

# Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin



3. Ausgabe 2016  
3,50 Euro



## Neurologische Erkrankungen

Eine differentialdiagnostische Herausforderung



### ■ Endokrinologie

| Adrenogenitales Syndrom  
| Neuroendokrine Tumoren



### ■ Onkologie

| Wirkstoffe aus dem Ozean  
| Sport als Therapiekonzept



### ■ Chirurgie

| Endoskopische Gefäßentnahme  
| Neuromodulation (SCS)

- 03 ■ **Minimierung des Wundtraumas in der Herzchirurgie durch endoskopische Gefäßentnahmen**  
Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Assmann

- 06 ■ **Hämophilie – die königliche Krankheit**  
Dr. med. Georg Goldmann  
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

- 09 ■ **Die optische Kohärenztomographie – zuverlässige Diagnostik in der Augenheilkunde**  
Prof. Dr. med. Gerd Auffarth  
Prof. Dr. med. Michael Koss  
Karolina Ceglowska

- 12 ■ **Nicht motorische Symptome bei Parkinson – die unterschätzte Seite der Erkrankung**  
Prof. Dr. med. Dirk Woitalla

- 15 ■ **Neuromodulation (SCS) bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) und therapieresistanter Angina pectoris (rap)**  
Dr. med. Thorsten Riethmann

- 17 ■ **Die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) – Sonderform bei Diabetes mellitus**  
Dr. med. Juliane Klehmet  
Prof. Dr. med. Andreas Meisel

- 20 ■ **Bewegungstherapie als ergänzendes Therapiekonzept in der Onkologie am Beispiel der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)**  
Dr. med. Paula Cramer  
PD Dr. med. Thomas Elter  
PD Dr. Freerk Baumann

- 23 ■ **Sarkome – bösartige Weichteiltumoren**  
Prof. Dr. med. Sebastian Bauer

- 26 ■ **Adrenogenitales Syndrom (AGS) – eine seltene Erkrankung der Nebennierenrinde**  
Dr. med. Ioana Monica Inta

- 29 ■ **Neuroendokrine Tumoren des Pankreas**  
Dr. med. Harald Lahner

- 32 ■ **Cerebrotendinöse Xanthomatose – Neue Hoffnung für Patienten mit einer seltenen Erkrankung**  
Chefarzt Wolfgang Köhler

- 35 ■ **Myasthenia gravis – die schwere belastungsabhängige Muskelschwäche**  
Prof. Dr. med. Andreas Meisel



## Liebe Leser,

neben fachkompetenten und informativen Beiträgen aus unterschiedlichen medizinischen Fachdisziplinen liegt der redaktionelle Schwerpunkt der aktuellen Ausgabe auf neurologischen und onkologischen Erkrankungen.

Die Publikation zum Thema „Sport als Therapiekonzept in der Onkologie“ belegt nun endlich und eindeutig anhand validierter Studien und Laborparameter den positiven Einfluss von moderater sportlicher Betätigung auf das Immunsystem, den gesamten Organismus, die Psyche und folglich den Genesungsprozess.

Das Ziel der interdisziplinären Arbeitsgruppe der Universitätsklinik Köln ist es, die Bewegungstherapie als integralen Bestandteil der onkologischen Behandlung zu etablieren.

Mit dieser präventiv und therapeutisch wirksamen Option ist es für die meisten Patienten möglich, die körpereigene Abwehr nachweislich zu stärken und dadurch die medikamentöse oder strahlentherapeutische Behandlung zu unterstützen. Individuell und im Rahmen der jeweiligen Möglichkeiten werden in Abstimmung mit dem Erkrankten gezielte Übungseinheiten erarbeitet.

Die medizinische Betreuung der meist Schwerkranken ist dabei unerlässlich, denn ein Zuviel an Bewegung kann sich als kontraindiziert erweisen. Eine moderate, ärztlich kontrollierte sportliche Betätigung stärkt das Immunsystem. Die Nebennierenrinde schüttet vermehrt Adrenalin aus, was wiederum die T- und B-Lymphozyten aktiviert. Des Weiteren wird die Sauerstoffaufnahme verbessert – ein zusätzlicher Nutzen für das Herzkreislauf-, Muskel- und Gelenksystem ist zu konstatieren und auch die psychische Verfassung der sportlichen Patienten stabilisiert sich zunehmend. Bewegung als Therapiekonzept erscheint nicht nur bei Krebserkrankungen sinnvoll zu sein, auch vielen anderen (Zivilisations-) Krankheiten kann vorgebeugt und begegnet werden.

B. Reckendorf  
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben  
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten  
qualitätsgeprüfte Standards ein.  
Durch die Kombination von neuester Technik  
und ökologischen Materialien sowie dem  
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate  
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-  
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.  
[www.bonifatius.de](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. A. Assmann, Prof. Dr. med. G. Auffarth,  
Prof. Dr. med. S. Bauer, PD Dr. F. Baumann,  
Prof. Dr. med. M. Bettendorf, K. Ceglowska,  
Dr. med. P. Cramer, PD Dr. med. Th. Elter,  
Dr. med. G. Goldmann, Dr. med. I. Inta,  
Dr. med. J. Klehmet, Wolfgang Köhler,  
Prof. Dr. med. M. Koss, Dr. med. H. Lahner,  
Prof. Dr. med. A. Meisel, Dr. med. Th. Riethmann,  
Prof. Dr. med. D. Woitalla

## 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 Drösler

## Webdesign

Heiko Garzoch

## Webmaster|Internetservice

Heiko Garzoch, [h.garzoch@forum-sanitas.com](mailto:h.garzoch@forum-sanitas.com)

## Bezug|Verteilung

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

## Copyright

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

## Titelbild

St. Josef-Krankenhaus Essen  
Titel kl. Foto links: Universitätsklinikum Heidelberg



# Minimierung des Wundtraumas in der Herzchirurgie durch endoskopische Gefäßentnahmen

Die koronare Herzerkrankung, die zur Verkalkung bis hin zum Verschluss der den Herzmuskel versorgenden Herzkranzgefäße führt, ist die Haupttodesursache in industrialisierten Ländern. Fortgeschrittene Stadien dieser Erkrankung können oft nur durch eine Herzoperation, eine sogenannte „aortokoronare Bypassoperation“, behandelt werden, welche den häufigsten operativen Eingriff in der Herzchirurgie darstellt. Um im Rahmen einer solchen Operation Umgehungswege für den Blutfluss auf die Herzkranzgefäße (um die verkalkten Stellen herum) schaffen zu können, werden körpereigene Gefäße benötigt. Neben den beiden Brustwandarterien (Aa.thoracicae internae) werden hierfür regelmäßig oberflächliche Beinvenen (primär die Vv.saphenae magnae) oder Armarterien (Aa.radiales) verwendet. Für die Entnahme der Beinvenen und Armarterien ist jeweils ein zusätzlicher Schnitt notwendig, der bei der konventionellen Entnahmetechnik (OVH = open vessel harvesting) über die gesamte Länge des Gefäßes – und je nach Anatomie – sehr tief reicht, während eine endoskopische Präparation (EVH = endoscopic vessel harvesting) durch einen einzelnen kleinen Schnitt möglich ist.

## 1 Konventionelle Techniken der Gefäßentnahme

OVH erfordert Schnitte entlang des gesamten Verlaufs der Gefäße, sodass je nach benötigter Gefäßlänge sehr große Wundflächen entstehen können, zumal die Gefäße insbesondere im Bereich der Oberschenkel häufig tief im Gewebe liegen und somit sehr tief geschnitten werden muss. Dadurch werden nicht nur teils erhebliche Schmerzen und eine verzögerte Mobilisation nach der Operation verursacht, sondern auch ein erhebliches Risiko für Wundheilungsstörungen und Infektionen. Das Infektionsrisiko wird weiterhin dadurch verstärkt, dass viele Patienten, die zu einer aortokoronaren Bypassoperation kommen, weitere Risikofaktoren für Wundinfektionen, wie z.B. hohes Alter, Fettleibigkeit, Blutzuckerkrankheit und periphere arterielle Verschlusskrankheit, aufweisen. Somit ergeben sich je nach Patientenkollektiv Wundkomplikationsraten bis zu 25%.

Eine leichte Verbesserung der Wundsituation kann bei OVH durch die sogenannte Brückentechnik erreicht werden, bei der Schnitte entlang der Gefäße von kurzen, unversehrten Hautbrücken unterbrochen werden. Das Risiko für Wundheilungsstörungen ist hierbei jedoch ähnlich hoch wie bei der komplett offenen Technik. Das Risiko einer Gefäßschädigung ist dabei deutlich erhöht, da die Präparation unter den Hautbrücken mit schlechterer Sicht und der Notwendigkeit Zug auf das Gefäß auszuüben einhergehen kann.

## 2 Technik der endoskopischen Gefäßentnahme

Für EVH stehen Instrumente zur Verfügung, die die komplette Präparation der Beinvenen oder Armar-

terien durch einen einzigen 2–3 cm langen Schnitt ermöglichen. Durch diesen Schnitt werden die Präparationsinstrumente [Abbildung 1A] inklusive einer endoskopischen Kamera in das Bein [Abbildung 1B] bzw. den Arm eingeführt. Im ersten Schritt wird ein dünner Kanal um das Gefäß herum geschaffen, damit im zweiten Schritt alle Zu- bzw. Abgänge verschlossen und abgetrennt werden können [Abbildung 2]. Am Ende der Prozedur wird das Gefäß unbeschädigt aus dem Kanal herausgezogen und abgetrennt.

## 3 Vorteile und Herausforderungen bei der endoskopischen Gefäßentnahme

Systeme zur endoskopischen Gefäßentnahme wurden vor ca. 20 Jahren in der Herzchirurgie einge-



Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Assmann

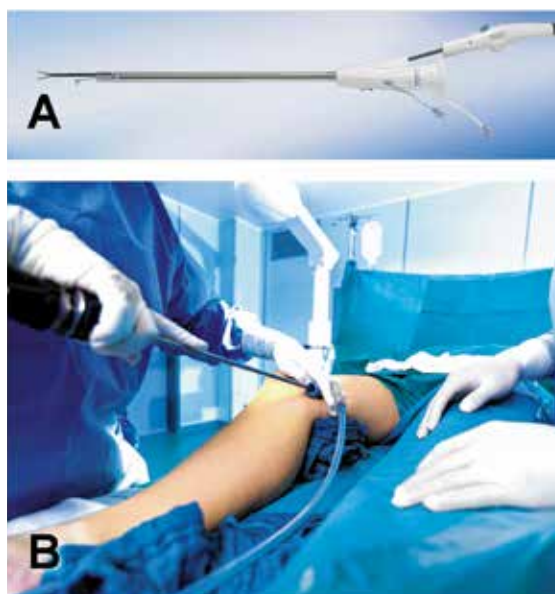


Abbildung 1: (A) Endoskopisches Gefäßentnahmesystem VASOVIEW HEMOPRO II der Firma MAQUET. (B) Einführung einer endoskopischen Optik in den rechten Oberschenkel zur Präparation eines Kanals um die Beinvene herum. (freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch MAQUET Cardiovascular).

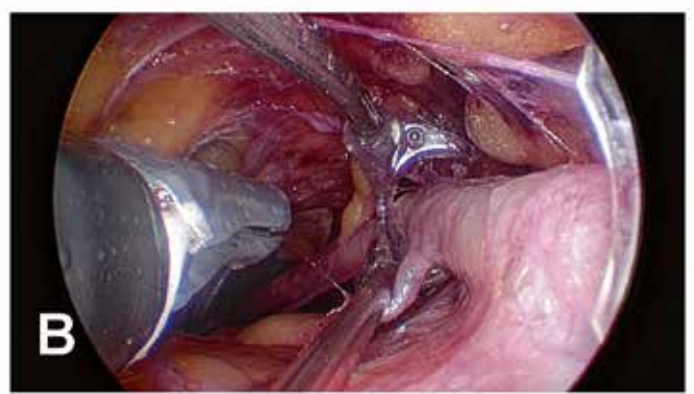
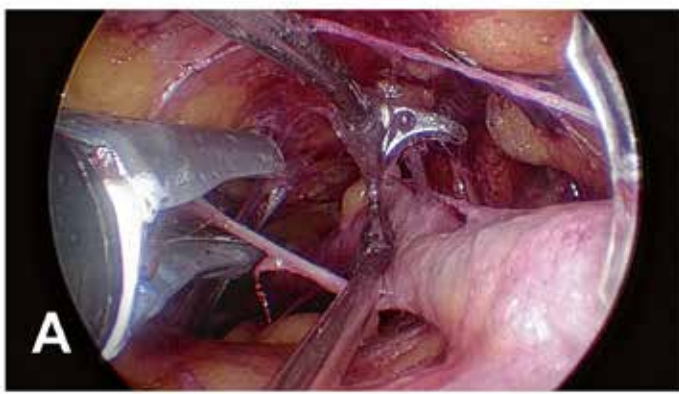


Abbildung 2: (A) Greifen eines Seitenastes einer Beinvene mit einer Strom-abgebenden Zange. (B) Durch Stromabgabe abgetrennter Seitenast.

führt. Seitdem sind weltweit mehr als 2.000.000 EVH-Prozeduren durchgeführt worden. Während in den USA mittlerweile weit über 90% aller herzchirurgischen Kliniken EVH anstelle von OVH verwenden, wird diese minimal-invasive Technik in Deutschland bislang in nicht einmal jeder vierten herzchirurgischen Klinik regelmäßig eingesetzt.

Daher scheint es notwendig zu diskutieren, welche Vor- und Nachteile die EVH-Technik mit sich bringt, ob sie für den Patienten besser ist als OVH, und warum die Verbreitung dieser innovativen Methode in Deutschland so langsam voranschreitet. Die wichtigsten Bewertungskriterien im Zusammenhang mit Gefäßentnahmen sind das lokale Wundtrauma inklusive Wundschmerzen und kosmetisches Ergebnis sowie die Qualität der entnommenen Gefäße und deren Offenheitsrate nach Implantation als aortakoronare Bypässe. Weiterhin müssen für die Verbreitung einer neuen Operationstechnik – unabhängig von ihrem medizinischen Innovationsgehalt und dem direkten Vorteil für den Patienten – leider auch ökonomische Aspekte berücksichtigt werden. All diese Aspekte werden im Folgenden anhand des aktuellen Standes der Wissenschaft beleuchtet.

### 3.1 Reduktion der Wundinfektionen und -schmerzen sowie kosmetische Optimierung

In Bezug auf Wundinfektionen, postoperative Schmerzen und kosmetisches Ergebnis belegt die internationale Studienlage eindeutige Vorteile für EVH gegenüber OVH. In einer aktuellen Meta-Analyse (Sastry et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2013) wurden die Ergebnisse aller weltweit existierenden Vergleichsstudien für EVH versus OVH an insgesamt 267.525 Patienten ausgewertet. Hierbei ergab sich ein hochsignifikant reduziertes Risiko für das Auftreten von Wundinfektionen und von postoperativen Schmerzen bei Verwendung von EVH im Ver-

gleich zu OVH. Auch für Wundkomplikationen im Allgemeinen (ohne zwingendes Vorhandensein einer Infektion) wurde eine klare Überlegenheit der EVH gezeigt. Infolge des besseren kosmetischen Ergebnisses durch einen kleinen Schnitt bei der EVH versus lange tiefe Schnitte bei der OVH ist auch die Patientenzufriedenheit nach EVH unbestreitbar höher, was durch die Studienlage bestätigt wird. Abbildung 3A präsentiert eine häufige Wundsituation bei einem Patienten nach OVH mit tiefem Schnitt entlang der gesamten Beinvene und folglich beeinträchtigter Wundheilung, während Abbildung 3B einen gut verheilenden kleinen Schnitt und die unversehrte Haut im Bereich des Venenverlaufs nach EVH zeigt.

### 3.2 Qualität der entnommenen Gefäße

In Bezug auf die Qualität und Offenheitsrate der entnommenen Gefäße nach Implantation als aortakoronare Bypässe hatten ältere Studien Zweifel an der Gleichwertigkeit von durch EVH gewonnenen Venen im Vergleich zu Gefäßen nach OVH hervorgebracht. Diese Studien weisen jedoch zahlreiche Limitationen auf, die die Bedeutung ihrer Resultate in Frage ziehen: Einerseits wurden in diesen Studien überwiegend technisch mittlerweile überholte EVH-Systeme verwendet, die nicht die Präzision und Sicherheit der aktuellen Instrumente erreichen. Dies bezieht sich sowohl auf die Sichtverhältnisse im Präparationskanal als auch auf die schonende Abtrennung der Zu- bzw. Abgänge der Gefäße. Andererseits spielt nicht nur die Technik eine Rolle, sondern auch die Erfahrung des Chirurgen. Die o.g. Studien wurden in der Etablierungszeit der EVH durchgeführt, sodass operative Schwierigkeiten und Optimierungsoptionen auch in Bezug auf die Anwendung der Systeme erst später zu einer Verbesserung der Präparationsqualität geführt haben. Weiterhin wurden in diese Studien

Abbildung 3: Kosmetisches Ergebnis nach (A) konventioneller (OVH) und nach (B) endoskopischer (EVH) Venenentnahme.



auch Operationen aus Zentren eingeschlossen, die nur sehr wenige EVH-Einsätze pro Jahr und damit nicht genug Erfahrung hatten um eine hohe Qualität der entnommenen Gefäße zu garantieren. Darüber hinaus spielt für die Offenheitsrate der Bypassse natürlich nicht nur die Entnahme eine Rolle, sondern auch in ganz erheblichem Maße die Erfahrung des Chirurgen, der das Gefäß als Bypass an den Herzkranzgefäßen annäht. Auch in Bezug auf diesen Aspekt haben besagte Studien Schwächen aufzuweisen. Schließlich entspricht das Design der Studien (kein prospektiver Ansatz, keine Randomisierung nach EVH versus OVH) nicht den Anforderungen an statistisch hochwertige Untersuchungen, die zur Generierung einer soliden Evidenzbasis in der Medizin mittlerweile gefordert werden.

Zahlreiche Studien, die speziell auf die Untersuchung der Qualität von EVH-Gefäßen im Vergleich zu OVH-Gefäßen ausgelegt sind, haben inzwischen belegt, dass die Offenheitsrate der durch EVH gewonnenen Gefäße nicht schlechter ist als die der OVH-Gefäße. Betrachtet man die weiter oben bereits zitierte aktuelle Meta-Analyse von Sastry et al., so ergibt sich für die EVH eine gleichwertige Qualität und Offenheitsrate der Gefäße im Vergleich zur OVH – obwohl in dieser Analyse sogar die negativen Daten aus den zu Beginn dieses Unterkapitels diskutierten Studien mit berücksichtigt wurden. Ebenso wurden für durch die Bypassqualität beeinflussten Komplikationen wie Herzinfarkt, letale Ereignisse, Notwendigkeit einer erneuten Herzmuskel-Revaskularisation (durch neue Bypässe oder Kathetertechnik) und Wiederauftreten von Angina pectoris-Symptomen kein Nachteil für die EVH-Gefäße gefunden.

### 3.3 Zeitbedarf und ökonomische Aspekte

Um die EVH-Technik sicher und schnell zu beherrschen, bedarf es wie auch bei der OVH und jeder anderen chirurgischen Technik einer Lernkurve, die jedoch für die EVH bei den meisten Chirurgen steil verläuft, sodass schon nach wenigen Fällen unter Aufsicht durch einen erfahrenen EVH-Präparator ein hoher Qualitätsstandard mit kurzen Präparationszeiten erreicht werden kann. In trainierten Händen dauert die endoskopische Entnahme nicht länger als eine offene.

