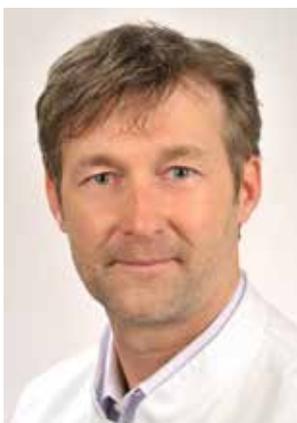
sind ein Hauptfaktor für späte Abstoßungen und ein verkürztes Überleben nach einer Organtransplantation [2,3,4].

Neben zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem wird eine mangelhafte Therapieadhärenz für etwa ein Viertel der späten Todesfälle sechs Monate nach Organtransplantation verantwortlich gemacht. Zudem besteht ein ethisches Problem, dass jedes Organ, das infolge Nicht-Adhärenz verloren geht, einem anderen Patienten gegeben werden könnte, der damit verantwortungsbewusst umgegangen wäre, aber stattdessen auf der Warteliste verstorben ist.

Man würde daher erwarten, dass entsprechend aufgeklärte Transplantatempfänger eine hochmotivierte Patientengruppe darstellen, die sich durch besonders hohe Adhärenz bei der Immunsuppression auszeichnen. Das Gegenteil ist jedoch der Fall, selbst wenn ein Organverlust – auch für den Patienten gut verständlich – mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tod führt – wie bei Herz- oder Lebertransplantation.

In der Literatur liegt die Angabe für eine Nicht-Adhärenz der Patienten bei allen Arten der Organtransplantation zwischen 15 bis weit über 50%, wobei die Gründe für eine Nicht-Adhärenz sehr vielfältig sein können (s. Abbildung 1) und oft mehrere Gründe zusammen kommen [5]. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich die verschiedenen Aspekte von Nicht-Adhärenz (Diät, Lebensführung, Medikamente etc.) in ihrer Häufigkeit unterscheiden.

Oft neigen Patienten dazu aufgrund der gerade in der Anfangsphase nach Transplantation wichtige Medikamente nicht einzunehmen (z.B. Medikamente gegen Bluthochdruck [6]).



PD Dr. med. Markus J. Barten

In einer Studie an 101 herztransplantierten Patienten hielten 37% ihr Bewegungsprogramm nicht ein, 34% überwachten ihren Blutdruck unregelmäßig, 20% waren ungenau in der Einnahme der Immunsuppressiva, 19% rauchten wieder, 18% hielten die angeordnete Diät nicht ein, 15% ließen ihre Blutwerte nicht zuverlässig bestimmen, 9% erschienen nur unregelmäßig zu den klinischen Untersuchungen und 6% betrieben wieder Alkoholmissbrauch [7].

Eine Studie an pädiatrischen Patienten zeigte als Nicht-Adhärenz, dass 12,9 der Fälle auf 100 Personenjahre nur unregelmäßig Labortests und klinische Untersuchungen durchführen ließen; bei 6 Fällen auf 100 Personenjahre war eine ungenaue Einnahme der Immunsuppressiva zu konstatieren [8]. Die Nicht-Adhärenz bezüglich anderer Kriterien wie Einhalten von Diät, körperliche Bewegung und Kontrolle von Suchtfaktoren bewegte sich zwischen 0,6 und 8 Fällen pro 100 Personenjahre.

Als einziger Unterschied hinsichtlich der Kriterien für eine Adhärenz zwischen den verschiedenen transplantierten Organen wiesen Patienten nach Herztransplantation eine bessere Adhärenz beim Einhalten der Labor und Untersuchungstermine auf.

### Risikogruppen

Bei den Patienten haben drei Altersgruppen eine besonders hohe Nicht-Adhärenz. Zum einen Kinder wegen des Nichtverstehens der Medikation und der daraus folgenden Abhängigkeit von der elterlichen Aufsicht. Zum anderen im Langzeitverlauf ältere Patienten, bei denen eine altersbedingte verschlechterte Hirndurchblutung eine Zunahme der Vergesslichkeit in der Medikamenteneinnahme fördert. Von allen transplantierten Patienten haben aber Jugendliche die höchste Nicht-Adhärenz [9], da sie zu den allgemeinen Problemen der Pubertät mit dem Erwachsenwerden, der Akzeptanz der veränderten Körperlichkeit auch die notwendige Disziplin aufbringen müssen, die eine Transplantation erfordert. Erschwerend für die Wiederaufnahme eines normalen Alltags nach Transplantation ist bei diesen Patienten oft die mangelnde Schul- oder Berufsausbildung durch die oft jahrelange Erkrankung. Des Weiteren können kosmetische Nebenwirkungen der Immunsuppressiva, z.B. Mondgesicht, Akne, vermehrter Haarwuchs oder Tremor, die Akzeptanz bei gleichaltrigen Nichttransplantierten erschweren.

Ist im ersten Jahr nach Transplantation trotz aller Schwierigkeiten allgemein die Adhärenz noch gut, so nimmt die Nicht-Adhärenz mit Abstand vom Transplantationszeitpunkt zu [10]. Dabei ist die Verlängerung der Einnahmeintervalle zwischen den einzelnen Dosen die häufigste Abweichung vom verschriebenen Medikamentenplan [11].

Eine besondere Form der Nicht-Einnahme der Immunsuppressiva wird als „drug holidays“ beschrieben, d.h. der Patient stoppt für 24 Stunden oder länger die Medikamenteneinnahme. Oft wird



anschließend die ausgefallene Medikamentendosis zusätzlich eingenommen, was zu einer gefährlichen Überdosierung führen kann. Eine subtilere Form der Nicht-Adhärenz ist die sog. Weißkittel ("white-coat") - Adhärenz. Dazu gehören Patienten, welche chronisch nicht-adhären sind und es sich zum Prinzip machen, ihre Medikamente kurz vor dem nächsten Arztbesuch einzunehmen [11,12].

Generell wäre es wichtig Nicht-Adhärenz zu erkennen, bevor es zu messbaren klinischen Ereignissen wie der akuten Abstoßung oder Transplantatverlust kommt, um präventiv handeln zu können [12].

### Diagnose der Adhärenz

Allgemein ist es schwierig festzustellen, wann ein Patient als nicht-adhären eingestuft werden sollte und wie viel Adhärenz ausreichend ist. Abgesehen von den erwähnten Lebensaltern mit erhöhtem Risiko ist es praktisch unmöglich Nicht-Adhärenz bereits zum Zeitpunkt der Evaluation zur Organtransplantation zuverlässig vorherzusagen.

Aus diesem Grund erhält in Hamburg jeder Patient ein psychologisches Gutachten, ob er für eine Herz- oder Lungentransplantation geeignet ist. Besonders wird darauf geachtet, ob bei dem Patienten vor der Transplantation eine Nicht-Adhärenz vorlag, z.B. beim Einhalten von Arztbesuchen, eigenmächtiges Ändern der Medikation, fehlende Kooperation beim Einhalten von Diäten oder Vermeiden von Suchstoffen (z.B. Alkohol, Nikotin, Cannabis). Erfahrungsgemäß ändern Patienten in der Regel ihr Verhalten im späteren Verlauf nach Transplantation nicht [13].

Bei der Beurteilung der Adhärenz gilt es zu bedenken, dass nach einer Trans-



plantation der Patient den Alltag neu ordnen muss. So haben oft Patienten nach Nierentransplantation eine mangelhafte Adhärenz, weil durch den Wegfall der vor Transplantation notwendigen dreimal wöchentlichen Dialyse das Leben nicht mehr strukturiert ist [14].

Noch schwieriger als bei der Erstbeurteilung ist das Einschätzen der Adhärenz, wenn es durch Nicht-Adhärenz zum Verlust des Transplantates und zur Notwendigkeit einer Re-Transplantation kommt. Natürlich kann Adhärenz auch erlernt werden wie eine Studie an Nierentransplantierten zeigte [15]. Fast 90% der initial nicht-adhärennten Nierentransplantierten zeigten nach erneuter ausgiebiger Schulung eine sehr gute Adhärenz nach der Re-Transplantation.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Adhärenz hat die Arzt-Patienten-Beziehung [5]. Auf keinen Fall sollte das „Radar-Prinzip“ der Behandlung durchgeführt werden, indem der Patient erscheint, behandelt wird und sofort wieder vom „Radarschirm“ verschwindet.