Betrachtet man die eindeutige Überlegenheit der EVH in Bezug auf Wundheilung, Schmerzen und Kosmetik sowie die hohe Gefäßqualität nach Präparation, so stellt sich die Frage, warum EVH-Systeme in Deutschland zwar in einigen innovativ orientierten Kliniken zum Standardrepertoire gehören, nicht jedoch in allen herzchirurgischen Zentren angeboten werden. Hierbei spielen sicherlich ökonomische Aspekte keine unerhebliche Rolle, denn die medizinischen Instrumente, die für eine EVH benötigt werden, sind teurer als die für eine OVH. Die Kosten für die Beinvenenentnahme werden den Krankenhäusern derzeit nicht erstattet. Aktuelle Kosten-Nutzen-Analysen zeigen jedoch, dass die zusätzlich anfallenden Kosten für die EVH-Systeme

durch Einsparungen infolge deutlich geringerer Ausgaben für die stationäre und nachstationär-ambulante Behandlung von Wundheilungsstörungen sowie durch kürzere Krankenhausverweildauer der Patienten ausgeglichen werden.

### 3.4 Internationale Leitlinien

Die Überlegenheit der EVH gegenüber der OVH zeigt sich regelmäßig im klinischen Alltag. Die Ergebnisse früherer Studien haben schon 2005 zu der Empfehlung der International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) geführt, dass EVH als Versorgungsstandard für die Entnahme von Beinvenen während einer aortokoronaren Bypassoperation etabliert werden sollte. Die weitere Optimierung der Technik sowie der wissenschaftlichen Datenlage in den Folgejahren führte dazu, dass die Anwendung der EVH Einzug in die aktuellen gemeinsamen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), also der europäischen Gesellschaften der Kardiologen und der Herz-Thorax-Chirurgen, gehalten hat. Hier wird die EVH insbesondere im Hinblick auf die assoziierte Reduktion von Wundkomplikationen empfohlen.

### 4 Fazit für die Praxis

Die endoskopische Gefäßentnahme für herzchirurgische Operationen ist ein innovatives und sicheres Verfahren. Sie reduziert das Risiko für Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen und Wundschmerzen signifikant und optimiert das kosmetische Ergebnis. Die Qualität der entnommenen Gefäße ist hoch und gleichwertig gegenüber der Qualität nach offen-chirurgischer Gefäßpräparation. Die Kosten für EVH-Systeme werden durch Einsparungen im Bereich der Wundbehandlung sowie der Krankenhausverweildauer ausgeglichen.

Insbesondere adipöse (fettleibige) Patienten profitieren von der EVH. Einerseits ist das Ausmaß der Wundflächenverkleinerung im Vergleich zu OVH bei diesen Patienten besonders vorteilhaft; andererseits gestaltet sich die EVH hier einfacher, da das Gefäß sehr schonend aus dem weichen, umgebenden Fettgewebe herauspräpariert werden kann. Weitere Faktoren, die den Einsatz der EVH favorisieren, sind im Wesentlichen Risiken für postoperative Wundheilungsstörungen, wie z.B. hohes Alter, Blutzuckerkrankheit, chronische venöse Insuffizienz, oder periphere arterielle Verschlusskrankheit mit höhergradiger Verengung der Arm- und Beinarterien. Vor allem Patienten mit diesen Risikokonstellationen sollten ausschließlich Gefäßentnahmen durch EVH erhalten.

Aufgrund ihrer Überlegenheit gegenüber der OVH wird die EVH inzwischen in internationalen Leitlinien empfohlen. Eine weitere Verbreitung dieser innovativen Technik auch in Deutschland ist erforderlich um die Versorgung herzchirurgischer Patienten flächendeckend zu optimieren.

## Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Assmann**  
Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie  
Heinrich Heine Universität  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
+49 (0) 211 81- 0 Zentrale  
[www.uniklinik-duesseldorf.de/herzchirurgie](http://www.uniklinik-duesseldorf.de/herzchirurgie)

■ **Maquet Vertrieb und Service Deutschland GmbH**  
Kehler Str. 31  
76437 Rastatt  
Phone: +49 7222 932-0  
[www.getingegroup.com](http://www.getingegroup.com)  
Patienten-Website <http://www.meinebypassop.de>

### ■ Anwenderbroschüre





# Hämophilie – die königliche Krankheit

## Neue Therapieoptionen bei Hämophilie B

### Einleitung / Historie

Der wohl bekannteste adelige Bluterkrankte ist der Zarensohn Alexej (1904 bis 1918).

Bei diesem Hämophilie-Patienten konnte es schon durch kleine Verletzungen oder Hautabschürfungen zu schwerwiegenden, zum Teil kaum stillbaren Blutungen aus der Hautwunde kommen.

Auch leichte Traumata lösten ausgedehnte Haut- und Muskelblutungen aus.

Ein Bericht aus dem Jahr 1915 beschreibt, dass Alexej nachdem er beim Anfahren eines Zuges leicht an die Scheibe seines Eisenbahnwaggons gestoßen war, unstillbares Nasenbluten bekommen haben soll. Als es auch keinem der hinzugezogenen Ärzte gelang, die Blutung zum Stillstand zu bringen, brachte man den kleinen Zaren zu Rasputin, der die Blutung behandeln konnte. Rasputin erlangte insbesondere durch seine Fähigkeit Alexej durch Hypnose von seinen Schmerzen zu befreien einen enormen Einfluss am Zaren Hof.

Insbesondere die Zarin Alexandra brachte dem begnadeten Arzt und Heiler alle Gunst entgegen. Rasputin nutzte die Protektion des Zarenhofes und verschaffte sich eine einflussreiche Stellung, was von politischen Gegnern und Neidern kritisch verfolgt wurde.

Rasputin fiel im Dezember 1916 einem Mordkomplott zum Opfer.

Nur zwei Jahre später, am 17. Juli 1918, wurden auch Alexej, seine vier Schwestern und seine Eltern Nikolaus und Alexandra im Rahmen der russischen Revolution in Jekaterinburg hingerichtet.

Hundert Jahre später konnte mittels moderner Genanalysen nachgewiesen werden, dass Alexej und auch seine vier Schwestern den Gendefekt für die Hämophilie B (siehe Abschnitt „Hämophilie B“) von der Mutter Alexandra von Hessen Darmstadt (1872 – 1918) geerbt hatten.

Der Ausgangspunkt für die Hämophilie B in der Welt des europäischen Hochadels geht wahrscheinlich auf die englische Königin Victoria (1819 – 1901) zurück. Ihr früh an den Folgen einer Kopfverletzung verstorbener Sohn Leopold litt an der Hämophilie und übertrug diese durch seine beiden Töchter in die russischen und spanischen Adelshäuser. Mit Prinz Waldemar von Preußen verstarb 1945 das letzte Mitglied der königlichen Familie, der den für die Hämophilie B verantwortlichen Gen-Defekt in seinem Erbgut aufwies.

### Die Hämophilie B

Die seit den 1950er-Jahren bekannte Hämophilie B, die früher auch nach dem ersten betroffenen Pati-

enten als Christmas-Krankheit bezeichnet wurde, ist bei den klassischen Bluterkrankungen nach der Hämophilie A die zweithäufigste Form der Hämophilie.

Circa 15–20 Prozent der Patienten mit Hämophilie sind davon betroffen.

Die Hämophilie B ist eine angeborene, vererbte Blutgerinnungsstörung, bei der lebenslang der Gerinnungsfaktor IX (FIX), der zur Blutstillung notwendig ist, im Blut fehlt.

Dadurch verläuft beim unbehandelten Hämophilen die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen. Die Blutungen betreffen vorwiegend Muskeln, Gelenke und Haut, seltener innere Organe.

Die Hämophilie B kann in verschiedenen Schweregraden auftreten, wobei nur bei der schweren Verlaufsform mit dem Auftreten von spontanen Blutungen – ohne äußere Einwirkung – zu rechnen ist.

Die Hämophilie B gehört zu den seltenen, vererbten Erkrankungen. Sie tritt bei einem von etwa 20000 bis 30000 männlichen Neugeborenen auf.

Die Hämophilie B ist nicht heilbar, aber mit speziellen Medikamenten (Faktorkonzentraten), die den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzen, erfolgreich zu behandeln.

Es gibt zwei Arten der Therapie:

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

Hierbei muss derzeit bei der Hämophilie B der Faktor IX in der Regel 2 – 3 x wöchentlich in die Vene gespritzt werden, um einen ausreichenden Wirkspiegel im Blut aufrechterhalten zu können.

### Neue Techniken zur Verlängerung der Medikamentenhalbwertszeit bei Hämophilie B

Ein großes Ziel der Forschung zu neuen Medikamenten für Bluter ist es das Zeitintervall der Medikamentengabe zu verlängern oder vielleicht zu-



Dr. med. Georg Goldmann



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

künftig sogar ohne intravenöse Injektion auskommen.

Eine Methode um das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen zu verlängern, ist die Halbwertszeitverlängerung der Faktoren. Zur Halbwertszeitverlängerung werden derzeit verschiedene Techniken erprobt wie Fusionstechniken, Pegylierung und Protein-Sequenz-Modifizierungen. Im Gegensatz zu Faktor IX scheint eine verlängerte Wirkdauer von Faktor VIII allerdings nur bedingt möglich zu sein. Dies ist durch die Bindung des Faktor VIII und in der Konsequenz dessen Abbau gemeinsam mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF) erklärbar. Alternative Ansätze für neue Medikamente wie ein bispezifischer Antikörper, der Faktor VIII (Hämophilie A) imitiert sowie ein monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen den Gerinnungsfaktoren TFPI und FXa inhibiert, werden derzeit ebenfalls erforscht.

Daneben wird zunehmend an Medikamenten geforscht, die auch bei Hämophilie-Patienten eingesetzt werden können, bei denen normale Faktorpräparate aufgrund von Immunreaktionen nicht mehr wirken (Hemmkörperbildungen gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor).

Die angewandten Techniken zur Halbwertszeitverlängerung bei Faktor IX:

### Genetische Fusion

Bei den Fusionsproteinen wird der FIX durch die sogenannte „genetische Fusion“ mit einem zweiten Protein, das eine deutlich längere Halbwertszeit im Kreislauf aufweist, gekoppelt, um damit die Wirkdauer des Gerinnungsfaktors im Blut zu verlängern. Die Fusion geschieht dabei bereits auf genetischer Ebene, so dass die Fusionsproteine als ein komplettes rekombinantes Protein hergestellt werden (siehe „Albumin-Fusionstechnologie“). Proteine, die zur Verlängerung der Wirkdauer von FIX eingesetzt werden, sind Albumin oder ein bestimmter Teil eines Immunglobulins. Albumin ist das häufigste im Blut vorkommende Protein und ist bereits über viele Jahre gut erforscht. Mit dem rekombinanten Faktor-IX-Albumin-Fusionsprotein wurde in den klinischen Phase-3-Studien mit erwachsenen Hämophilie-B-Patienten eine signifikante, nahezu fünffache Halbwertszeitverlängerung erreicht. Die medianen FIX-Talspiegel lagen in den klinischen Studien bei prophylatischer Behandlung auch nach 7 Tagen noch bei 20% und nach 14 Tagen noch bei 12%. (Santagostino et al., Blood. 2016 Apr 7;127(14):1761-9.)

### PEGylierung

Polyethylenglykol (PEG)-Moleküle sind hydrophile, wasserliebende, je nach Länge flüssige oder feste Makromoleküle mit unterschiedlichen Molekulargewichten. Die Bindung an ein Zielprotein, also den Gerinnungsfaktor IX, führt zur Erhöhung des Molekulargewichtes und umformt den Faktor IX mit einer wässrigen Wolke, die den Abbau des Gerinnungsfak-

tors bzw. dessen Ausscheidung über Nieren und Leber verzögert.

### Das Hämophiliezentrum Bonn



Das Hämophiliezentrum Bonn, ist seit über 40 Jahren eines der größten Hämophiliezentren weltweit. Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30% ausmachen. Jährlich werden circa 200 Hämophiliepatienten operiert und durch die verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik Bonn interdisziplinär betreut. Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Viele Patienten fahren über 100 km zu ihrem Behandlungszentrum. Das Bonner Hämophiliezentrum behandelt derzeit etwa 20% aller schwer betroffenen Hämophilie A-Patienten in Deutschland. Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Herrn Dr. Hans Hermann Brackmann bereits in den frühen 70er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung der Hämophilie. Dabei erhalten Patienten Faktorkonzentrate und werden angeleitet sich selbstständig eine bestimmte Menge in einem bestimmten Intervall (z.B. 2-3 x Woche) in die Vene zu applizieren. Dieses hat den Vorteil spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen und das Entwickeln eines Gelenkverschleißes zu verhindern.

Das Hämophiliezentrum verfügt für ambulante und stationäre Patienten, zudem über einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst sowie eine eigene psychosoziale Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen über eine angegliederte psychologische Beratungsstelle.

Des Weiteren gehört zum Hämophiliezentrum ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapielevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden / 7 Tage) durchgeführt werden. Darüber hinaus verfügt das Bonner Hämophiliezentrum über eine eigene Abteilung für klinische Studien, in der bisher eine große Zahl der in den letzten Jahren neu auf den Markt gebrachten Medikamente im Bereich Hämophilie klinisch erprobt worden sind.

Michael P. ist immer noch ganz fasziniert von seinem neuen Medikament, einem langwirksamen Faktor-IX-Präparat, das er jetzt nur noch alle 2 Wochen zur Behandlung seiner Hämophilie B in die Armvene injizieren muss: „Hätte mir jemand vor zehn Jahren erzählt, dass so etwas möglich sein könnte, hätte ich das nicht geglaubt. Seit Beginn der Hämophiliebehandlung und auch damit auch meiner Therapie mit industriell hergestellten Faktorenpräparaten in den siebziger Jahren gab es hinsichtlich der Wirkdauer keine Weiterentwicklungen.

Das bedeutete für mich seit vierzig Jahren zur lebensnotwendigen Therapie meiner Bluterkrankheit mehrmals wöchentliche Injektionen in die Vene. Da kommen im Laufe meines Lebens schon ein paar Tausend Spritzen und ein ganz enormer Zeitaufwand zusammen.

Deswegen war ich auch ganz begeistert, als mir meine behandelnden Ärzte 2011 davon berichteten dieses neue Medikament bereits im Rahmen einer klinischen Studie erhalten zu können. Ich habe mich sofort entschieden teilzunehmen und war einer der ersten Patienten, die ab 2012 mit diesem neuen Studienmedikament behandelt werden durften.

Ich erinnere mich noch gut, dass es initial vollkommen ungewohnt – wenn auch unglaublich entlastend und positiv – für mich war, nur noch so selten meinen Gerinnungsfaktor spritzen zu müssen. Auch verfolgte mich anfänglich die Sorge, dass die Faktorspiegel im Blut nicht mehr ausreichen könnten und ich eine Blutung bekommen könnte. Nach und nach habe ich mich dann aber an das lange Intervall gewöhnt, manchmal sogar fast vergessen, dass ich den Faktor überhaupt noch injizieren muss. Auch entgegen meiner Befürchtung gab es eigentlich überhaupt keine wesentlichen größeren Blutungsereignisse unter der neuen Medikation. Wenn es dann doch mal zu einer kleineren Blutung z.B. im Rahmen des Sports gekommen ist, reichte dann auch ein Viertel der Applikationsdosis im Vergleich zu meinem alten Faktorkonzentrat zur Blutungstherapie aus. Ein komplizierter Bruch des rechten Unterschenkels heilte unter der Therapie mit dem neuen Medikament komplikationslos ab. Einen besonderen Unterschied machten auch die Vorbereitungen für längere Urlaube, für die ich insbesondere bei Flugreisen früher immer einen extra Koffer für meinen Gerinnungsfaktor aufgeben musste.

Ich freue mich schon auf meinen nächste Rundreise durch die USA, die ich von meiner Familie zum 60. geschenkt bekommen habe.“

## Hämophilie-B-Therapie: Wie funktioniert die Albumin-Fusionstechnologie?

### Albumin und Faktor IX – warum passen sie so gut zusammen?

Albumin ist ein physiologisches (körpereigenes) und damit natürliches Eiweiß (Protein). Zudem ist Albumin das am häufigsten im Blut vorkommende Eiweiß. Hieraus erklärt sich seine gute Verträglichkeit. Ein weiterer Vorteil des Albumins besteht darin, dass es sehr gut erforscht ist und als Trägerstoff bereits für andere Medikamente eingesetzt wird (z.B. in der Diabetes-Therapie). Ein ganz besonderer Vorzug des Albumins ist die sehr lange Halbwertszeit im Blut. Die Halbwertszeit sagt aus, wie lange ein Eiweiß im Körper verfügbar ist. Je länger die Halbwertszeit ist, desto länger ist es verfügbar. Für Albumin liegt die Halbwertszeit bei etwa 20 Tagen. Diese lange Verweildauer im Blut kann sich bis zu einem gewissen Grad auf andere Eiweiße übertragen, die mit Albumin verknüpft werden – so auch auf den Faktor IX.

### Wie funktioniert die Verknüpfung von Faktor IX mit Albumin?

Schritt 1: Die Erbinformation (DNA) von Faktor IX wird mit der Erbinformation von Albumin verknüpft, also fusioniert.



Schritt 2: Die fusionierte Erbinformation wird in eine tierische Zelle eingebracht, abgelesen und ein einzelnes sogenanntes rekombinantes Albumin-Fusionsprotein gebildet. Dieses wird vervielfältigt und aufgereinigt.



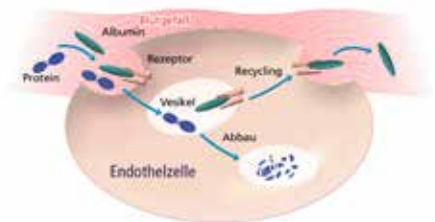
Schritt 3: Wenn im Körper Bedarf besteht, wird das rekombinante Albumin-Fusionsprotein im Blut aktiviert. Dabei wird zeitgleich Albumin abgetrennt und Faktor IX in seine aktive Form überführt. Der aktivierte Faktor IX (FIXa), der dabei entsteht, entspricht dem natürlich vorkommenden FIXa.



### Warum hat Albumin diese lange Verweildauer im Blut und wie wirkt sich das auf den Faktor IX aus?

#### Recycling-Mechanismus von Albumin

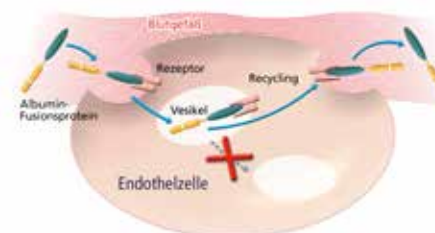
Der natürliche Faktor IX im Blut hat eine relativ kurze Halbwertszeit von ca. 17 bis 20 Stunden. Demgegenüber liegt die Halbwertszeit von Albumin im Blut – wie schon gesagt – bei etwa 20 Tagen. Diese lange Verweildauer lässt sich damit erklären, dass Albumin einem speziellen Recycling-Mechanismus unterzogen wird, der den Abbau verzögert. Albumin bindet an einen bestimmten Rezeptor, dem sogenannten „FcRn-Rezeptor“, und wird in Form eines sogenannten Vesikels in die Zelle aufgenommen. In diesen Vesikeln werden die meisten Eiweiße abgebaut. Dies gilt z.B. auch für normalen Faktor IX. Aufgrund der Bindung an den Rezeptor wird Albumin recycelt, d.h. wieder ins Blut freigesetzt und somit vor Abbau geschützt.



#### Recycling von Faktor IX bei Fusion mit Albumin:

Wird Faktor IX mit Albumin verknüpft, also fusioniert (FIX-Albumin-Fusionsprotein), bindet es über Albumin ebenfalls an den Rezeptor. Faktor IX wird nun zusammen mit Albumin recycelt und wieder ins Blut freigesetzt. Im Blut kann es bei Bedarf aktiviert werden, um Blutungen zu vermeiden. Der Abbau von Faktor IX wird also durch die Fusion mit Albumin verzögert.

Durch den speziellen Recycling-Mechanismus des Albumins bleibt der mit Albumin fusionierte Faktor IX deutlich länger im Blut verfügbar als die herkömmlichen Faktor-IX-Konzentrate.