In Hamburg legen wir sehr viel Wert auf eine sorgfältige und dauerhafte Patientenschulung zur Vermittlung von medizinischem und krankheitsspezifischem Wissen. So können Ängste und Vorbehalte genommen werden oder erst gar nicht entstehen. Der Patient sollte während des Arztgesprächs immer genügend Freiräume bekommen, um Nebenwirkungen von Medikamenten oder Krankheits-symptome zu schildern. Auch Motivation und Lob sind wichtig für eine gute Adhärenz. Unsere Erfahrung zeigt, dass es sehr hilfreich ist den Lebenspartner, Familienangehörige oder Freunde in die Betreuung zu integrieren. Durch eine positive Arzt-Patienten-Beziehung wird die subjektiv wahrgenommene Lebensqualität des Patienten erhöht, die Therapiekosten verringert und das Überleben nach Transplantation verlängert.

Bewährt hat sich das Berufsbild eines Transplantationskoordinators, das in Hamburg vor über 5 Jahren erstmals in Deutschland für Herz- und Lungentransplantierte erfolgreich eingeführt wurde. Neben der Vermittlung von medizinischem Wissen über die Transplantation (z.B. über die immunsuppressive Medikation) ist der Transplantationskoordinator der erste Ansprechpartner für die Patienten und die Angehörigen. Gerade für transplantierte Jugendliche ist diese zusätzliche Patientenbetreuung empfehlenswert.

### **Wahl des Immunsuppressivums**

Der Langzeiterfolg nach Transplantation hängt maßgeblich von der richtigen Wahl der immunsuppressiven Therapie, bestehend aus einem Hauptimmunsuppressivum und einem unterstützenden (adjutanten) Immunsuppressivum mit oder ohne Kortisongabe, ab. Gerade das Hauptimmunsuppressivum (z.B. Tacrolimus) sollte stets in einer ausreichenden und konstanten Konzentration im Blut vorliegen, um den Langzeiterfolg nach Organtransplantation zu gewährleisten. Die Hauptimmunsuppressiva wie

Tacrolimus haben eine geringe therapeutische Breite und müssen daher regelmäßig durch Messung der Blutkonzentration überwacht werden, um so die Dosierung anhand eines definierten Zielwertes einzustellen. Schwankungen in der Blutkonzentration sollten vermieden werden, denn allein die Nichteinnahme einer Einzeldosis an Tacrolimus kann das Gleichgewicht der notwendigen optimalen Blutkonzentration von Tacrolimus beeinflussen. Meistens ist erst nach drei bis fünf weiteren Dosen das Gleichgewicht wiederhergestellt [15].

So ist es vorteilhaft, wenn nach Einnahme des Immunsuppressivums möglichst viel Wirkstoff über den Magen-Darm-Trakt in die Blutbahn gelangt. Am Beispiel von Tacrolimus wurde in Studien bewiesen [16,17], dass die zweimal tägliche Gabe (BID) von Tacrolimus zu einer signifikant geringeren Blutkonzentration und damit zu größeren Schwankungen führt als die prolongierte Form von Tacrolimus (Advagraf), das wegen seiner speziellen Galenik nur einmal täglich eingenommen werden muss. Verantwortlich dafür ist wahrscheinlich, dass die Absorption des prolongierten Tacrolimus (Advagraf) im gesamten Darm erfolgt und von Tacrolimus BID nur im oberen Magen-Darm-Trakt.

Zudem ist bekannt, dass die Adhärenz in Bezug auf die Einnahme der Immunsuppressiva umso besser ist, je einfacher das Schema der Einnahme [19], denn es besteht eine Korrelation zwischen der Dosierungsfrequenz und der Adhärenz der Immunsuppressiva [20]. So zeigte sich in einer Studie an Nierentransplantierten, dass Patienten mit einer höheren Dosis eines Immunsuppressivums eine geringere Adhärenz aufzeigten als vergleichsweise Patienten mit einer niedrigen Dosierung [21].

Daher profitieren gerade nicht-adhärennte Patienten und Patienten mit Verdacht auf Nicht-Adhärenz von einer Therapie mit prolongierten Tacrolimus (Advagraf) [22].

### **Fazit**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine nahezu 100%ige Adhärenz eine Grundvoraussetzung für das Langzeitüberleben des Patienten und des transplantierten Organs bedeutet. Empfehlenswert ist die gemeinsame Behandlung des Organtransplantierten durch Transplantationsmediziner, Transplantationskoordinator und Psychologen. Zur Vermeidung einer Nicht-Adhärenz gehören verschiedene Maßnahmen wie die Feststellung des psychologischen Status vor und nach der Transplantation, ein positives Arzt-Patienten Verhältnis, die Schulung des Patienten zur Erlernung von Verantwortlichkeit für eine wirksame immunsuppressive Therapie und die richtige Wahl der immunsuppressiven Therapie mit geringen Nebenwirkungen. Gerade Hauptimmunsuppressiva wie das prolongierte Tacrolimus (Advagraf) können wegen des einfachen Dosierungsschemas (Einmalgabe) und der günstigen Adsorption unterstützend wirken, eine Nicht-Adhärenz zu vermeiden und so zu einem Langzeiterfolg nach Organtransplantation beitragen.

## Informationen

■ **PD Dr. med. Markus J. Barten**  
Universitäres Herzzentrum Hamburg,  
Klinik und Poliklinik für Herz- und  
Gefäßchirurgie, Martinistrasse 52,  
20246 Hamburg; Kontakt: Tel.: (040)  
7410 – 0 Zentrale Fax:(040) 7410-  
54931 [www.uke.de](http://www.uke.de)

■ **Stiftung FÜRS LEBEN**  
Schirmherrin Dr. Angela Merkel  
c/o Deutsche Stiftung Organtrans-  
plantation  
Deutschherrnufer 52  
60594 Frankfurt am Main  
Tel. 069.677328-9401  
[info@fuers-leben.de](mailto:info@fuers-leben.de)  
[www.fuers-leben.de](http://www.fuers-leben.de)

■ **Astellas Pharma GmbH**  
Postfach 50 01 66  
D-80971 München  
Telefon: (089) 45 44 – 01  
Telefax: (089) 45 44 – 1329  
E-Mail: [contact.transplantation@astellas.com](mailto:contact.transplantation@astellas.com)  
[www.astellas.de](http://www.astellas.de)

■ **[www.transplant-forum.de](http://www.transplant-forum.de)**  
Informationen und Expertenrat für  
Betroffene.  
Für Kinder und Jugendliche  
<http://www.kiophone.de>

# Die hepatische venookklusive Erkrankung (VOD)

Die VOD – auch als sinusoidales Obstruktionssyndrom bezeichnet – ist eine seltene Komplikation der Hochdosischemotherapie und Blutstammzelltransplantation. Sie kann sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten. Die Blutstammzelltransplantation selbst bietet bei vielen Leukämien und anderen bösartigen Blutkrankheiten die einzige Chance auf Heilung. Sie wird meist eingesetzt, wenn alternative Behandlungsmethoden bereits versagt haben oder keinen ausreichenden Behandlungserfolg erwarten lassen.

Die Bezeichnung „venookklusiv“ beschreibt den Pathomechanismus der Erkrankung. Durch Schädigung von Zellen aus der Innenwand der kleinsten Venen in der Leber kommt es zu einem Verschluss dieser Blutgefäße. Verantwortlich für die Zellschädigung der Lebervenen sind hoch dosierte Chemotherapeutika. Die Leber ist hauptverantwortlich für die Entgiftung dieser toxischen Substanzen. Allerdings sind den Entgiftungskapazitäten der Leber Grenzen gesetzt. So erfordert die Konditionierungstherapie vor der Transplantation häufig hohe Dosierungen, welche die Leber bis an die Grenzen ihrer Entgiftungsfähigkeit bringen. Wird diese überschritten, kommt es zu einer Erschöpfung der für die Entgiftung verantwortlichen Leberenzyme. Eine lokale Akkumulation der giftigen Substanzen mit der Folge einer direkten Schädigung der Endothelzellen in den kleinsten Lebervenen ist die Folge. Hieran schließt sich eine Gerinnungsaktivierung in diesen Gefäßen an. Es kann zu einem vorübergehenden oder auch dauerhaften Verschluss der Gefäße kommen. Die Gefäßverschlüsse tragen neben den Giften zur weiteren Leberschädigung bei und führen wegen eines Blutstaus in der Leber zu erhöhtem Druck in den zur Leber führenden Venen im Bauchraum. Dies macht sich zunächst in Form einer schmerzhaften Leberschwellung bemerkbar. Hinzu kommen Wasseransammlung im Bauchraum und eine Zunahme des Körpergewichtes. Schmerzhaftes Leberschwellung, Bauchwasser und Gewichtszunahme sind nicht selten zunächst die einzigen Symptome der VOD. Schreitet die VOD voran, erleidet die Leber einen weiteren Verlust ihrer Synthese- und Entgiftungsfähigkeiten. Ein vollständiges Leberversagen gehört zu den gefürchteten Komplikationen der VOD. Bei einem solch fulminanten Verlauf kommt es meist zusätzlich zu einem Versagen weiterer Organe wie der Nieren und der Lunge und zu einer Verschlechterung der Blutgerinnung. Solche schwerwiegenden Fälle von VOD weisen eine hohe Sterblichkeit auf. Eine kausale Therapie der VOD existiert zwar nicht, allerdings ist mit