## Informationen

■ Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT) im Universitätsklinikum Bonn: Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn  
Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg;  
Dr. med. Georg Goldmann  
Telefon: +49-(0)-228-287-15188  
Telefax: +49-(0)-228-287-14320  
24-Notfalltelefon:  
+49-(0)-170-2144888

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.  
Bundesgeschäftsstelle  
Wilhelmstr. 2, D-53604 Bad Honnef  
Telefon: +49 (0) 2224 980 5988  
Telefax: +49 (0) 2224 980 5987  
E-mail: mail@igh.info

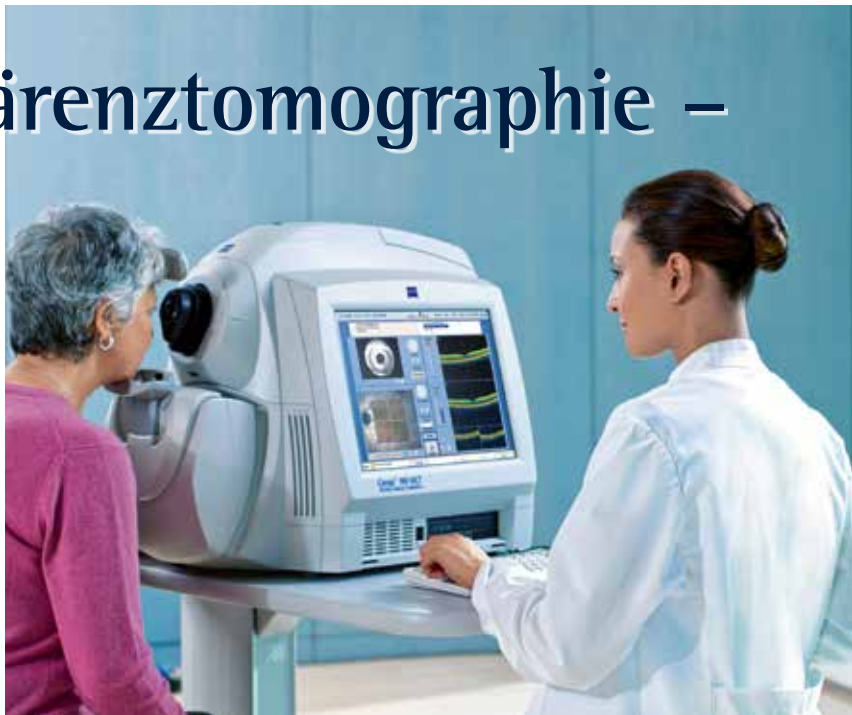
■ Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V.  
www.dhg.de

■ www.haemophilie-experte.de



# Die optische Kohärenztomographie – zuverlässige Diagnostik in der Augenheilkunde

Die vergangenen 50 Jahre waren durch bahnbrechende Entwicklungen in der Augenheilkunde geprägt, einige davon ermöglicht durch deutsches „Know-how“. Neben zunehmender Sicherheit bei Augenoperationen und medikamentöser Therapie, wurde gerade in der Diagnostik von weitverbreiteten Erkrankungen ein großer Fortschritt erzielt. Die sog. optische Kohärenztomographie, oder kurz das „OCT“, hat sich als das wichtigste Instrument der Bildgebung in der Ophthalmologie etabliert. Die moderne diagnostische Option ist zuverlässig, schnell und vor allem nicht-invasiv. Die hochqualitative Visualisierung des Augeninneren ermöglicht eine sichere Diagnosestellung für anschließende Therapien.



*Cirrus HD-OCT Version 9.5 –  
neues Analysewerkzeug für eine  
noch präzisere Diagnose.*

Von ursprünglich 30 Minuten Aufnahmezeit hat sich die Technik so weiterentwickelt, dass innerhalb einiger Sekunden Bilder der Netzhaut oder der Hornhaut mit fast histologischer Genauigkeit dargestellt werden können. Dabei ist

das allgemeine Funktionsprinzip ähnlich dem des Ultraschalls. Anstatt Ultraschall wird jedoch die Reflexion von infrarotem Licht verwendet, welches von leistungsfähigen Computern zu zwei- oder dreidimensionalen Gewebeschichten in wenigen Sekunden verarbeitet wird.

Die OCT-Technologie wird bereits seit langem erfolgreich z.B. in der Kardiologie und der Dermatologie eingesetzt. Die ophthalmologische OCT ist die Schlüsseluntersuchung insbesondere bei retinalen Defekten, dem Glaukom – somit den Makula- und Grünen Star Erkrankungen.

Die augenärztliche OCT wurde erstmals bei Carl Zeiss vor circa 15 Jahren kommerzialisiert. Bereits damals wurde der Patient gebeten sich vor das Gerät zu setzen, das Kinn auf eine Stütze zu legen und sich ruhig auf ein Symbol zur besseren Fixation zu konzentrieren. Das Verfahren wird ohne Berührung des Auges durchgeführt (sog. Non-contact) und es kann – abhängig vom Gerätemodell – auf eine medikamentöse Pupilerweiterung (Mydriasis) zur optimalen Darstellung verzichtet werden. Das ist besonders patientenfreundlich, alldieweil eine Erweiterung durch spezielle Augentropfen, zumindest vorübergehend eine Einschränkung für den Patienten bedeutet.

Die Untersuchung der Netzhaut beruht in der Regel auf der Beurteilung des Sehzentrums, also der Makula, dem Punkt des schärfsten Sehens. Dabei kann mit fast histologischer Präzision eine therapeutische Entscheidung getroffen werden. Es gilt die für den Patienten individuell beste Entscheidung zu treffen: Häufig ist eine Operation die sog. Vitrektomie erforderlich, bisweilen auch nur eine lokale Behandlung (die sog. intravitreale Medikamentengabe / IVOM). Die somit erfassten Erkan-

*Die neue Software Funktion 9.5 für  
Cirrus HD-OCT bietet größere Scans  
für die OCT-A (8x8 mm / 28°) sowie  
eine Progressionsanalyse für die  
Ganglienzellschicht.*

*Foto: Carl Zeiss Meditec*



*Prof. Dr. med. Gerd Auffarth*



wird das iOCT in ein Operationsmikroskop integriert und erlaubt in Echtzeit eine hochauflösende Bildgebung. Dem Chirurgen steht nun eine dritte Dimension von Mikrostrukturen während der Operation durch Blick in das Mikroskop zur Verfügung. Es kann eine bessere Operationsstrategie gewählt werden und intraoperative Zweifel können zu Gunsten höherer chirurgischer Sicherheit ausgeschlossen werden. Das gilt sowohl für Eingriffe am vorderen (z.B. bei Hornhauttransplantationen) als auch hinteren Teil des Auges.

Die moderne optische Kohärenztomographie ermöglicht jedoch noch vieles mehr und hält Einzug in andere augenärztliche Disziplinen.

Neben der Makulabeurteilung erlaubt die Kohärenz-Tomographie eine zuverlässige Analyse des Sehnervs. Eine kontaktfreie Darstellung der Nervenfasern mittels einer OCT wird oftmals in Rahmen eines Glaukomscreenings (Screening des grünen Stars) benutzt. Die Untersuchung kann schon beginnende, geringe Veränderungen des Sehnervs darstellen. Es ist sowohl für die Feststellung des Glaukoms, als auch für Verlaufskontrollen unerlässlich.

Unter dem Begriff Glaukom werden verschiedene Erkrankungen zusammengefasst, die alle zu einer Schädigung des Sehnervs führen. Während die Erkrankung in der Vergangenheit im Wesentlichen durch einen erhöhten Augeninnendruck definiert wurde, geht man inzwischen von einer fortschreitenden Schädigung des Sehnervs aus, die neben einer Erhöhung des Augeninnendrucks auch infolge einer gestörten Durchblutung auftreten kann. Daneben können anatomische Veränderungen der Augen ursächlich beteiligt sein. Als Folge der Schädigung beim Glaukom kommt es zu einem fortschreitenden Verlust der Nervenzellen mit ihren Nervenfasern. Die Information kann nicht mehr richtig bis in das Gehirn weitergeleitet werden. Typisches Zeichen dieser Schädigung ist ein zunehmender Gesichtsfeldausfall.

Es handelt sich beim Grünen Star um eine der häufigsten Erblindungsursachen in den Industrieländern. Der wohl bekannteste Risikofaktor für die Entstehung des Grünen Stars stellt der erhöhte Augeninnendruck dar. Gleichzeitig spielt die Durchblutung im Bereich des Sehnervs und der Netzhaut eine wichtige Rolle. Hinzu kommen unterschiedliche anatomische Besonderheiten des Auges. Es kann

kungen sind die altersbedingte Makuladegeneration (AMD), das diabetische Makulaödem oder Schwellungen anderer Ursache, wie z.B. der epiretinalen Glione („das Häutchen auf dem Sehzentrum“). Im Falle der trockenen AMD wird das retinale Pigmentepithel beurteilt, bei der feuchten AMD die Art der Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut.

Die OCT Untersuchung stellt auch bei der Verlaufskontrolle der Patienten ein wichtiges diagnostisches Instrument dar. Viele Patienten benötigen regelmäßige intravitreale Medikamenteneingaben, um an der AMD nicht zu erblinden. Ein zusätzliches, seit neuestem eingesetztes Weitwinkel-Bildgebungsmodul des OCT-Gerätes, ermöglicht es eine viel größere Netzhautfläche von 55° zu beurteilen. So kann der gesamte Hintergrund des Auges in nur einem Bild dargestellt werden.

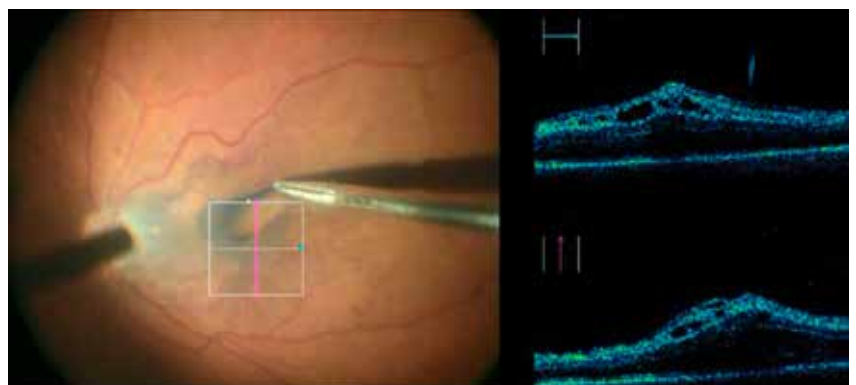
Die OCT Qualität wird zusehends besser und auch der Glaskörper wird sichtbar! Es können heutzutage beginnende Löcher im Sehzentrum, ein sog. Makulaforamen, die bei konventioneller ophthalmologischer Untersuchung nicht zu erkennen sind, diagnostiziert werden, und somit einer frühzeitigen und erfolgreichen Behandlung zugeführt werden. Die intraoperative OCT (iOCT) ermöglicht dem Augenchirurgen auch während des Eingriffs eine optimale Ansicht und Darstellung – folglich eine präzisere Operation mit besten Ergebnissen. In diesem Fall



Prof. Dr. med. Michael Koss



Karolina Ceglowska







Fotos: Universitätsklinikum Heidelberg

## Informationen

### ■ Universitäts-Augenklinik

Prof. Dr. med. Gerd Auffarth,  
Ärztlicher Direktor  
Karolina Ceglowska  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg  
Tel. Pforte: 06221 56-6999  
Notfallambulanz  
24-h-Notdienst  
Tel.: 06221 56-6996 oder 56-6999

Die Universitäts-Augenklinik Heidelberg zählt zu den modernsten Kliniken Deutschlands. Sie verfügt über alle Voraussetzungen der konservativen und ophthalmochirurgischen Therapien, einschließlich der modernen Laserchirurgie. Neben der Poliklinik ist ganzjährig eine 24-Stunden-Notambulanz besetzt. Neben der stationären Versorgung der Patienten steht eine große Abteilung für ambulante Augen Chirurgie zur Verfügung. Die Sektion Schielbehandlung und Neuroophthalmologie mit der angeschlossenen Orthoptistenschule betreut das Teilgebiet der Neuroophthalmologie und Bewegungsstörungen des Auges. In der Sektion Ophthalmologische Rehabilitation werden Sehbehinderte behandelt und beraten. Dazu gehören erbliche Netzhauterkrankungen sowie sehbehinderte Säuglinge und Kleinkinder mit entsprechender Früherfassung. Weitere Schwerpunkte liegen in der Behandlung und operativen Versorgung von Patienten mit Hornhauterkrankungen, Hornhaut-Transplantationen, Keratokonus, Grauer Star (Katarakt), Grüner Star (Glaukom), Lidoperationen sowie Netzhauterkrankungen. Die Diagnostik und Therapie von Entzündungen des Augeninneren erfolgt im interdisziplinären Uveitiszentrum Heidelberg. Möglichkeiten einer Laser- oder mikrochirurgischen Korrektur der Fehlsichtigkeit werden im Rahmen der Refraktiven Chirurgie („Sehen ohne Brille“) angeboten.

### ■ Prof. Dr. med. Michael Koss

Augenzentrum  
Nymphenburger Höfe  
Nymphenburger Straße 4  
80335 München  
info@augenarzt-muc.de  
www.augenarzt-muc.de

### ■ Carl Zeiss Meditec AG

Göschwitzer Straße 51-52  
07745 Jena, Germany  
Telefon: +49 3641 220-0  
info.meditec@zeiss.com

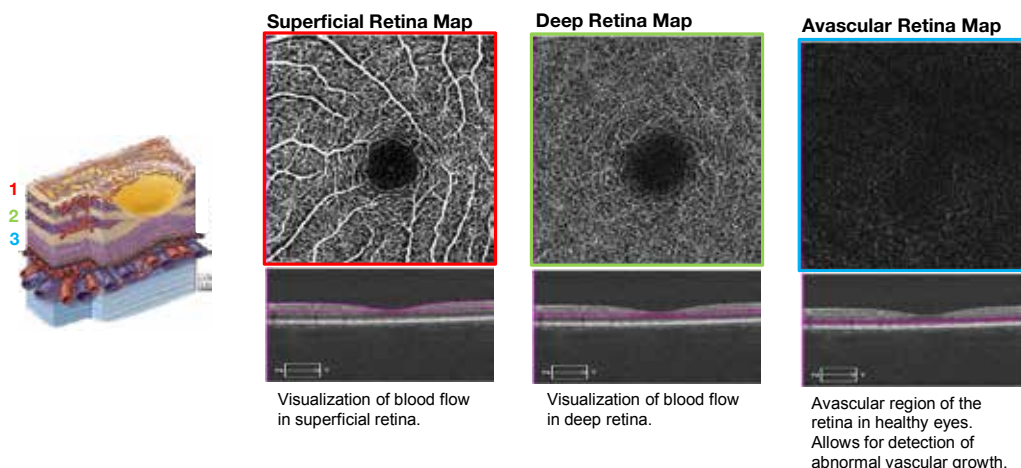
deshalb nicht für jeden Menschen derselbe Augennendruck festgelegt werden, ab dem für den Sehnerven eine Gefahr besteht. Bei manchen Menschen liegt sogar ein relativ hoher Augendruck vor, ohne dass der Sehnerv Schaden nimmt. Man spricht dann von einer okulären Hypertension. Bei einer anderen Patientengruppe hingegen liegt der Augeninnendruck in einem relativ niedrigen Bereich und dennoch entsteht ein Glaukom (Normaldruckglaukom).

Das OCT gibt dem behandelnden Augenmediziner außerdem wichtige Informationen über die Struktur des vorderen Augenabschnitts. Eine Darstellung der Hornhaut (Kornea), der Lederhaut (Sklera) oder des Kammerwinkels wird deutlich im Querschnitt gezeigt. Die Untersuchung kann entweder mit einem konventionellen oder einem an eine Spaltlampe adaptierten OCT-Gerät durchgeführt werden. Die Abbildung und die Pachymetrie, die Messung der Dicke der Hornhaut mittels Kohärenz-Tomographie ist eine verwendbare Untersuchungsmethode, die eine präzise prä- und postoperative Begutachtung z.B. bei refraktiven chirurgischen Eingriffen erlaubt. Die OCT liefert dem Praktiker auch detailreiche Bilder der Vorderkammer, einschließlich des Kammerwinkels.

Die OCT-Angiografie (OCT-A) ist die neueste Innovation und muss sich zunächst in der Praxis bewähren. Es ist erstmals möglich eine nicht invasive Visualisierung der Netzhautgefäße ohne Kontrastmittel zu realisieren. Die Bewertung der jeweiligen Durchblutungssituation ist bei vielen Augenerkrankungen diagnostisch unverzichtbar. Die OCT-A hat somit das Potential die invasive Fluoreszenzangiografie (FAG) in der Diagnostik von Makulaerkrankungen

abzulösen. Die Identifizierung der Gefäße erfolgt dabei über Flussregistrierung der sich bewegenden Blutkörperchen. Dafür wird jeder B-Scan der untersuchten Stelle mehrfach wiederholt – und die Kontraste dieser zeitlich aufeinanderfolgenden B-Scans werden mit speziellen Algorithmen verglichen. Während die Orte des Gewebes stabil bleiben, können die Stellen, an denen zeitliche Kontrastunterschiede auftreten, dem Blutfluss, also den Gefäßen zugeordnet werden. Die OCT-A liefert schon in einigen Sekunden sehr detailreiche, auch 3-dimensionale Abbildungen des gesamten Mikrogefäßsystems der Netzhaut und der Aderhaut. Da diese Methode relativ neu ist, brauchen wir noch Beobachtungsstudien und Erfahrungen, um die bei der Untersuchung dargestellten Veränderungen richtig interpretieren zu können. Zurzeit werden die OCT-A Untersuchungsergebnisse mit der FAG verglichen. Um die OCT-Angiographie fest in den klinischen Alltag zu etablieren, müssen eine dafür geeignete Klassifizierung und Analysestrategien für verschiedene Erkrankungen festgelegt werden. Die OCT-A hat das Potential eine Standarduntersuchung in der Retinologie zu werden.

Große Fortschritte in der Augenheilkunde geben Hoffnung für viele betroffene Patienten mit schweren und unterschiedlichen Augenerkrankungen. Der Grundgedanke einer jeden Behandlung ist eindeutig – vor einer zielführenden Therapie steht die gesicherte Diagnose. Die Einführung und kontinuierliche Weiterentwicklung der optischen Kohärenztomographie (OCT) geht einher mit einer Optimierung der Behandlungsstrategie im Sinne der Patienten.





# Nicht motorische Symptome bei Parkinson –



## Die unterschätzte Seite der Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung wird gemeinhin mit den motorischen Symptomen der Erkrankung in Verbindung gebracht. Tremor und Steifigkeit kennzeichnen dementsprechend den Beginn der Erkrankung, die deshalb auch als Schüttellähmung bezeichnet wird. Neue Forschungsergebnisse zu den Ursachen der Erkrankung und zu den Belastungen, die die Erkrankung für die Betroffenen darstellt, relativieren diesen eingeschränkten Blick auf die Erkrankung und sollen in diesem Artikel kurz vorgestellt werden.

### **Riechstörungen und Obstipation – Nichtmotorische Symptome stehen am Anfang der Parkinson Erkrankung**

Dass Riechstörungen der Erkrankung um Jahre vorausgehen können, ist Ärzten und Wissenschaftlern über viele Jahre nicht aufgefallen. Erst durch systematische Untersuchungen Dresdner Wissenschaftler konnte gezeigt werden, dass Riechstörungen bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, z. B. Morbus Parkinson aber auch Alzheimer Demenz, dem Auftreten motorischer oder Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bei der Alzheimer Demenz um Jahre vorausgehen können.

Nicht nur Riechstörungen, sondern auch Störungen des Gastrointestinaltraktes bestehen teilweise Jahre vor Ausbruch der motorischen Symptome.

Bereits James Parkinson, nach dem die Erkrankung später benannt worden ist, hatte in der Erstbeschreibung von Parkinson Patienten auf die Störungen des Gastrointestinaltraktes hingewiesen, indem er Störungen beim Kauen und Schlucken von Speisen beschrieb, aber auch auf die Schwierigkeiten beim Stuhlgang hinwies. Das sich parkinsontypische pathologische Veränderungen zunächst im enterischen Nervensystem des Darmes nachweisen lassen und erst später im Gehirn ist eine Erkenntnis die in den letzten Jahren für viele Diskussionen gesorgt hat. Diese Erkenntnisse lenken den Verdacht auf bisher unbekannte Ursachen der Parkinson Erkrankung und bieten spannende Ansätze für die Forschung, doch dazu später mehr.

### **Die Bedeutung nicht-motorischer Symptome für die Lebensqualität von Parkinson Patienten**

In den vergangenen Jahren gab es immer wieder Berichte über einzelne nicht-motorische Sympto-

me und deren Bedeutung für die Lebensqualität von Parkinson Patienten – systematische Untersuchungen zu dieser Frage wurden aber nicht durchgeführt.

Die erste sorgfältige Untersuchung über die verschiedenen Aspekte dieser Symptome wurde in Italien durchgeführt und im Jahre 2009 vorgestellt. In dieser als PRIAMO-Studie bezeichneten Untersuchung, an der zahlreiche Kliniken Italiens teilnahmen, ist erstmals aufgefallen, daß die nicht-motorischen Symptome für die Lebensqualität der Patienten eine größere Rolle spielen, als die motorischen Probleme!

Diese Beobachtung erklärt sich aus dem breiten Symptomspektrum, das nahezu jeden Bereich des Körpers und des Lebens betreffen kann.

### **Das Spektrum nicht-motorischer Symptome**

– vom Aufwachen bis in den Schlaf, die Krankheit hat viele Facetten –

Das erste Symptom, welches zu Kontroversen am Frühstückstisch führen kann und auf das in diesem Artikel eingegangen werden soll, wird häufig nicht von den Patienten selbst, sondern von den Angehörigen bemerkt: die Patienten sprechen oder rufen im Schlaf und leben ihre Träume aus.

Ursache hierfür ist eine Störung der Traumphase des Schlafes, in der normalerweise ein Eiweiß im Rückenmark ausgeschüttet wird, daß uns „lähmt“. Dieses als REM-Schlaf Verhaltensstörung bezeichnete Symptom kann der Erkrankung um Jahre vorausgehen und wird heute in Verbindung mit dem Auftreten von Riechstörungen für die Frühdiagnose der Erkrankung genutzt. Blaue Flecken und ein gestörter Nachtschlaf des Partners sind häufig die einzigen Hinweise auf diese Störung, von der die Betroffenen häufig nichts mitbekommen.



Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Störungen der Nahrungsaufnahme, der Verdauung und Entleerung werden von den Patienten in unterschiedlicher Intensität erlebt. Die Obstipation wird interessanterweise häufiger von Frauen als von Männern als Problem wahrgenommen. Beschwerden beim Stuhlgang können in solche einer verminderten Stuhlfrequenz und Schmerzen beim Stuhlgang differenziert werden. Beide Formen finden sich beim M. Parkinson.

Ihre Ursache haben diese Beschwerden in einem Zelluntergang von Nervenzellen im Darm, die für die Bewegungen des Darmes verantwortlich sind und mit zunehmendem Alter bei vielen Menschen auch unabhängig von der Parkinson Erkrankung auftreten. Grundlage einer jeden Therapie ist eine Analyse der Nahrungszusammensetzung, die die Konsistenz des Stuhl maßgeblich beeinflusst und damit auch für die Beschwerden beim Stuhlgang verantwortlich gemacht werden kann. Neben einer ausreichenden Aufnahme einer ballaststoffreichen Nahrung verbunden mit viel Flüssigkeit (Gesunde und Patienten sollten mindestens 2 Liter täglich trinken !) wirkt sich gemäßigte körperliche Aktivität positiv auf die Verdauung aus. Der Verdauungsspaziergang hat nicht nur positive Effekte auf den Enddarm, sondern beeinflusst auch die Entleerung des Magens in günstiger Weise. Die Störung der Magenentleerung wird von den Patienten oftmals nicht wahrgenommen, sie ist jedoch häufig für die unzureichende Aufnahme der Medikamente verantwortlich.

Die Symptome einer Störung der Magenentleerung sind oft diskret. Bereits häufiges Aufstoßen kann Ausdruck einer gestörten Magenfunktion sein. Nur selten haben die Patienten massive Beschwerden, etwa Schmerzen nach dem Essen.

Nicht nur das Essen, sondern auch die Medikamente werden vom Magen verzögert freigegeben, dies kann zu erheblichen Problemen führen, da die Medikamente in den Dünndarm gelangen müssen, um vom Körper aufgenommen zu werden. Es sollte immer versucht werden, insbesondere die Levodopa Medikation etwa 30 Minuten vor dem Essen mit Flüssigkeit einzunehmen. So kann sie den Magen passieren, bevor sich der Magen verschließt, um die Nahrung zu verdauen. Eine sinnvolle Alternative für viele Patienten stellt die Verordnung eines Pflasters dar, welches seinen Wirkstoff über die Haut abgibt und damit von der Magen-Darm Funktion unabhängig ist.

Einen wesentlichen Problembereich bilden genitourinale Symptome, also Störungen beim Wasserlassen. Parkinson-Patienten müssen häufiger zur Toilette, ihnen verbleibt zudem nur wenig Zeit bevor ein Malheur passiert. Grund ist die Störung der Blasenkoordination, die ein komplexes Zusammenspiel des Schließmuskel und der Blasenmuskulatur erfordert. Bei dem Parkinson Patienten entleert sich die Blase bereits bei geringem Füllungsstatus oft reflexhaft und unwillkürlich. Die Patienten müssen nicht nur tagsüber häufiger die Toilette aufsuchen, sondern auch nachts, was wiederum den Nachtschlaf erheblich beeinträchtigen kann. Störungen

der Leistungsfähigkeit am Tage, Konzentrationsstörungen, selbst Verwirrtheit kann die Folge sein.

Symptome von Darm und Blase werden seitens der Patienten den behandelnden neurologischen Ärzten nur selten berichtet, vermutlich da die Symptome nicht in den Zusammenhang mit der Parkinson Erkrankung gebracht werden. Befragt man die Patienten hingegen systematisch nach ihren Beschwerden, so gibt eine hohe Zahl von Patienten an, unter entsprechenden Symptomen zu leiden.

Die Behandlung von Störungen der Harnwege bei Parkinson Patienten verlangt viel Erfahrung von Neurologen und Urologen. Um eine zielgerichtete Behandlung vornehmen zu können, muß eine differenzierte Untersuchung vorgenommen werden. Insbesondere Prostatavergrößerungen bei Männern können zu Problemen bei der richtigen Diagnose und Behandlung führen.

### Zwischen Traum und Wirklichkeit

#### – Auswirkungen der Erkrankung auf die Seele –

Die Unterscheidung zwischen Traum und Wirklichkeit fällt selbst Gesunden nicht immer leicht. Wäh-

Das transdermale System (Pflaster) enthält den Wirkstoff Rotigotin, einen nicht-ergolinen Dopaminagonisten, der für die symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (RLS) bei Erwachsenen und für die symptomatische Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung zugelassen ist. Bei der Parkinson-Erkrankung wird das Pflaster als Monotherapie (d.h. ohne Levodopa) im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa während des Krankheitsverlaufs, einschließlich der Spätstadien einmal täglich angewendet. Der Wirkstoff Rotigotin wird kontinuierlich über 24 Stunden freigesetzt, so dass stabile Wirkstoffspiegel im Blut erreicht werden. ( BR)

### Übersicht über die einzelnen nicht motorischen Störungen

| Störung                 | Häufigkeit | Welche Symptome?                                                                              | Was kann man selber tun?                                                                                                                                      |
|-------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Apathie</b>          | 50%        | Interessenverlust<br>Antriebslosigkeit                                                        | Pflichttermine, genußvolle Aktivitäten                                                                                                                        |
| <b>Gedächtnis</b>       | 45%        | Aufmerksamkeitsstörungen, Störung der Wortflüssigkeit, Störungen beim Planen und Organisieren | Körperliche Aktivität, ausgewogene Ernährung, Gehirn-Jogging                                                                                                  |
| <b>Schlaf</b>           | 37%        | Nächtliche Schlafstörung, reduzierter REM-Schlaf, Restless-Legs Syndrom, Tagesmüdigkeit       | Verbesserung der Schlafhygiene                                                                                                                                |
| <b>Herz-Kreislauf</b>   | 14%        | Zu niedriger Blutdruck Schwindel<br>Fallneigung                                               | Salzreiche Ernährung, Tragen von Stützstrümpfen, Bettoberteil nachts hochgestellt                                                                             |
| <b>Magen-Darm</b>       | 31%        | Speichelfluß<br>Schluckstörungen<br>Übelkeit<br>Völlegefühl<br>Chronische Verstopfung         | Schlucktraining<br>Anpassung der Nahrung<br>Ballaststoffreiche Ernährung, Einnahme von Quellmitteln wie Floh- oder Leinsamen, ausreichende Flüssigkeitszufuhr |
| <b>Blasenfunktion</b>   | 60%        | Häufiges Wasserlassen<br>Nächtliches Wasserlassen                                             | Haupttrinkmenge in der ersten Tageshälfte                                                                                                                     |
| <b>Sexualfunktion</b>   | 20%        | Erektionsschwäche, trockene Scheide, gesteigerte Libido                                       | Offene Gespräche mit Partner/in, Besuch Sexualtherapeut                                                                                                       |
| <b>Wärme-regulation</b> | 10 %       | Starkes Schwitzen, Schwindel, Schwäche                                                        | Viel trinken, angenehme, leichte Kleidung                                                                                                                     |
| <b>Schmerz</b>          | 40 %       | Genereller Schmerz<br>Extremitäten Schmerz<br>Schulter Schmerz<br>Bauchschmerz                | Physikalische Therapie<br>Massagen<br>Entspannungstraining                                                                                                    |



rend es gesunden Menschen aber nach kurzer Zeit gelingt, die Wirklichkeit als solche zu begreifen, ist dies bei Parkinson Patienten nicht immer der Fall. Patienten haben gelegentlich sogar Traumphasen am Tage, in denen sich Träume mit der realen Welt vermischen. Auch wenn das Auftreten von Trugwahrnehmungen (Halluzinationen), nicht als Kontinuum einer solchen Störung aufgefaßt werden kann, ermöglicht es Gesunden doch eine Vorstellung darüber, was sich im Gehirn eines Parkinson Patienten abspielt, wenn er die gemeinsam erlebte Wirklichkeit nicht mehr wahrnimmt und plötzlich Menschen „träumt“, die im Raum sind oder neben ihm gehen. Die Wahrnehmung von Schatten oder Flecken an der Wand wird als illusionäre Verknennung bezeichnet und muß von Halluzinationen abgegrenzt werden, kann jedoch eine Vorstufe für diese darstellen.

Therapeutisch ist beim Auftreten von Halluzinationen auf einen normalen und erholsamen Nachtschlaf als erste Maßnahme zu achten – gleichzeitig dürfen begleitende Erkrankungen, wie Infekte oder Elektrolytstörungen nicht übersehen werden. Die hilfreichen und wichtigen Parkinson Medikamente haben alle mehr oder weniger auch das Potential Trugwahrnehmungen auszulösen, daher geben solche Episoden Anlaß die Parkinson Medikation kritisch zu prüfen und gegebenenfalls umzustellen.

Die Demenz ist keine typische Spätfolge der Parkinson Erkrankung. Insbesondere jüngere Patienten entwickeln im höheren Lebensalter nicht häufiger eine Demenz als andere Menschen. Trotzdem wirken Parkinson Patienten auf die Angehörigen mit den Jahren psychisch verändert und das kann ganz unterschiedliche Gründe haben.

Parkinson Patienten leiden oft an einer psychischen Störung, die wir Neurologen als Apathie bezeichnen und diagnostisch von einer Depression abgrenzen müssen. Diese Apathie hat zur Konsequenz, dass der Patient sich zurückzieht, weniger Interesse an seiner Umwelt hat, sich beispielsweise nicht mehr nach dem Befinden der Kinder in einem Telefonat erkundigt oder wenig Interesse zeigt, Neues auszuprobieren, Reisen zu unternehmen, Veranstaltungen zu besuchen und dergleichen mehr. Für den Patienten ist diese Veränderung meist nicht mit Leidensdruck verknüpft, wohl aber für die Angehörigen, die unter dem veränderten Interesse und Verhalten oft mehr leiden als der Patient. Oft hilft es hierbei, den Zusammenhang mit der Parkinson Erkrankung zu kennen und mit diesem Verständnis und der notwendigen Rücksicht auf die Symptome der Erkrankung das veränderte Verhalten nicht als absichtsvoll zu verstehen. Auch wenn die Erkrankung mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten gut behandelt werden kann und in Zukunft wahrscheinlich auch Medika-



mente zur Verfügung stehen werden, die den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen, erfordert die Diagnose einer Parkinson Erkrankung, dass sich auch die Lebenspartner über die Folgen der Erkrankung austauschen und Verständnis für die Symptome entwickeln.

### ***Vielversprechende Forschungsansätze – Licht am Ende des Tunnels ? –***

Bereits zu Beginn wurde darauf hingewiesen, dass die Störungen der Darmtätigkeit dem Ausbruch motorischer Symptome um Jahre vorausgehen können. Diese Erkenntnisse haben die Frage aufgeworfen, ob die Parkinson Erkrankung ihren Ausgang im Darm nimmt. Derzeit arbeiten auf der ganzen Welt Forschergruppen daran, diesen Zusammenhang zu klären und zu analysieren.

Es konnte im Tierversuch nachgewiesen werden, dass die Veränderungen in den Zellen vom Nervensystems des Darms über den N. vagus in das Gehirn einwandern; auch erste Untersuchungen am Menschen deuten auf einen solchen Ausbreitungsmodus hin. Damit stellt sich die Frage, wie und wodurch die Erkrankung im Darm ausgelöst wird. Zu den möglichen Ursachen wird hierbei neben den Einflüssen der Nahrung die Besiedlung des Darms mit bestimmten Bakterienstämmen diskutiert. Heute wissen wir noch nicht viel über die Zusammenhänge zwischen Bakterien des Darms und der Parkinson Erkrankung – für die Forschung wurde hierdurch jedoch eine neue Tür geöffnet, die die Hoffnung auf neue Ansätze für die Therapie und möglicherweise auch die Prävention einer bis heute nicht zu heilenden Erkrankung gibt.

### ***Zum Schluß ...***

In diesem begrenzten Übersichtsartikel können nicht alle nicht motorischen Symptome ausreichend beschrieben werden. Es fehlen beispielsweise Störungen der Schweißsekretion, der Blutdruckregulation, des Appetits.... um nur einige zu nennen. Die Parkinson Erkrankung hat viele Facetten, die motorischen Symptome stellen nur einen Teil dieser neurologischen und auch systemischen Erkrankung dar.

## **Informationen**

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

■ **Kompetenznetz Parkinson e.V.**  
Struthweg 1  
35112 Fronhausen-Bellnhausen  
Email: kontakt@kompetenznetz-  
parkinson.de  
Tel: +49 (0)6426 8195946

■ **LegaPlus®-Serviceteam**  
Gröner Landstraße 3  
37073 Göttingen  
Telefon (gebührenfrei):  
0800-70 70 706  
Mo.-Fr. 8.00-18.00 Uhr  
E-Mail: info@legaplus.de

### ■ **Patientenbroschüre**



# Neuromodulation (SCS) bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) und therapierefraktärer Angina pectoris (rap)

Über 130 Millionen Menschen werden auf der Welt wegen chronischer Schmerzen behandelt. Neuste europäische Studien belegen, dass fast 17% der deutschen Bevölkerung an chronischen Schmerzen leidet, das entspricht 11 Millionen Patienten mit chronischen Schmerzen allein in Deutschland. Die Studien zeigen zudem, dass auch nach Anwendung aller konservativen, nicht invasiven Therapiemaßnahmen insgesamt ein Drittel der Patienten nach wie vor beträchtliche Schmerzen haben. Inzwischen sind veraltete Verfahren durch die Neurostimulation – hauptsächlich durch die sogenannte Rückenmarkstimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS) – ersetzt und optimiert worden.



Die epidurale Rückenmarkstimulation SCS ist ein gut etabliertes Verfahren zur Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen. Neuropathische Schmerzen entstehen als direkte Folge einer Schädigung von „Gefühlsfasern“ des Nervensystems durch traumatische Ereignisse. (Unfälle/Verletzungen) Neuropathischer Schmerz unterscheidet sich daher grundsätzlich von allen anderen Schmerzsyndromen, wie zum Beispiel Kopf- oder Tumorschmerz. Bei SCS werden im Rückenmarkskanal auf dem Rückenmark feine Drähte – die sogenannte Elektroden – platziert, welche leichte elektrische Impulse an die schmerzverarbeitenden Fasern abgeben. Diese sanften, elektrischen Impulse modifizieren die Schmerzweiterleitung der Nerven an das Gehirn. Der Patient nimmt den Schmerz nicht mehr wahr. Er spürt stattdessen ein angenehmes Kribbeln im Schmerzareal.

## Anerkannte Anwendungsgebiete für SCS sind

- Rücken-Bein-Schmerzsyndrome
- Direkte oder indirekte Nervenverletzungen an den Armen oder Beinen mit ausstrahlenden Schmerzen (CRPS Typ I (Morbus Sudeck), CRPS Typ II)
- Neuropathische Schmerzsyndrome
- Chronischer Rücken/Beinschmerz nach vorangegangenen Bandscheiben- oder Wirbelsäulenoperationen (FBSS – Failed Back Surgery Syndrome)
- Attackenartige Brustschmerzen bei Verengungen der Herzkranzgefäße (therapierefraktäre Angina Pectoris)
- Attackenartige oder dauerhafte Beinschmerzen bei Verengungen der Beinschlagadern (therapierefraktäre arterielle Verschlusskrankheit, paVK)

- Brennende seitliche Bauchschmerzen (Flankenschmerzen) oder gürtelförmige Schmerzen im Bereich des Brustkorbs nach einer Herpes Zoster- Virusinfektion
- Schmerzen im Genital oder Beckenbereich (pelvine oder retropelvine sowie genitoanale Schmerzsyndrome) sowie Blasenfunktionsstörungen durch Stimulation der Sakralnerven im Steißbein
- Phantom/Stumpfschmerzen
- Chronischer Leistenschmerz nach mehrfachen Leistenoperation (Postherniotomiesyndrom)

Dies sollte idealerweise als Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts umgesetzt werden.

## Rückenmarkstimulation (Spinal Cord Stimulation/SCS)

Die Firma Boston Scientific bietet derzeit eins der aktuellsten Systeme im Bereich der SCS-Therapie an, welches die Zulassung für die Behandlung von paVK Patienten in Verbindung mit chronischen Schmerzen besitzt.

Das Precision Novi™ System ist ein Primärzellengerät, d.h. ein nicht wiederaufladbares System. Aufgrund des geringen Energieverbrauch bei Schmerzen in Verbindung mit einer paVK Erkrankung, bietet sich die Verwendung des Precision Novi™ System an. Die Betroffenen müssen sich keine Gedanken darüber machen den Batteriestatus des Gerätes stetig zu überprüfen und dieses kontinuierlich aufzuladen.

Des Weiteren profitieren Sie vom Illumina 3D Algorithmus. Diese intuitive Illumina 3D™-Software berücksichtigt die dreidimensionale Umgebung der Elektroden, sowie die Leitfähigkeit des Rückenmarks und des angrenzenden Gewebes. Ferner basiert das System auf der Multiwave-Technologie mit einer Vielzahl von Stimulationsoptionen und verschiedenen Wellenformen mit oder ohne Kribbelempfindung. Ein präzise Schmerzlokalisation und Schmerzabdeckung kann somit erreicht werden.