Defibrotid, ein aus der Darmschleimhaut von Schweinen gewonnenes Polydeoxyribonukleotid, mittlerweile eine Substanz verfügbar, welche durch ihre entzündungshemmende, anti-thrombotische und thrombolytische Eigenschaft den Gefäßverschlüssen in der Leber entgegenwirkt. Zwar ist der vollständige Wirkmechanismus dieser Substanz bisher noch nicht aufgeklärt, ihre Wirksamkeit ist aber durch eine Reduktion der Sterblichkeit auch bei sehr schwerer GVHD belegt.

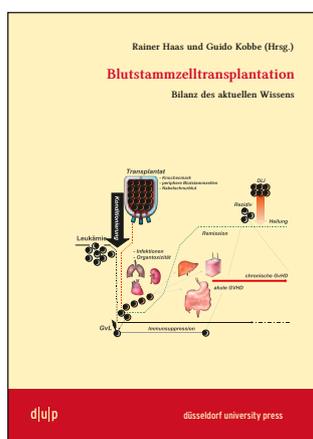
Patienten die eine VOD erleiden, müssen in spezialisierten Zentren behandelt werden, die in der Diagnostik und Therapie dieser seltenen und gefährlichen Komplikation der Blutstammzelltransplantation erfahren sind. Die Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie im Universitätsklinikum Düsseldorf führt seit 1988 Blutstammzelltransplantationen durch. Mithilfe der über die letzten drei Jahrzehnte gewonnenen Erfahrung konnte das Auftreten der VOD mittlerweile deutlich gesenkt und die Behandlungsergebnisse verbessert werden. Wesentlich beigetragen hat hierzu das Wissen um Zytostatika, die in hoher Dosis besonders häufig eine VOD auslösen. Die Einführung der dosisreduzierten Konditionierung im letzten Jahrzehnt trug deshalb auch zu einer wesentlichen Reduktion der Inzidenz der VOD bei. Während Mitte der 1990er eine VOD-Rate von 11,5 % nach Blutstammzelltransplantation registriert wurde, liegt die Rate mittlerweile bei Einsatz endothelschonender Konditionierungsverfahren bei 2,1 %.



Dr. med. Mustafa Kondakci



Prof. Dr. med. Guido Kobbe



Informationen zur VOD und zu anderen Aspekten der Blutstammzelltransplantation

## Informationen

### ■ Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie  
Dr. med. Mustafa Kondakci  
Prof. Dr. med. Guido Kobbe  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
Direktor der Klinik:  
Prof. Dr. med. Rainer Haas  
Tel.: 0211-811- 0 Zentrale  
[www.uniklinik-duesseldorf.de/haematologie](http://www.uniklinik-duesseldorf.de/haematologie)

### ■ Leukämie Lymphom Liga e.V.

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Gebäude 11.62  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
Telefon: 0211 / 811 95 30

NEU  
von Bayer

# DOPPELT SO SCHNELL?!\*



Kopf-  
schmerzen



Zahn-  
schmerzen



Muskel-  
schmerzen

\*Die MicroAktiv-Technologie führt zu einer doppelt so schnellen deutlich spürbaren Schmerzlinderung im Vergleich zur klassischen ASPIRIN® Tablette.

ASPIRIN® 500 mg überzogene Tabletten, Wirkstoff: Acetylsalicylsäure. Anwendungsgebiete: Bei Fieber und/oder leichten bis mäßig starken Schmerzen wie z. B. Kopfschmerzen, Schmerzen im Rahmen eines grippalen Infekts, Zahnschmerzen sowie Muskelschmerzen. Bitte beachten Sie die Angaben für Kinder und Jugendliche. Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker. Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland. Stand 07/2014.