Dr. med. Thorsten Riethmann

## Informationen

### Krankenhaus St. Josef

Die Einrichtung der Stiftung der Cellitinnen zur H. Maria  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
Zentrum  
für den  
Bewegungs-  
apparat  
Bergstr. 6-12  
42105 Wuppertal  
Tel.: 0202 485-0 Zentrale  
www.cellitinnen.de



**Klinik für Schmerzmedizin**  
Chefarzt Dr. med. Cegla  
Neuromodulation  
Dr. med. Riethmann,  
Facharzt für Neurochirurgie/  
Neuromodulation  
Oberarzt / Leiter der Sektion Neuro-  
modulation  
Tel.: 0202 485-4671

**Boston Scientific Medizintechnik GmbH**  
Daniel-Goldbach-Straße 17  
40880 Ratingen  
GermanyNeuromodulation@bsci.com  
www.bostonscientific.com  
www.controlyourpain.com  
Folgen Sie uns auf Twitter @BSC  
Neuromod

### Patientenbroschüre



In den weiteren Ausführungen soll intensiver auf die attackenartigen Brustschmerzen bei Verengungen der Herzkranzgefäße (therapierefraktäre Angina Pectoris) und die attackenartigen oder dauerhaften Beinschmerzen bei Verengungen der Beinschlagadern (therapierefraktäre arterielle Verschlusskrankheit, paVK) eingegangen werden.

Millionen von Patienten leiden weltweit an chronischen Schmerzsyndromen welche ihre Ursache in rAP oder paVK haben. Konventionelle Therapieprogramme bringen leider oft nicht den ausreichenden schmerzlindernden Effekt, oder sind mit starken Nebenwirkungen behaftet sowie mit einem schlechten long- term- outcome.

Ein Großteil der vorhandenen Literatur und der momentan durchgeführten Studien zeigt, dass die SCS Therapie eine interessante alternative Therapieoption darstellt. Allerdings besteht momentan ein Mangel an prospektiv kontrollierten Registerstudien die den Effekt von SCS auf chronische Schmerzsyndrome vaskulärer Ursache beschreiben.

Studienergebnisse berichten über Schmerzlinderung und Verbesserung des mikrozirkulatorischen Blutflusses bei Patienten mit inoperabler paVK nach SCS Implantation.

SCS Patienten mit therapierefraktärer Angina Pectoris berichteten über eine deutliche Schmerzlinderung, einer damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität, einer allgemeinen Steigerung der körperlichen Aktivität und einer Verminderung der oftmals hochdosierten und mit erheblichen Nebenwirkungen behafteten Medikation. Nichts desto trotz fehlt es an systematischen prospektiven Register Studien, um den sofortigen sowie den Langzeit Effekt von SCS auf chronische Schmerzen, Blutfluss und Mobilität, sowie Sauerstoffsättigung und psychologische Stabilisierung der Patienten in Bezug auf Stimmung, Lebensqualität (QoL) und NAS zu zeigen.

In der Klinik für Schmerztherapie im St. Josef Krankenhaus in Wuppertal initiieren wir aktuell eine prospektiv kontrollierte Register Studie zur Darstellung von sofortigen und Langzeiteffekten von Spinal Cord Stimulation (Rückenmarkstimulation), in der die Effektivität der SCS in der Behandlung von chronischen Schmerzsyndrom verursacht durch therapierefraktäre Angina Pectoris (rAP) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) untersucht wird. Zusätzlich soll eine potentielle Korrelation zwischen dem Stadium der Erkrankung und dem Einsetzen der SCS Therapie aufgezeigt werden. Jeder Patient, der in diese Studie eingebunden ist, wird über 2 Jahre eingehend beobachtet, kontrolliert und medizinisch- wissenschaftlich bewertet.



## Komponenten des Neurostimulationssystems

### Die Elektroden:

Stabelektroden oder Plattenelektroden, die die Impulse vom Generator an das Rückenmark senden.

Der Impulsgenerator: Ein kleiner Batterie betriebener Generator (ähnlich einem Schrittmacher), der Impulse zu den Elektroden sendet.

### Das Programmiergerät:

Ähnlich einer Fernbedienung, mit welcher der Patient nach eigenem Ermessen die Stimulation von außen einstellen kann.

### Das Aufladegerät:

Bei dem oben beschriebenen Precision Novi™ System handelt es sich um ein nicht wiederaufladbares System, daher ist kein Aufladegerät notwendig.

Bei Systemen mit wiederaufladbaren Generatoren können Patienten die Batterie eigenständig wiederaufladen.

# Die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) – Sonderform bei Diabetes mellitus



## Klinische Manifestation

Die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) gilt als autoimmunologisch bedingte Erkrankung des peripheren Nervensystems. Sie ist eine sehr seltene Erkrankung und tritt bei ca. 4 von 100 000 Menschen im europäischen Raum auf. Sie kann in jedem Alter auftreten, gehäuft allerdings im 6. und 7. Lebensjahrzehnt und betrifft häufiger Männer. Das periphere Nervensystem umfasst Nerven, die sowohl motorische, sensible aber auch sogenannte autonome Funktionen übernehmen. Die klinische Präsentation kann sehr variabel sein. In der klassischen Ausprägung, die ca. 50% aller Patienten mit der Diagnose einer CIDP umfasst, klagen die Patienten typischerweise über eine sich im Verlaufe von Wochen bis Monaten entwickelnde Schwäche der Beine sowie der Arme, die sowohl körperstammnah (proximal) als auch – fern (distal) auftritt. So können Probleme auftreten bei der Fußhebung, so dass auch über geringste Erhöhungen wie beispielsweise eine Teppichkante gestolpert werden kann. Das Treppensteigen ist erschwert. Es können zunehmende Schwierigkeiten beim Zumachen kleiner Knöpfe, beim Nähen oder Stricken oder auch beim Flaschenöffnen auftreten. Darüber hinaus kann das Föhnen oder Kämmen der Haare sowie andere Überkopfarbeiten erschwert oder unmöglich sein. Die Schwäche in Armen und Beinen ist vergesellschaftet mit dem Auftreten von sensiblen Störungen in Form von Taubheitsgefühlen, Kribbelmißempfindungen oder auch einem oftmals als sehr störend empfundenen Engegefühl im Bereich der Beine und Arme. Selten treten auch Brennschmerzen auf. Die sensiblen Störungen werden oft verstärkt durch Kälte, so dass Patienten mit einer CIDP oft Erleichterung durch Wärme oder in den Sommermonaten empfinden. Bei der klassischen CIDP stehen die motorischen Ausfälle im Vordergrund. Neben der klassischen Ausprägung kann sich eine CIDP aber auch in „atypischen“ Varianten ausprägen. Hierbei werden rein motorische Verläufe (motorische CIDP), asymmetrische Manifestationen (multifokal akquirierte demyelinisierende sensomotorische Polyneuropathie-MADSAM),

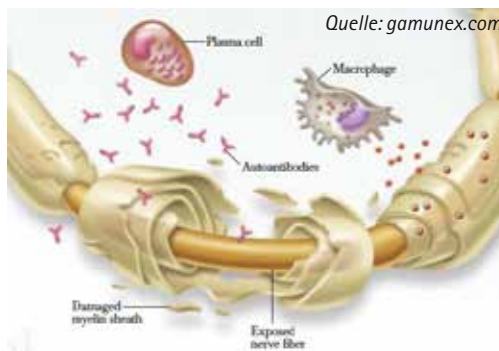
oder andere im Vordergrund stehende Beschwerden wie Gangunsicherheit, rein sensible Funktionsstörungen (sensible CIDP) ohne oder mit primär körperstammferner Manifestation (distal akquirierte demyelinisierende sensomotorische Neuropathie-DADS) unterschieden (Tabelle 1).

## Verlauf der Erkrankung

Im Gegensatz zu der am ehesten altersbedingten idiopathischen Polyneuropathie, die sehr langsam über Jahre fortschreitet, entwickelt sich die Symptomatik bei allen Erscheinungsformen (klassisch und atypische Varianten) jedoch in der Regel rascher, d.h. innerhalb von Wochen und Monaten. Der Verlauf kann sowohl kontinuierlich fortschreitend, aber auch schubförmig sein. Bei einem geringen Prozentsatz aller CIDP-Patienten beginnt die Erkrankung sehr rasch über wenige Tage (subakuter Beginn), so dass diese in aller Regel auch im Krankenhaus vorstellig werden und somit einer Therapie zugeführt werden können.

## Ursache der Erkrankung

Die CIDP gilt als Autoimmunerkrankung, die interessanterweise im Gegensatz zu den anderen bekannten Autoimmunerkrankungen wie z.B. der Multiplen Sklerose, eher im späteren Erwachsenenalter auftritt. Ursächlich für die Entstehung einer Autoimmunerkrankung ist wahrscheinlich eine Kreuzreaktion (molekulares Mimikry). Hierbei entsteht auf dem Boden einer Infektion eine Immu-



Dr. med. Juliane Klehmet



Prof. Dr. med. Andreas Meisel

| CIDP Phänotyp                                              | Klinische Merkmale                                                                    | Andere Charakteristika                                                       | Krankheitsverlauf                                           | Respons auf Therapie                                     |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Typische CIDP (>50%)                                       | Sensomotorisch, symmetrisch, proximal und distal, Beine>Arme                          | Assoziation mit untersch. Infektionen, hämatologische Erkrankungen           | Fortschreitend (progredient), schubförmig oder monophasisch | IVIG, Glukokortikosteroide (GS), Plasmapherese (PE)      |
| Rein sensibel (10–30%)                                     | Rein sensibel, symmetrisch, proximal und distal, Beine>Arme, führend Gangunsicherheit | Mögliche Hirnnervenbeteiligung                                               | Progredient oder schubförmig                                | IVIG oder GS, selten auch PE                             |
| Multifokal erworbene demyel. sensomotor. PNP (MADSAM, 15%) | Sensomotorisch, asymmetrisch, Arme>Beine                                              | Mögliche Hirnnervenbeteiligung                                               | Meist langsam progredient, selten schubförmig               | IVIG oder GS                                             |
| Distal erworbene demyel. PNP (DADS, 10%)                   | Führend sensibel, Schwäche distal, Beine>Arme                                         | Oft monoklonale Antikörper IgM, typische Veränderungen in Elektrophysiologie | Langsam progredient                                         | Ohne IgM: IVIG oder GS<br>Mit IgM: IVIG, ggfs. Rituximab |
| Rein motorisch (<10%)                                      | Rein motorisch, symmetrisch, proximal und distal                                      |                                                                              | Schubförmig                                                 | IVIG, mögliche Verschlechterung unter GS                 |
| Fokale CIDP (2%)                                           | Motorisch oder sensomotorisch, Plexusbeteiligung oder einzelne Nerven einer Gliedmaße |                                                                              | Langsam progredient                                         | IVIG oder GS                                             |

Tabelle 1: Klinische Erscheinungsformen der CIDP (nach Dalakas et al. 2011)

## Neuropathien bei Diabetikern

Welche Diagnosen ziehen Neurologen in Betracht, wenn ein Diabetiker mit sensiblen Ausfällen, Paresen oder Parästhesien vorstellig wird? Dieser Frage ist die Grifols Deutschland GmbH in einer repräsentativen Umfrage mit 60 Neurologen auf den Grund gegangen. Die mit Abstand meistgenannte Diagnose der Befragten war die Diabetische Neuropathie, die zugleich der häufigste Grund für periphere Neuropathien in den Industrienationen ist. Der Arzt sollte an eine CIDP denken, wenn Symptome einer Polyneuropathie sehr schnell auftreten. Therapiert wird die CIDP mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen. Corticosteroide sind bei CIDP-Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert.

Ein Lehrvideo zur klinischen und elektrophysiologischen Diagnose der CIDP erhalten interessierte Ärzte als Service der Grifols Deutschland GmbH

Ärzte können das Informationsvideo kostenfrei unter [CIDP-diagnose@grifols.com](mailto:CIDP-diagnose@grifols.com) anfordern.

antwort aufgrund von gemeinsamen, kreuzreagierenden Epitopen, die ihrerseits mit Komponenten des peripheren Nervensystems reagieren. Diese können zum Beispiel gegen die Hüllschicht, also das Myelin, gerichtet sein. Es kommt zu einer Schädigung des Myelins, also zu einer sog. Demyelinisierung. Höchstwahrscheinlich trägt aber auch eine Vorschädigung der Nerven, durch die bestimmte Epitope freigesetzt werden können, entscheidend dazu bei.

## Diagnose

Die Diagnose wird gestellt auf dem Boden der typischen klinischen Präsentation, Hinweisen für Demyelinisierung in der elektrophysiologischen Untersuchung oder in einer Nervenbiopsie sowie dem Ausschluss aller anderen in Fragen kommenden Ursachen für eine demyelinisierende Polyneuropathie. Klinisch zeigt sich hierbei das klinische Bild einer relativ rasch fortschreitenden sensomotorischen Polyneuropathie mit Beteiligung der Arme und Beine (wie oben beschrieben) in Verbindung mit dem klinischen Befund einer generalisierten Reflexauslösung oder –abschwächung (Tabelle 2).

Darüber hinaus ist jedoch auch die Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeiten erforderlich, um das demyelinisierende Schädigungsmuster nachweisen zu können. Hierfür gibt es mittlerweile klar definierte Kriterien der Demyelinisierung, die nach den derzeit geltenden Kriterien erfüllt sein müssen. Unterstützend ist die Untersuchung des Nervenwassers, die bei 70–90% aller Patienten mit CIDP eine typische Eiweißhöhung ohne sonstige entzündliche Veränderungen zeigt. Zudem zeigen ca. 50% aller CIDP-Patienten in der MR-tomographischen Darstellung entzündliche Veränderungen im Nervenplexus bzw. den –wurzeln. Auch in der ultrasonographischen Darstellung können multiple Nervenschwellungen als typischer Hinweis für eine chronische inflammatorische Neuropathie dargestellt werden.

Neben der klassischen Form kann die CIDP auch in Zusammenhang mit anderen, meist entzündli-

chen Erkrankungen auftreten. Hierzu zählen neben Infektionen auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen, entzündlich rheumatische Erkrankungen, Sarkoidose sowie metabolische Erkrankungen. Auch eine Assoziation mit malignen Erkrankungen im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms wurde vereinzelt beobachtet, insbesondere bei Lymphomen und malignem Melanom. Eine Assoziation mit einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) liegt häufiger vor, diese nehmen insgesamt einen etwas günstigeren Spontanverlauf, sprechen aber auch schlechter auf eine Behandlung an. Während die mit einem IgG- oder IgA-Paraprotein assoziierten demyelinisierenden Neuropathien in ihrem klinischen Bild und Verlauf der CIDP ähneln, ist die mit einem IgM-Paraprotein assoziierte Form separat zu betrachten.

## Therapie

Bei der gesicherten CIDP sind nachgewiesenermaßen wirksame Therapien die immunmodulatorische Therapie mit intravenösen Immunglobulinen, Glukokortikosteroiden und Plasmaaustauschverfahren, die in prospektiven und kontrollierten Studien Ansprechraten von ca. 50–75% aufweisen konnten. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) haben nachweislich gezeigt, bei der CIDP wirksam zu sein und haben ein geringes Nebenwirkungsprofil. Sie bestehen aus Spenderantikörpern und werden in einem hoch aufreinigenden Verfahren aus Spenderblut isoliert. Da es sich um körperfremdes Eiweiß handelt, kann es zu allergischen Reaktionen, insbesondere Hautreaktionen, kommen.

Für die objektive Bestimmung des Therapieansprechens werden etablierte Skalen verwendet, die zum einen die Beeinträchtigung des Patienten im alltäglichen Leben erfassen, zum anderen werden aber auch geeignete Einzelkraftmessungen, Messung der Griffstärke für die Evaluierung der Therapieansprechens herangezogen. Das Ansprechen bzw. die Verbesserung auf die jeweils eingeleitete Therapie kann beeinträchtigt sein durch einen schon länger währenden Krankheitsverlauf, durch den es bereits



## Klinische Kriterien

### Einschlusskriterien:

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

### Ausschlusskriterien:

Borrelieninfektion, Diphtherie, Drogen (Alkohol) oder Gifte  
Vererbte Neuropathie (Hereditäre sensomotorische demyelinisierende Neuropathie)  
Im Vordergrund stehende Blasen- und Mastdarmstörungen  
Diagnose anderweitiger Immunneuropathie  
IgM monoklonale Gammopathie mit anti-MAG-Antikörpern  
Andere Gründe für demyel. PNP (hämatologische Erkrankungen wie POEMS Syndrom, Myelom, diabetische Neuropathie, Lymphom, Amyloidose)

Tabelle 2: Klinische Kriterien der CIDP-Diagnostik nach Europäischen Föderation Neurologischer Gesellschaften (EFNS 2010)

zu einer fortgeschrittenen Schädigung der Nerven-faser selbst sogenannte sekundäre axonale Degeneration gekommen ist. Unter diesen Umständen gilt es dann primär, einen weiteren Fortgang der Erkrankung zu verhindern. Nach den aktuell vorliegenden Daten benötigen ca. 40–65% der Patienten mit CIDP eine dauerhafte Therapie, ca. 20% erreichen aber auch einen zwischenzeitlichen Krankheitsstillstand (Remission) ohne auf Therapie angewiesen zu sein und ca. 10–15% gelten als geheilt, d.h. sie benötigen keinerlei Therapie mehr.

Die Wahl der geeigneten Therapie hängt in erster Linie von der Gesamtsituation des Patienten ab.

### Sonderfall:

#### **CIDP bei Diabetes mellitus (CIDP-DM)**

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache für eine erworbene Polyneuropathie, die sich sowohl als axonale, aber auch als demyelinisierende Form manifestieren kann. Allerdings ist zu beachten, dass die CIDP gehäuft bei Diabetes mellitus auftritt. In einer Studie mit 100 Patienten hatten ca. 71 % der Patienten mit PNP eine diabetische Ursache, unter den verbleibenden ca. 30% der nicht-diabetogenen Ursachen fand sich immerhin ein Anteil von 9% mit CIDP (Lozeron et al. 2002).

Die Diagnose einer CIDP im Kontext mit dem Diabetes mellitus ist wichtig, da sie therapeutische Konsequenzen nach sich zieht: Während die diabetische PNP als solche nicht behandelbar ist, wird die CIDP-DM immunmodulatorisch wie die CIDP behandelt, allerdings sind Glukokortikosteroide hier relativ kontraindiziert. Die Diagnose CIDP-DM kann selbst für einen auf dem Gebiet der Immunneuropathien erfahrenen Neurologen eine Herausforderung darstellen. Sowohl die diabetisch bedingte Polyneuropathie als auch die CIDP bei Diabetes mellitus (CIDP-DM) weist ein demyelinisierendes Schädigungsmuster auf. Im Gegensatz zur diabetischen PNP sind die neuropathischen Zeichen jedoch sowohl in klinischer als auch in elektrophysiologischer Hinsicht deutlicher ausgeprägt. So ist das klinische Vorschreiten bei der diabetischen Polyneuropathie in aller Regel langsam, während es bei der CIDP-DM schneller voranschreitet. Die diabetische PNP weist eher sensible Ausfälle in Form von Taubheitsgefühlen, Kribbelmißempfindungen und vor allem Schmerzen akrodistal auf, während die CIDP-DM deutlichere motorische Beeinträchtigungen, vor allem proximal mit Beteiligung der Arme

und Hände aufweist, die mit einer generellen Reflexabschwächung einhergeht. Schmerzen sind bei der CIDP-DM dagegen eher selten. Die sensiblen Symptome bei der CIDP-DM führen oftmals zu Gangunsicherheit, insbesondere im Dunklen oder auf unebenen Wegen. Elektrophysiologisch zeigen sich bei der CIDP-DM deutlichere demyelinisierende Läsionsmuster. Auch der Liquorbefund geht bei der CIDP-DM mit einer deutlicheren Eiweißhöhung einher verglichen mit der diabetischen PNP (die allerdings ebenfalls in ca. 50% eine leichte Proteinerhöhung aufweisen kann) und ist daher zur weiteren Abgrenzung als diagnostische Maßnahme empfehlenswert. In der Suralisbiopsie zeigen sich zudem deutliche Hinweise für eine De- und Remyelinisierung, eine Einwanderung entzündlicher Zellen kann dagegen bei der CIDP-DM fehlen.

**Insgesamt gilt, dass vor allem bei Diabetes-Patienten, die trotz guter Blutzuckereinstellung an einer Polyneuropathie leiden, immer auch an eine CIDP gedacht werden sollte!**

Ist die Diagnose einer CIDP-DM gestellt, kommen vorrangig IVIGs nach dem üblichen Dosierungsschema zum Einsatz. Glukokortikosteroide sollten in Anbetracht des bestehenden Diabetes mellitus nur bei bestehenden Gegenanzeigen für IVIGs oder fehlendem Ansprechen auf IVIGs nach sehr sorgfältiger Prüfung und unter engmaschiger Überwachung eingesetzt werden. Darüber hinaus unterscheiden sich die sonstigen therapeutischen Maßnahmen nicht von denen der CIDP ohne Diabetes.

### **Zusammenfassung**

Die CIDP ist eine sehr seltene Erkrankung mit sehr heterogenem Erscheinungsbild, die häufig zusammen mit anderen chronischen Erkrankungen auftritt und durch immunmodulierende Therapien behandelbar ist. Der Diabetes stellt die häufigste Ursache einer Polyneuropathie dar. Allerdings tritt auch die CIDP gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus auf, die sich klinisch und in den anwendbaren Testverfahren von einer diabetischen Neuropathie unterscheidet. Liegt eine CIDP-DM vor, kann durch die immunmodulatorische Therapie mit in erster Linie intravenösen Immunglobulinen (IVIG) Symptome und Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden. Diagnose, Therapie und auch der Verlauf stellen eine Herausforderung für Ärzte, aber auch für Betroffene und Angehörige dar.

*Literatur beim Verfasser*

## Informationen

### ■ Dr. med. Juliane Klehmet

Leiterin der Sprechstunde für Immunneuropathien  
NeuroCure Clinical Research Center  
Berlin  
Charité Universitätsmedizin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

### ■ Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Oberarzt der Klinik für Neurologie  
Leiter des Integrierten Myasthenie-Zentrums Berlin (IMZ)  
NeuroCure Clinical Research Center  
Berlin  
Charité Universitätsmedizin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

### ■ Grifols Deutschland GmbH

Lyoner Straße 15  
60528 Frankfurt am Main  
Email: [info.germany@grifols.com](mailto:info.germany@grifols.com)  
[www.grifols.de](http://www.grifols.de)  
[www.cidp-info.de/de/web/cidp](http://www.cidp-info.de/de/web/cidp)

### ■ Patientenbroschüre

#### Leben mit CIDP

Ein Ratgeber für Patienten und Angehörige



### ■ Deutsche GBS Initiative e.V.

Bundesverband Geschäftsstelle  
Berlin  
Oboensteig 4  
13127 Berlin  
Telefon: 030 / 47 59 95 47  
Fax: 030 / 47 59 95 48  
[info@gb-selbsthilfe.de](mailto:info@gb-selbsthilfe.de)

# Bewegungstherapie als ergänzendes Therapiekonzept in der Onkologie am Beispiel der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)



Foto: Klaus Eppele / fotolia.de

## Einleitung zur CLL

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämieform der westlichen Länder; in Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 72 Jahre; vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der altersabhängig höheren Inzidenz der CLL ist von einer steigenden Prävalenz der Erkrankung auszugehen.

**D**ie CLL ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Lymphozytose, also einer Ansammlung einer bestimmten Unterform der weißen Blutkörperchen im Blut. Neben einer erhöhten Infektneigung kann es bei einer Beteiligung des Knochenmarks durch Verdrängung der normalen Blutbildung zu einer Anämie und/oder Thrombozytopenie kommen, die sich mit einer Leistungsminderung und Luftnot bei Belastung bzw. einer Blutungsneigung äußern. Meist geht die CLL auch mit einer Vergrößerung von Lymphknoten, Milz und Leber einher, weshalb sie nicht nur zu den Leukämien, sondern auch zu den indolenten Lymphomen gezählt wird.

Der Krankheitsverlauf der CLL ist sehr heterogen, bei vielen Patienten wird die Diagnose im frühen, asymptomatischen Stadium, beispielsweise im Rahmen einer Routineblutentnahme gestellt. In diesen Fällen kann der Patient oftmals über viele Jahre mit einer „watch and wait“-Strategie beobachtet werden bis eine Therapiebedürftigkeit eintritt. Eine Therapieindikation besteht beispielsweise aufgrund von großen Lymphomen, einer Verschlechterung des Blutbildes oder belastender B-Symptome, wie Fieber, Nachtschweiß oder einem ungewollten Gewichtsverlust. In selteneren Fällen verläuft die Erkrankung rascher und aggressiver, ähnlich einer akuten Leukämie. Bei diesen Patienten lassen sich meist bestimmte ungünstige prognostische Faktoren nachweisen. Eine besondere Rolle spielen hierbei Veränderungen im Erbgut der CLL-Zellen, wie Mutationen eines einzelnen Ab-

schnitts oder Verlust des kurzen Armes des Chromosoms 17 (sogenannte TP53 Mutation oder Deletion 17p), die ein alternatives therapeutisches Vorgehen erfordern.

## Therapeutische Ansätze

Über viele Jahrzehnte wurde die CLL intermittierend mit Chlorambucil behandelt mit dem Ziel einer Symptomkontrolle. Bei den jüngeren und körperlich fitten Patienten konnten die Behandlungsergebnisse durch Kombination verschiedener Chemotherapeutika, wie Fludarabin mit Cyclophosphamid (FC) verbessert und tiefere, länger andauernde Remissionen erzielt werden. Die Einführung des gegen das CD20-Oberflächenmolekül gerichteten Antikörpers Rituximab revolutionierte die Behandlung der Lymphome, inklusive der CLL. Mit der Hinzunahme von Rituximab zur FC-Kombinationschemotherapie (FCR) konnte bei den jüngeren und körperlich fitten CLL-Patienten erstmals sogar eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt werden. Bei einer Subgruppe dieser Patienten mit dem günstigen Prognosefaktor mutierter IGHV-Status dauert das Ansprechen auf die FCR-Behandlung inzwischen so lange an, dass sogar von einer dauerhaften Krankheitskontrolle, ggf. sogar Heilung ausgegangen werden kann.

Auch bei den älteren und den unfitten Patienten hat sich die Chemoimmuntherapie, also die Kombination aus Chemotherapie und einem Antikörper

durchgesetzt. Bei den körperlich fitten >65 Jahre alten Patienten sollte aufgrund des höheren Infektionsrisikos anstatt FCR, die Kombination von Bendamustin und Rituximab (BR) erwogen werden. Bei den unfitten Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen oder eingeschränkter Nierenfunktion kommt Chlorambucil kombiniert mit einem CD20-Antikörper, vorzugsweise mit dem neueren Obinutuzumab oder alternativ mit Ofatumumab oder Rituximab zum Einsatz.

### **Bewertung der Patientenfitness für die Therapieentscheidung**

Bei der Auswahl der Chemoimmuntherapie werden also das Patientenalter und das Vorhandensein bzw. der Schweregrad der Begleiterkrankungen (z.B. mittels CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score bewertet), sowie die Nierenfunktion des Patienten berücksichtigt; erfahrungsgemäß spiegeln die letzteren Parameter Fitness der Patienten besser wider als das kalendarische Alter.

Neben diesen Faktoren muss eine Untersuchung der CLL-Zellen auf das Vorhandensein der Deletion 17p und/oder TP53-Mutation erfolgen, da Patienten mit diesen genetischen Hochrisikomerkmale nicht nur einen rascheren und aggressiveren Krankheitsverlauf haben, sondern meist schlecht oder nur kurz auf eine Chemoimmuntherapie ansprechen. Lange Zeit stellte der gegen das CD52-Oberflächenmolekül gerichtete Antikörper Alemtuzumab für diese Patienten die einzige wirksame Therapieoption dar, die allerdings mit einem hohen Risiko für schwere (opportunistische) Infektionen behaftet ist und seit der Marktrücknahme im Jahr 2012 für die Behandlung von CLL-Patienten nur eingeschränkt verfügbar ist.

### **Zielgerichtete Wirkstoffe – Kinase Inhibitoren**

Durch ein genaueres Verständnis der Entstehung von Lymphomen und der Stoffwechselprozesse der CLL-Zellen konnten mehrere neue zielgerichtete Substanzen entwickelt werden. Die beiden Kinase-Inhibitoren Idelalisib und Ibrutinib, die im Stoffwechselweg des B-Zell-Rezeptors an der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) und der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) wirken, sind bereits zugelassen. Ibrutinib wurde vorrangig als Monosubstanz entwickelt, Idelalisib hingegen zu Beginn der Therapie in Kombination mit Rituximab. Die Subgruppe der Patienten mit einer Deletion 17p und/oder TP53-Mutation spricht erstaunlich gut auf die Kinase-Inhibitoren an, allerdings bleibt ihre Prognose auch mit dieser neuen Therapieoption ungünstiger als bei CLL-Patienten ohne diese Hochrisikomerkmale. Daher sollte insbesondere bei jüngeren, körperlich fitten Patienten mit einer Deletion 17p und/oder TP53-Mutation weiterhin die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation erwogen werden.

Die zielgerichteten Kinase-Inhibitoren stellen nach der Einführung der Antikörper einen weiteren

großen Meilenstein in der Therapie der CLL und anderer Lymphome dar. V.a. für die ansonsten schwierig zu behandelnden Hochrisikopatienten mit einer Deletion 17p und/oder TP53-Mutation, sowie für Patienten mit einem raschen Krankheitsrückfall nach einer Chemoimmuntherapie stellen die Kinase-Inhibitoren Ibrutinib und Idelalisib sehr wichtige Therapieoptionen dar. Darüberhinaus steht mit dem BCL-2 Antagonisten ABT-199 (Venetoclax) in Kürze voraussichtlich eine weitere sehr vielversprechende Substanz mit einem gänzlich anderen Wirkmechanismus zur Verfügung und für die Folgejahre ist die Zulassung weiterer zielgerichteter Substanzen zu erwarten.

Die neuen zielgerichteten Therapieoptionen weisen ein günstiges Toxizitätsprofil auf und sind unter Beachtung einiger spezifischer, aber seltener Nebenwirkungen aufgrund ihrer meist guten Verträglichkeit unabhängig von der körperlichen Fitness und dem Alter einsetzbar.

### **Körperliches Training als sinnvolle Begleittherapie**

In aktuellen Studien werden die neuen Substanzen entweder zusätzlich zur Chemoimmuntherapie eingesetzt mit dem Ziel, deren Effektivität zu steigern oder als Alternative zur Chemotherapie-Komponente mit dem Ziel, weniger toxische, ggf. chemotherapiefreie Protokolle zu entwickeln. Diese könnten bei einem Großteil der CLL-Patienten eingesetzt werden und somit zu einer Aufweichung oder sogar Aufhebung der momentan praktizierten Differenzierung zwischen körperlich fitten und unfitten Patienten führen. Nichtsdestotrotz ist die Erhaltung und Verbesserung der körperlichen Fitness aller hämatologisch-onkologischer Patienten ein wichtiges therapeutisches Ziel, das insbesondere bei der CLL, als Erkrankung des fortgeschrittenen Alters eine besondere Herausforderung darstellt.

Zahlreiche Studien belegen, dass durch körperliches Training nach Diagnosestellung einer onkologischen Erkrankung die Nebenwirkungen der medizinischen Therapie reduziert und damit der Behandlungsverlauf verbessert werden kann. So kann u.a. das Fatiguesyndrom reduziert, die körperliche Leistungsfähigkeit gefördert, psychische Parameter stabilisiert und die Lebensqualität der Patienten unter Therapie und in der Nachsorge somit gesteigert werden. Zudem zeigen erste Hinweise, dass bei einigen Entitäten auch das Gesamtüberleben verbessert werden kann. Möglicherweise kann auch die Wiedereingliederung von Patienten in den Alltag nach Ende der Therapie schneller ermöglicht werden.

### **Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT) in der onkologischen Versorgung**

Körperliche Aktivität hilft – und das nicht nur allgemein, sondern auch und insbesondere onkologischen Patienten vor, während und nach der medizinischen



Dr. med. Paula Cramer



PD Dr. med. Thomas Elter



PD Dr. Freerk Baumann





Therapie. Hieß es noch vor wenigen Jahren, Krebspatienten seien von bewegungstherapeutischen Interventionen ausgenommen, so zeichnet sich nun auf Basis fortschreitender, wissenschaftlicher Evidenz im Bereich der supportiven Therapien ein Paradigmenwechsel ab: Gezielte, individuell dosierte körperliche Aktivität ist sowohl bei onkologischen Patienten mit einem kurativen Therapieansatz als auch bei solchen, die palliativ behandelt werden, notwendig und ausdrücklich zu empfehlen. Sie reduziert und verhindert erkrankungs- und therapiebedingte Nebenwirkungen und hat einen äußerst positiven Einfluß auf die Lebensqualität sowie die physische und psychosoziale Gesamtkonstitution des Patienten.

Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT) als personalisiertes Behandlungskonzept überführt aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse auf direktem Weg in die onkologische Versorgung. Sie bietet Krebspatienten ein in zahlreichen Studien erprobtes Trainingsangebot, das bewegungstherapeutische Interventionen zur Erhaltung und Stabilisierung von Kraft, Ausdauer, Beweglichkeit und Koordination individuell kombiniert.

Im ersten Schritt entscheidet der Arzt über die Notwendigkeit und die Tauglichkeit zur OTT-Teilnahme. Dann erstellt der Therapeut gemeinsam mit dem Patienten ein auf einer strukturierten sportwissenschaftlichen Diagnostik basierendes Trainingsprogramm. Die individuelle Anamnese berücksichtigt dabei:

- die Krebsentität und ihre Auswirkungen im bisherigen Krankheits- und Therapieverlauf.
- das medizinische Behandlungskonzept und die damit verbundenen Nebenwirkungen (Defizit).
- mögliche Bewegungserfahrungen des Patienten, seine bewegungsspezifischen Potentiale und Präferenzen werden ebenfalls in die Therapieplanung einbezogen (Ressource).

Signifikant positive Effekte zielgerichteter, bewegungstherapeutischer Interventionen können aktuell u.a. beim Krebstherapie-assoziierten Fatigue-Syndrom und bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie (CIPN) belegt werden, die im Folgenden exemplarisch beschrieben werden:

## Fatigue

Der Ausprägungsgrad der Fatigue ist vor Trainingsbeginn zu bestimmen. Es gilt: Je ausgeprägter das Fatigue-Syndrom, desto geringer die Intensität des Trainings. Eine schwere Fatigue stellt keine Kontraindikation dar. Überlastungen können die Fatigue-Problematik allerdings verstärken und sollten vermieden werden. Wir empfehlen allgemein 90 bis 120 Minuten moderates Training pro Woche während der adjuvanten medizinischen Therapie. Grundsätzlich ist bei Fatigue-Patienten eine Erhöhung von Frequenz und Dauer des Trainings einer Steigerung der Trainingsintensität vorzuziehen.

Höhere Intensitäten sind bei onkologischen Patienten zu empfehlen, die nur eine leichte Fatigue haben. Bei starker Fatigue sind Trainingseinheiten von geringer Intensität zu wählen, z.B. Walken/Radfahren von mehreren Einheiten à 5 bis 10 Minuten. Krafttraining wird dann bei starker Fatigue zunächst ohne Widerstand durchgeführt. Bei Toleranz können nach und nach leichte Gewichte ergänzt werden. Generell sind zudem sanfte Bewegungsformen wie Tai Chi, Qigong oder Yoga beim Krebstherapie-assoziierten Fatigue-Syndrom empfehlenswert.

## Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN)

Motorische und sensorische Dysfunktionen, die im Rahmen einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie auftreten, können mittels bewegungstherapeutischer Interventionen reduziert werden. Sensomotorisches Training und Vibrationstraining haben sich als effektiv gezeigt. Sensomotoriktraining führt zu einer Verbesserung der Gleichgewichtskontrolle, Vibrationstraining zu einer Regeneration von Empfindungsstörungen. Wir empfehlen eine Therapie-dauer von 6 bis 36 Wochen:

- 2 bis 6 TE pro Woche à 6 bis 30 Minuten sensomotorisches Training.
- Das Vibrationstraining erfolgt bei einer Vibrationsfrequenz von 18 Hertz und höher, Steigerung um 2 Hertz nach jeweils 1 bis 2 Wochen; Amplitude 1 mm und höher. Alle Übungen werden im bipedalen Vorfußstand durchgeführt. Zur Reduktion einer Polyneuropathie in den Händen wird nach den gleichen Prinzipien trainiert.

Das grundlegende Ziel ist die Verbesserung und Optimierung der Versorgungsstruktur für Tumorpatienten, um die Lebensqualität nachhaltig positiv zu beeinflussen.

Unabhängig von der Teilnahme an den Sportstudien, können alle Krebspatienten der Uniklinik Köln vom kostenlosen Angebot einer Bewegungstherapie auf der Fläche der Onkologischen Trainingstherapie (OTT) profitieren.

Die Uniklinik Köln bietet seit letztem Jahr eine spezielle 5-tägige OTT-Fortbildung für Sport- und Physiotherapeuten an.

## Informationen

■ **Dr. med. Paula Cramer**  
 ■ **PD Dr. med. Thomas Elter**  
 Deutsche CLL-Studiengruppe  
 Uniklinik Köln  
 Direktor Prof. Dr. med. Michael Hallek  
 Klinik I für Innere Medizin  
 50924 Köln  
[www.uk-koeln.de](http://www.uk-koeln.de) | <http://innere1.uk-koeln.de/> | [www.cio-koeln-bonn.de](http://www.cio-koeln-bonn.de) | [www.dcllsg.de](http://www.dcllsg.de)

■ **AG Bewegung, Sport und Krebs**  
 PD Dr. Freerk Baumann  
 PD Dr. med. Thomas Elter  
<http://innere1.uk-koeln.de/forschung/ag-bewegung-sport-und-krebs>

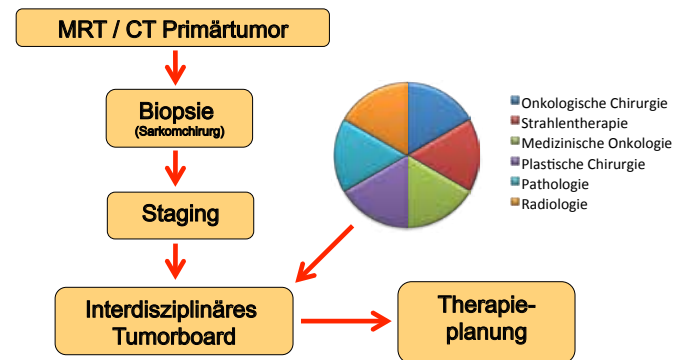
■ **Gilead Sciences GmbH**  
 Fraunhoferstr. 17  
 82152 Martinsried / München  
[www.gilead.com](http://www.gilead.com)

# Sarkome – bösartige Weichteiltumoren

## Diagnostik und Therapie

Einen Knoten hat fast jeder Erwachsene schon an sich tasten können – und fast immer handelt es sich um gutartige Veränderungen, wie z.B. Grützbeutel (Atherome), Fettgeschwulste (Lipome) oder Überbeine (Ganglien). Sehr selten liegt aber auch ein bösartiger, potentiell tödlicher Tumor, ein Sarkom, vor. Diese zu Erkennen stellt besonders für Hausärzte eine große Herausforderung dar – und bei Verdacht oder gesicherter Diagnose sollten Patienten an spezialisierten Sarkomzentren behandelt werden. Nur einer von 1000 tastbaren Knoten stellt sich als Sarkom heraus. Auftreten können Sarkome überall im Körper. Da sie zunächst meist wenige Beschwerden verursachen, sind sie klinisch vielfach nicht von gutartigen Veränderungen zu unterscheiden. Beschwerden treten häufig erst durch die zunehmende Raumforderung und Verdrängung auf, was die frühzeitige Erkennung und Behandlung erschwert. Sarkome sind biologisch sehr unterschiedlich und erfordern eine pathologische Untersuchung durch einen Referenzpathologen.

Abb. 1: Systematische Therapieplanung



**T**rotz der medizinischen Fortschritte der letzten Jahre ist selbst mit einer aggressiven multimodalen Therapie nach wie vor nur ein Teil der Patienten, die an einem Sarkom erkrankt sind, langfristig heilbar. Zudem erhöhen onkologisch nicht fachgerecht durchgeführte Biopsien und Operationen die Morbidität (Nebenwirkungen einer Operation) von Weichteilsarkomen deutlich.

Wenn Weichteilsarkome in spezialisierten Zentren erkannt und zügig behandelt werden, lassen sich die Heilungschancen verbessern und Morbiditätsrisiken verringern. Der messbare prognostische Vorteil ist umso ausgeprägter, je zeitnäher die Diagnose gestellt wurde.

Die großen Fortschritte im biologischen Verständnis und in der molekularen Kategorisierung von Sarkomen haben in den letzten Jahren eine neue Ära der individualisierten Therapie eingeläutet. Damit ist eine substanzielle Verbesserung der Patientenversorgung greifbar geworden.

### ... Beschwerden die ein Sarkom macht

Im Gegensatz zu vielen epithelialen („Karzinome“) und hämatologischen Neoplasien (z.B. Lymphome, Leukämien) weisen Patienten mit Sarkomen keine B-Symptome auf. D.h. ungewollter Gewichtsverlust oder Nachtschweiß tritt nicht auf. Wichtigster Hinweis auf das Vorliegen eines Weichteilsarkoms ist nach AWMF-Leitlinien (Evidenzgrad I) ein schmerzloser Weichteilknoten, der

- größer als 2 Kubikzentimeter ist,
- nachweislich neu aufgetreten ist,
- eine tiefe anatomische Lage aufweist.

Nur jeder tausendste Weichteilknoten stellt tatsächlich ein Sarkom dar. Die genannten Kriterien

erleichtern deshalb die Selektion derjenigen Patienten, bei denen eine Biopsie oder eine erweiterte Diagnostik angezeigt ist.

### Vorsicht bei intramuskulären Raumforderungen

Vorsicht ist geboten bei Raumforderungen, die im Muskel liegen: Undifferenzierte Sarkome sind häufig in hohem Maße nekrotisch (zerfallen). Nicht selten führt selbst ein Bagateltrauma zu einer Einblutung in den Tumor. Die Unterscheidung zwischen einem Bluterguss (Hämatom) und einem eingebluteten Tumor kann damit schwierig werden. Schon beim geringsten Zweifel, ob es sich um einen Tumor oder ein Hämatom handelt, empfehlen wir vor der Ausräumung immer ein Kontrastmittelhaltiges Magnetresonanztomogramm (MRT). Gegebenenfalls sollte der Patient in einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden.

Die im klinischen Alltag nicht seltene „Oops“ („Hoppla“-)Situation, die zufällige Diagnose eines Sarkoms bei Resektion einer vorab als gutartig eingestuften Raumforderung, findet sich bei bis zu einem Drittel aller Sarkompatienten. Damit verbunden sind meist erhöhte Raten an Spätfolgen oder Funktionseinschränkungen bei der radikalen Nachresektion des Ursprungstumors. Im Zweifel ist deshalb eine vorhergehende Biopsie immer empfehlenswert.

### Spezialprechstunde und Sarkom-Board

Sarkome müssen durch ein Team („interdisziplinär“) behandelt werden. Je nach Ausdehnung, Lokalisation und Histologie sind mehrere chirurgi-



Prof. Dr. med.  
Sebastian Bauer

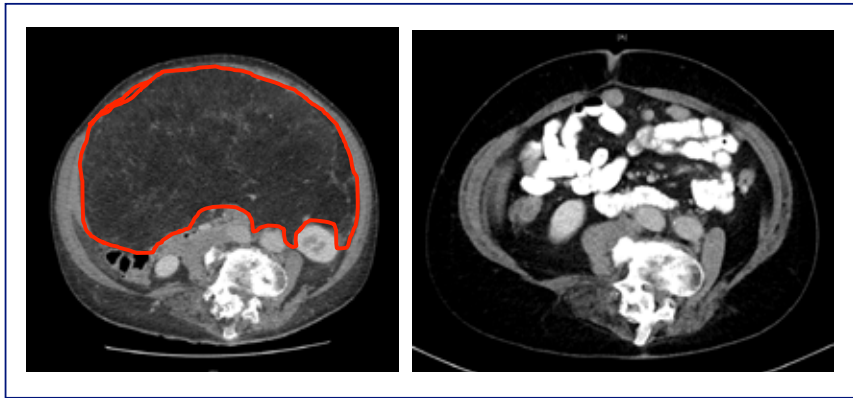


Abb 2: Linkes Bild mit riesigem Tumor in der Bauchhöhle. Biopsie ergab ein hochdifferenziertes Liposarkom. Primäre komplette Resektion des Tumors möglich (rechtes Bild 2 Jahre nach der Operation ohne Rest-tumor).

sche, internistische, strahlentherapeutische sowie diagnostische Disziplinen gefordert. Konsilanforderungen und telefonische Absprachen allein werden der Komplexität der Fragestellungen in den allermeisten Fällen nicht gerecht. Telemedizinische Herangehensweisen könnten diesbezüglich in den kommenden Jahren eine wichtige Unterstützung bei der raschen Einholung von Zweitmeinungen helfen.

Am Sarkomzentrum des Westdeutschen Tumorzentrums Essen werden seit über vielen Jahren Sarkompatienten wöchentlich interdisziplinär im Rahmen einer Expertenrunde („Sarkom-Board“) besprochen und seit 2008 auch durch eine interdisziplinäre Sprechstunde ambulant beraten. Die Besprechung der Patienten erfolgt dabei ausnahmslos im Team wodurch die Entscheidungsfindung beschleunigt und auch die Aspekte aller Fachdisziplinen berücksichtigt werden. Die Kommunikation zwischen den betreuenden Ärzten untereinander bildet das Rückgrat jeder Sarkomtherapie (Abb. 1)

### Diagnostik: Biopsie lege artis durchführen!

Um einen Weichteiltumor als Sarkom zu identifizieren, ist im Bereich der Gliedmaßen und des Körperstamms die Bildgebung mittels Kontrastmittel-MRT notwendig. Bestätigt sich der Verdacht, beispielsweise durch Kontrastmittelaufnahme oder durch die Morphologie (Aussehen im MRT), stellt die Probebiopsie den nächsten Schritt dar. Die Lokalisation des Tumors sowie seine Morphologie entscheiden darüber, ob eine Sonographie-, CT- oder MRT-gesteuerte – Punktionsbiopsie beziehungsweise eine Inzisionsbiopsie (Offene Probe-Entnahme mit Hautschnitt) indiziert ist.

Die Biopsie sollte immer ein Chirurg durchführen, der gegebenenfalls auch die endgültige Sarkom-Operation vornimmt; unsachgemäß durchgeführte Biopsien können die onkologische Radikalität kompromittieren, die Nebenwirkungen sowie die Funktionseinschränkungen durch eine Operation erhöhen und sogar zu Amputationen führen. CT- oder MRT-gesteuerte Biopsien sind daher auch unbedingt zwischen Radiologie und Chirurgie abzustimmen.

Auch bei intraabdominellen und retroperitonealen Tumoren, die keine typische epitheliale Klinik aufweisen, sollte immer eine Probeentnahme vor endgültiger Diagnose angestrebt werden (Abb. 2). Der häufig getätigte Ausspruch „Ist erst einmal Luft am Tumor, ist alles zu spät“, trifft bei fachgerechter, geplanter Durchführung für Sarkompatienten nicht zu. Das „Platzen“ von Tumoren durch Biopsien gibt es nicht. Allerdings gibt es natürlich in seltenen Fällen Blutungs- oder Infekt-Komplikationen.

Ist der Biopsiebefund positiv, muss zunächst im Tumorboard ein Therapiefahrplan erstellt werden. Dabei fungiert der Sarkompathologe als Lotse für das Therapiekonzept.

Je nach Tumor kann der frühzeitige Einsatz einer Chemotherapie die Entwicklung von Metastasen vorbeugen oder aber lässt sich die Resektabilität (Operationsfähigkeit) durch die Vorbehandlung verbessern. Während bei „low-grade“ (G1; geringes Bösartigkeitspotential) Sarkomen die Operationen im Vordergrund stehen, muss bei high-grade (G2 oder G3, hohes Bösartigkeitspotential) Sarkomen des Knochens primär eine Chemotherapie eingesetzt werden. Diese verbessert meist auch die Resektabilität der Tumoren. Bei der Therapie von Weichteilsarkomen kommt es auf die genaue Differenzierung an. Mithilfe moderner molekularpathologischer Methoden lassen sich inzwischen mehr als 150 verschiedene Subgruppen unterscheiden, für die sehr unterschiedliche prognostische Faktoren und Therapieverfahren zur Verfügung stehen.

### Behandlung lokalisierter Sarkome

Wichtigster Prognosefaktor von Weichteilsarkomen ist der Differenzierungsgrad. Klinisch relevant ist die Trennung in Low-grade (G1) und High-grade Sarkome (G2 und G3); denn bei Letzteren treten sowohl Lokalrezidive als auch Metastasen deutlich häufiger auf.

Darüber hinaus spielen Tumorgöße (T1: ≤5cm vs T2: >5cm) und die anatomische Lage (oberflächliche [a] vs tiefe Lage [b]) eine prognostisch wichtige Rolle. Alle drei Faktoren gehen in die zuletzt 2010 aktualisierte UICC-Klassifikation ein. Für die häufigsten Sarkomarten (Liposarkome, Leiomyosarkome, Undifferenzierte pleomorphe Sarkome, Synovialsarkome) lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen damit gut vorhersagen. Bei einer ganzen Reihe von Sarkomsubgruppen greift die Klassifikation nur bedingt (GIST, alveoläre Weichteilsarkome, Klarzellsarkome, epitheloidzellige Sarkome u.A.) – Experten müssen auf individuelle Prognose-Scores oder die Daten größerer Fall-sammlungen zurückgreifen.

Eine unvollständige Resektion oder sogar eine Ruptur (das Einreißen) des Tumors im Körper kann die Prognose dramatisch verschlechtern.

### Operative Therapieoptionen

Entscheidend für die Wahl der Therapie bei lokalisierten Tumoren hängt vom Grad der Bösartigkeit,

## Informationen

■ Westdeutsches Tumorzentrum Essen (WTZ)  
Sarkomzentrum  
Prof. Dr. med. Sebastian Bauer  
PD Dr. med. C. Pöttgen; Prof. Dr. med. HU Steinau; Prof. Dr. med. J. Treckmann; Dr. med. D. Geismar, Dr. med. L. Podleska, Dr. med. AC Reis, Prof. Dr. G. Täger, PD Dr. med. O. Müller, Dr. med. P. Temming  
Hufelandstraße 55  
45147 Essen  
Tel.: +49 (0) 201-723-83535  
E-Mail: sarkom@uk-essen.de  
www.wtz-essen.de

■ PharmaMar GmbH / Kontakt Deutschland  
Uhlandstraße 14  
10623 Berlin  
Tel: +49 (0) 30 3199 182-0  
Fax: +49 (0) 30 3199 182-20  
www.pharmamar.com

■ Das Lebenshaus e.V.  
Organisation für Patienten mit seltenen soliden Tumoren  
Untergasse 36, 61200 Wolfersheim  
Hotline 0700 4884 0700  
www.daslebenshaus.org



dem Grading, ab. Low-grade (G1)-Sarkome werden – wenn möglich – ausschließlich operiert. Wurde eine R0-Resektion nicht erreicht, sollte man in jedem Fall eine Nachoperation erwägen. Wenn diese für den Patienten mit deutlichen Funktionseinschränkungen (z.B. eine Amputation oder Bewegungseinschränkung) verbunden ist, kann auch eine postoperative Strahlentherapie erfolgen.

High-grade (G2/G3)-Sarkome erfordern eine Resektion weit im Gesunden; denn in der Verbundzone zum Normalgewebe kommen vermehrt Satellitenherde vor. Einigkeit über den idealen Sicherheitsabstand gibt es auch zwischen Sarkomexperten nicht. Generell gilt als minimaler Abstand 10 Millimeter, wobei bei Mitnahme z.B. einer für den Tumor wenig durchlässigen Grenzschicht (z.B. die Knochenhaut, oder auch eine Muskelfaszie) der Abstand auch geringer sein kann. Manche Tumoren erfordern auch einen größeren Abstand. Viele Sarkome lassen sich zwar im Gesunden entfernen (R0), allerdings nicht mit weiten Sicherheitsabständen. Daher muss vor Operationen immer das Therapieverfahren geprüft werden, mit denen der Tumor z.B. verkleinert oder im Randbereich abgetötet werden kann. Eine exakte anatomische Zuordnung (dreidimensionale Beschreibung, topographische Orientierung) sollte durch die Chirurgen immer erfolgen. Pathologen können dann ggf. genau sagen, an welcher Stelle der Rand zu knapp ist. Nur so kann eine Gewebe-schonende Nachentfernung (Nachresektion) erfolgen. Diese Orientierung erfolgt ganz klassisch mit der Einfärbung des entnommenen Präparates mit Tusche.

Trotz einer chemo- und /oder strahlentherapeutischen Vorbehandlung bleiben im Regelfall nach einer Operation große Gewebdefekte zurück, die nicht durch eine einfache Hautnaht verschlossen werden können. Entweder muss eine Höhle mit normalem Gewebe ausgefüllt werden, oder aber die entstandene Hautlücke mit Ersatzhaut, oder durch einen Hautlappen von anderer Stelle geschlossen werden.

### **Therapie metastasierter Weichteilsarkome**

Die Behandlung metastasierter Weichteilsarkome richtet sich auch heute noch in erster Linie nach dem Krankheitsdruck, der Ausdehnung der Erkrankung beziehungsweise dem Allgemeinzustand des Patienten.

Die Standardbehandlung in der palliativen Situation besteht in einer Monotherapie mit Doxorubicin; Bei Therapieansprechen werden dann in der Regel vier bis sechs Kurse appliziert und erst bei erneuter Progression stehen eine Reihe von Chemotherapeutika zur Verfügung.

Zu den älteren Zweitlinientherapien zählen Ifosfamid, Dacarbazin sowie Gemcitabin und Docetaxel. Seit wenigen Jahren existiert zudem eine neue Behandlungsoption mit dem aus einer Seescheide (*Ecteinascidia turbinata*) isolierten natürlichen Wirkstoff Trabectedin. Die Wirksamkeit von Trabec-

tedin ist am besten bei Leiomyosarkomen und Liposarkomen belegt, und hat sich bei diesen Tumoren als hoch signifikant wirksamer erwiesen als Dacarbazin. Grundsätzlich wird ein teilweise lang anhaltender klinischer Nutzen auch bei anderen Sarkomen beobachtet. Mithilfe sequenzieller Therapien gelingt es bei manchen Patienten, die Krankheit über mehrere Jahre gut zu kontrollieren.

Seit 2013 steht mit Pazopanib zudem erstmalig eine zielgerichtete Therapie zum Einsatz bei Weichteilsarkomen zur Verfügung.

### **Chemo- und Strahlentherapie von Sarkomen, die sich nicht operieren lassen**

Für nicht-operable Tumoren stehen verschiedene neoadjuvante Therapieverfahren zur Auswahl, die prinzipiell auch in Kombination einsetzbar sind.

Behandlungsoptionen sind die Chemotherapie, die Strahlentherapie oder eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie. Die höchsten Remissionsraten lassen sich mit kombinierten Therapien erreichen. Insbesondere bei Sarkomen des Stammes oder im Kopf-Halsbereich sollte man früh die Indikation zur präoperativen Strahlentherapie prüfen. Dabei stehen neben der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und der Tomotherapie auch die Protonentherapie zur Verfügung. Die Protonentherapie erlaubt es, hohe Strahlendosen außerordentlich genau zu applizieren und das umliegende Gewebe zu schonen. Insbesondere bei Sarkomen im Kopf-Hals-Bereich sowie bei Sarkomen im Bereich der Wirbelsäule gelingt es, die Belastung von empfindlichem Gewebe, wie zum Beispiel dem Rückenmark, auf ein Minimum zu reduzieren.

Eine alleinige Strahlentherapie lässt sich bei lokalisierten, resektablen Tumoren dann einsetzen, wenn Kontraindikationen gegen chirurgische Maßnahmen vorliegen.

Abschließend bleibt zu konstatieren, dass eine erfolgreiche individuelle, interdisziplinäre Diagnostik und Therapie für betroffene Patienten unbedingt in einem auf Sarkome spezialisierten Fachzentrum erfolgen sollte. Der behandelnde niedergelassene Kollege ist hier als persönlicher Ansprechpartner des Erkrankten und als überweisende Instanz gefragt und gefordert. Das offene Sarkom-Board, in das auch externe Ärzte ihre Fallbesprechungen einbringen können, findet jeden Donnerstag um 15.30 in der Bibliothek der Unfallchirurgie statt.

*Sarkomgruppe und interdisziplinären Sarkomsprechstunde*

*Koordination: Bettina Kreymann  
0201-723-83535*

*sarkom@uk-essen.de*

*Literatur beim Verfasser*



*Trabectedin ist ein Medikament, das man ursprünglich aus einer bestimmten Meerestierart – den Manteltieren oder Tunicata – gewonnen hat, das heute jedoch synthetisch von dem Unternehmen PharmaMar hergestellt wird. Es gehört zu den wenigen innovativen Arzneimitteln in der Behandlung von Weichteilsarkomen, die in den letzten Jahren auf den Markt gekommen sind.*

*Die den Krebs bekämpfende Wirkung beruht im Wesentlichen darauf, dass es bestimmte Proteine hemmt, die für ein korrektes Funktionieren der DNA unbedingt erforderlich sind. Die DNA (Desoxyribonukleinsäure) befindet sich im Kern einer Zelle und enthält die genetischen Informationen darüber, wie eine Zelle wächst, sich teilt und welche Aufgabe sie zu erfüllen hat. Trabectedin bindet an die DNA und produziert Brüche in der Kette, die tödlich für die Krebszellen sind. Es verlangsamt auch die Vermehrung der Krebszellen, indem es in ihren Zellzyklus eingreift.*

*Foto: PharmaMar GmbH*

# Adrenogenitales Syndrom (AGS) – eine seltene Erkrankung der Nebennierenrinde



Foto: Uniklinik Heidelberg



Dr. med. Ioana Monica Inta

**A**drenogenitales Syndrom: Die Bezeichnung stammt aus dem lateinischen „ad reno“, („bei der Niere“). Damit wird die Nebenniere (ca. 8–10 g schwer) bezeichnet, die sich am Ober- rand der Niere befindet, und verschiedene Hormo- ne bildet.

Die erste Beschreibung der Therapie eines Kindes mit AGS liegt 65 Jahren zurück. Damals wurde von Prof. Dr. Wilkins am Johns-Hopkins-Hospital (Balti- more, USA), ein Neugeborenes mit einem Salzver- lustsyndrom und vergrößerten Nebennieren, wel- ches im Sterben lag, durch die Gabe von Cortison erfolgreich behandelt.

Beim AGS ist die Bildung von Cortisol („Stress- hormon“) und Aldosteron („Salzhormon“) gestört. In Folge dessen kommt es zu einer Überstimulation der Nebennierenrinde (NNR) und es fallen Vorstu- fen der Hormone an, die in Androgene (männliche Sexualhormone) umgewandelt werden. Daher kann es zu einer Virilisierung (Vermännlichung) von Mädchen kommen, beziehungsweise zu einem ver- frühten Pubertätseintritt bei Jungen. Der Mangel an Cortisol und Aldosteron kann zu lebensbedroh- lichen Krisen führen und eine lebenslange Substi- tution dieser Hormone ist erforderlich.

## Physiologie und Pathophysiologie

Die Ausgangssubstanz für die Produktion der NNR- Hormone ist Cholesterin (Abb. 1). Durch verschie- dene Enzyme werden aus Cholesterin die Hormone Aldosteron („Salzhormon“: reguliert Salz-, Wasser-

haushalt und Blutdruck); Cortisol („Stresshormon“: reguliert Energiehaushalt, Zucker- und Fettstoff- wechsel) und Androgene wie Dehydroepiandroste- ron (DHEA) gebildet.

Die Hormonproduktion aus der Nebennierenrinde wird durch Feedbackmechanismen („Rückkopplung“) vom Hypothalamus und der Hypophyse („Hirnan- hangsdrüse“) gesteuert (Abb. 2). Aus dem Hypotha- lamus wird CRH (Corticotropin Releasing Hormon) freigesetzt und stimuliert die Produktion von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) in der Hypophyse. Dadurch wird die NNR zur Bildung von Cortisol an- geregt. Durch den Anstieg des Cortisols kommt es zu einer negativen Rückkopplung des Hypothalamus und die ACTH-Bildung wird reduziert (Abb. 2).

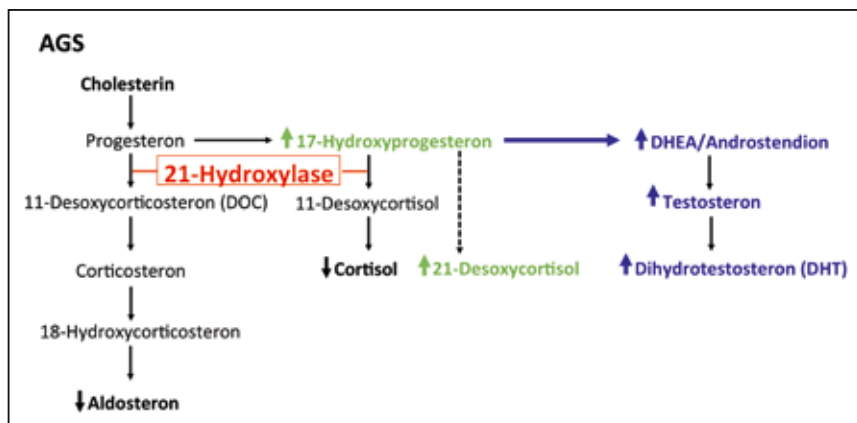
Beim AGS kommt es durch einen erblich beding- ten Enzymmangel zu einer Fehlfunktion der Neben- nierenrinde. Es wird zu wenig Cortisol produziert und damit ist der negative Rückkopplungsmecha- nismus aufgehoben (Abb. 2). Der Hypothalamus und die Hypophyse setzen vermehrt CRH und ACTH frei, die die Hormonproduktion in der NNR stimu- lieren. Der häufigste Enzymdefekt ist der 21-Hydr- oxylyase-Mangel (klassisches AGS). Dadurch kommt es zu einer vermehrten Bildung von 17-Hy- droxyprogesteron (17-OH-Progesteron) und weiter- er Androgene (Abb. 1). Diese andauernde Stimula- tion der Nebenniere führt auch zur Vergrößerung des Organs, welches typischerweise bei unbehan- delten Neugeborenen zu finden ist. Daher im Engli- schen auch die Bezeichnung „congenital adrenal hyperplasia“ (CAH).

Je nach Enzymdefekt und Restfunktion wird das AGS in verschiedene Formen unterteilt. Das klassi- sche AGS beruht auf einem 21-Hydroxylase-Man- gel und wird in Salzverlust (Cortisol- und Aldoste- ron-Biosynthese Störung) und ohne Salzverlust (nur Cortisol-Biosynthese Störung) unterschieden. Bei den nicht-klassischen („late-onset“) AGS-For- men sind Defekte in der 21-Hydroxylase, 17-Hydr- oxylyase, 11β-Hydroxylase und 3β-Hydroxysteroid- Dehydrogenase (3β-HSD) beschrieben.

## Prävalenz und Vererbung des AGS

Die Prävalenz liegt in Deutschland bei 1:13000 Neugeborenen. Die Erkrankung wird autosomal-

Abb. 1:  
Gestörte Hormon-  
synthese bei 21-Hydroxylase  
Enzymdefekt



rezessiv vererbt. Das heißt, die Eltern können gesund sein, dabei jedoch Träger für den Enzymdefekt sein (Abb. 3). Das Risiko ein erkranktes Kind zu bekommen liegt damit bei 25 % (da dieses Kind von beiden Eltern das veränderte Allel des Gens erben muss).

## Symptome

Bei einem klassischen AGS mit Salzverlust kommt es in der zweiten bis vierten Lebenswoche durch die Störung in der Cortisol- und Aldosteron-Biosynthese zu dem klinischen Bild des Salzverlustsyndroms mit Trinkschwäche, Gewichtsverlust, Exikose, Apathie, Erbrechen, niedrigem Blutdruck und Blutzucker. Es besteht eine ausgeprägte Serum-elektrolytstörung mit erhöhter Kalium- und erniedrigter Natriumkonzentration. Im Verlauf kommt es zu einer metabolischen Azidose („Säuerung des Blutes“).

Bei Mädchen mit klassischem AGS kommt es bereits intrauterin durch die vermehrte Androgenproduktion zu einer Virilisierung des äußeren Genitales. Diese kann in Abhängigkeit der Restaktivität des genetisch veränderten Enzyms unterschiedliche Ausprägungen haben. Bei Jungen kommt es zu einer stärkeren Pigmentierung des Genitales und zu einer verfrühten Reifung des Penis mit Pubarche ohne Vergrößerung der Hoden (Pseudopubertas präcox).

Diese klinischen Merkmale können auch bei einem klassischen AGS ohne Salzverlustsyndrom auftreten.

Bei dem late-onset AGS ist noch genug Restenzymaktivität vorhanden, um eine ausreichende Hormonproduktion in der NNR zu gewährleisten. Diese Patienten werden ohne eindeutige Virilisierungszeichen geboren. Jedoch kann in jeder Entwicklungsphase des Kindes eine Virilisierung auftreten. Dann fallen Mädchen durch vorzeitige Schambehaarung, Schweißgeruch, vermehrte Behaarung, Akne oder nach der Menarche mit Zyklus- und Fertilitätsstörungen auf. Bei Jungen kommt es zur vorzeitigen Schambehaarung und Schweißgeruch. Außerdem führt die vermehrte Androgenproduktion zu einem schnelleren Wachstum und Beschleunigung der Knochenreifung. Bei diesen Kindern wird es ohne eine entsprechende Behandlung zu einem vorzeitigen Verschluss der Wachstumsfugen kommen und zu einer verminderten Erwachsenengröße.

Die Diagnose eines AGS im Erwachsenenalter wird bei Frauen häufig im Rahmen der Kinderwunschprechstunde diagnostiziert und imponiert klinisch als Hirsutismus (vermehrte Behaarung), tiefere Stimme, Klitorishypertrophie, Zyklusstörung bis zur Oligomenorrhoe und Infertilität, Akne, Seborrhoe, Haarausfall.

Eine Besonderheit stellt der 11 $\beta$ -Hydroxylase Mangel dar. Hier kommt es aufgrund der Erhöhung von 11-Desoxycorticosteron (DOC) zu einem Hypertonus (Bluthochdruck). Ein Salzverlustsyndrom tritt nicht auf.

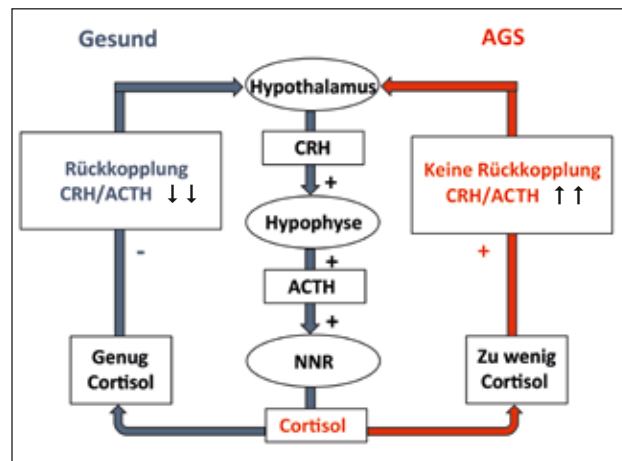
## Diagnostik

Bei Neugeborenen wird in Deutschland am dritten Lebenstag das Neugeborenen-Screening durchgeführt, im Rahmen dessen 17-OH-Progesteron in einer Trockenblutprobe semiquantitativ gemessen wird. Eine erhöhte Konzentration von 17-OH-Progesteron im Neugeborenen-Screening stellt allerdings nur eine Verdachtsdiagnose, insbesondere bei Frühgeborenen, dar. Diese können aufgrund der Unreife ihrer NNR noch erhöhte, auch stressbedingte Konzentrationen aufweisen, ohne dass ein AGS vorliegt. Sollte im Neugeborenen-Screening ein auffälliger Steroid-Befund erhoben werden, muss das betroffene Neugeborene zur weiteren diagnostischen Abklärungen in einem Pädiatrisch-Endokrinologischen Zentrum vorgestellt werden. Die weitere Labordiagnostik umfasst dann die Bestimmung der Serum Elektrolyte, ACTH, 17-OH-Progesteron und 21-Desoxycortisol und der Plasma-Renin-Aktivität. Typischerweise sind diese Substanzen, wie auch die Androgene, im Serum deutlich erhöht (Abb. 1).

Sollte sich in der Konfirmationsdiagnostik im Serum ein AGS bestätigen, ist die molekulargenetische Untersuchung des CYP21A2 (OMIM 201910) Gens zu empfehlen und eine Hormonsubstitution (Cortison und Fludrocortison) muss umgehend begonnen werden. Nach dem Gendiagnostikgesetz muss der Patient (Erziehungsberechtigte bei Minderjährigen) bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung umfangreich aufgeklärt werden und schriftlich sein Einverständnis für die Untersuchung erklären. Bei allen genetischen Untersuchungen ist eine genetische Beratung der Familie durchzuführen.

Bis dato sind 188 Mutationen des CYP21A2-Gens beschrieben ([www.hgmd.cf.ac.uk/ac](http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac)) worden. Je nach Mutation kann zwischen einem schweren AGS (keine Rest-Enzymaktivität) und einer milden Form unterschieden werden (mit Rest-Enzymaktivität).

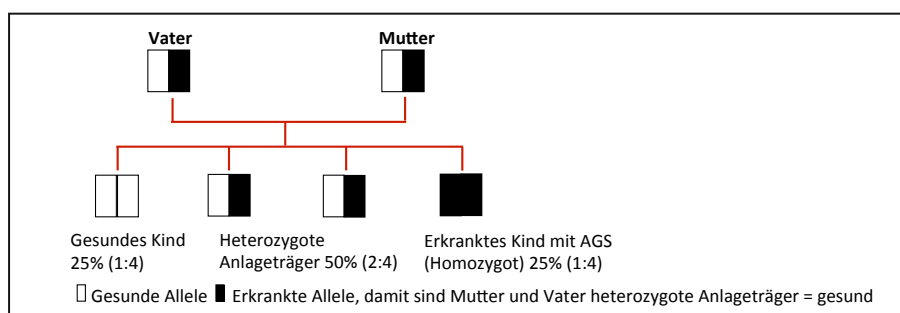
Bei einem late-onset AGS ist das Neugeborenen-Screening häufig unauffällig, da eine signifikante Restenzymaktivität vorhanden ist, um die



Copyright: Dr. med. I. Inta

Abb.2. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und dessen Feedback-Mechanismus

Abb. 3 Autosomal-rezessive Vererbung



Copyright: Dr. med. I. Inta



## PRESSEINFORMATION

**Pfizer Pharma engagiert sich zum Thema „seltene Erkrankungen“ und Patientenaufklärung.**

Mit der Website [www.ttr-fap.de](http://www.ttr-fap.de) steht ein Online-Angebot mit Informationen und Services rund um die seltene Erbkrankheit Transthyretin-assoziierte familiäre Amyloid-Polyneuropathie (TTR-FAP) zur Verfügung. Die Website richtet sich sowohl an Menschen, die vermuten, dass sie von einer TTR-FAP betroffen sein könnten, als auch an bereits diagnostizierte Patienten und deren Angehörige. Besucher finden dort nicht nur grundlegende Informationen zur Erkrankung wie Symptome und Therapiemöglichkeiten. Hilfreiche Services wie das klickbare „Dialog-Werkzeug“ zur Vorbereitung auf

den Arztbesuch runden das Angebot ab. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung vergehen bei seltenen Erkrankungen wie der TTR-FAP häufig Jahre. Das hängt unter anderem damit zusammen, dass die Symptome zunächst meist unspezifisch sind. So können sensomotorische Störungen wie ein verringertes Temperaturempfinden oder Empfindungsverlust in Händen oder Füßen auftreten. Manchmal leiden Betroffene begleitend unter Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen, abwechselnden Episoden von Durchfall und Verstopfung oder ungewolltem Gewichtsverlust. Vielen Betroffenen hilft weiter, mehr über die Erkrankung, ihre Symptome und den Krankheitsverlauf zu erfahren. [www.ttr-fap.de](http://www.ttr-fap.de)

## Informationen

■ **Dr. med. Ioana Monica Inta**  
Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetes  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg  
Zentrum für angeborene Endokrinopathien im Zentrum für seltene Erkrankungen Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430,  
69120 Heidelberg  
Tel: 0049-6221-564002 (Zentrale)  
[contact@med.uni-heidelberg.de](mailto:contact@med.uni-heidelberg.de)

■ **Prof. Dr. med. Markus Bettendorf**  
Leiter der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetes  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg  
Zentrum für angeborene Endokrinopathien im Zentrum für seltene Erkrankungen Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430,  
69120 Heidelberg  
Tel: 0049-6221-564002 (Zentrale)  
[contact@med.uni-heidelberg.de](mailto:contact@med.uni-heidelberg.de)

■ **Christiane Waldmann**  
Geschäftsstelle der  
AGS- Eltern- und Patienteninitiative e.V.  
Baumschulenstr. 1, 89359 Kötzing  
Tel +49 8221 96 35 37  
Fax +49 08221 96 35 38  
[geschaeftsstelle@ags-initiative.de](mailto:geschaeftsstelle@ags-initiative.de)

NNR-Hormonproduktion zu gewährleisten. Diese Kinder fallen erst durch eine „Pseudopubertät“ auf.

### Therapie

Ein gesunder Erwachsener produziert täglich ca. 20-25 mg Cortisol. Dazu sind Patienten mit AGS nicht in der Lage und müssen daher lebenslang mit Cortisol substituiert werden. Die medikamentöse Therapie wird bei Kindern mit Hydrocortison (HC) oral durchgeführt. Das HC wird in 3 Einzelgaben, entsprechend der physiologischen Tagesrhythmik, verabreicht. So wird in der Regel 50 % der Dosis morgens, 25 % mittags und 25 % der Dosis abends verabreicht.

Nach Abschluss des Größenwachstums kann Hydrocortison durch Dexamethason (eine Einzelgabe abends) oder im Pubertätsalter durch Prednisolon (abends) ersetzt werden. Diese Therapeutika haben eine höhere Potenz und eine längere Halbwertszeit, könnten sich jedoch auf das Wachstum negativ auswirken.

Bei AGS mit Salzverlust muss das fehlende Mineralokortikoid durch die Einnahme von 9- $\alpha$ -Fludrocortison (Präparat Astonin-H oder Florinef) ersetzt werden.

Eine Besonderheit stellt die AGS-Therapie bei Neugeborenen und Säuglingen dar, da zusätzlich zur Hormonersatztherapie eine Kochsalz-Substitution durchgeführt wird.

Außerdem muss beachtet werden, dass physiologisch in einer Stress-Situation im Körper 2 - 4 x mehr Cortisol gebildet wird. Diese Reserve fehlt bei AGS Patienten, deswegen muss in solchen Situationen immer die Hydrocortison-Dosierung verdoppelt bis vervierfacht werden. Sollte eine orale Gabe nicht möglich sein, muss alternativ eine rektale Gabe (z.B. mit Rectodelt® Zäpfchen) oder eine parenterale Gabe des Hydrocortisons erfolgen. Umge-

hend sollte in diesen Situationen der Arzt kontaktiert werden!

Alle Patienten mit AGS brauchen einen Notfallausweis und sollten diesen stets bei sich tragen, damit die lebensnotwendige Hormonsubstitution immer gewährleistet ist (auch z.B. bei Bewußtlosigkeit).

Die Therapieziele sind die Nebennierenrinden-Funktionsstörung zu kompensieren, ein normales Gedeihen, eine normale Erwachsenengröße, zeitgerechte Pubertätsentwicklung, eine normale psychomotorische Entwicklung und Fertilität zu erreichen. Die Medikamente müssen regelmäßig eingenommen werden und die Therapieeinstellung sollte in einem Pädiatrisch-Endokrinologischen Zentrum überwacht werden. Die klinischen und biochemischen Kontrolluntersuchungen werden in den ersten 2 Lebensjahren vierteljährlich, bei Kindern bis zum Abschluss der Wachstumsphase halbjährlich und dann jährlich durchgeführt und die Therapie individuell modifiziert. Die Therapiekontrolle besteht aus regelmäßigen körperlichen Untersuchungen, Kontrolle des Längenwachstums und der Gewichtszunahme, der Pubertätsentwicklung, des Blutdruckes, sowie der Steroidmetaboliten im Blut, Speichel oder Urin.

Das AGS ist eine chronische Erkrankung, die lebenslang eine adäquate Hormonsubstitution notwendig macht. Während in der Kindheit das Erreichen einer normalen Nebennierenrindenfunktion, psychomotorischen Entwicklung, Wachstum und Pubertätsverlauf im Vordergrund steht, sind bei Erwachsenen die Aufrechterhaltung einer normalen Nebennierenrindenfunktion und Fertilität, sowie die normale Lebensqualität als primäre Ziele der Therapie anzusehen.

### Fazit

- AGS ist eine chronische Erkrankung, die autosomal rezessiv vererbt wird.
- AGS muss konsequent behandelt werden, um eine gute Prognose mit altersentsprechender psychomotorischer Entwicklung, normalem Wachstum, Pubertätsverlauf und Fertilität zu erreichen.
- Situativ Stressdosierung zur Vermeidung von Krisen mit potentiell tödlichem Ausgang.
- Immer den Notfallausweis mit Information zur Diagnose und Therapie bei sich tragen.

### Glossar

CRH = Corticotropin Releasing Hormone

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

CAH = Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Feedback = Rückkopplung

Pseudopubertas praecox = „falsche“ vorzeitige Pubertät = autonome Produktion (hypophysen-unabhängig) der Sexualsteroid

Late-onset AGS = nicht klassisches AGS, „später beginnendes“ AGS

*Literatur beim Verfasser*

# Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET) sind eine seltene Erkrankung, sie machen etwa 1% aller Bauchspeicheldrüsentumoren aus. Nach heutiger Auffassung entstehen sie aus pluripotenten Zellen im Pankreas, nicht aus Inselzellen. Der früher gebräuchliche Begriff der „Inselzelltumoren“ sollte daher vermieden werden. Die Fähigkeit der pNET Hormone zu synthetisieren und auszuschütten resultiert in eindrucksvollen klinischen Hormonexzess-Syndromen. Am häufigsten treten Insulinome und Gastrinome (Zollinger-Ellison-Syndrom) auf. Diese sogenannten funktionellen pNET machen jedoch nur eine Minderheit der Gesamterkrankung aus. Nicht-funktionelle, hormoninaktive Tumoren sind mit 60–90% aller pNET in der Mehrzahl.

## Einleitung und Epidemiologie

Die Häufigkeit von Neuerkrankungen (Inzidenz) pankreatischer neuroendokriner Tumoren (pNET) steigt weltweit an. In einer deutschen Untersuchung im Zeitraum 1976 bis 2006 erhöhte sich die Rate an Neuerkrankungen von 0,03 auf 0,25 /100.000 Einwohner und Jahr. Das Inzidenzmaximum liegt in der 6. und 7. Lebensdekade.

Über 90% der pNET treten sporadisch auf. Zu den statistischen Risikofaktoren zählen eine positive Familienanamnese für Malignome, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum und Diabetes. Den größten Einfluss auf den Inzidenzanstieg dürfte jedoch die verbesserte Diagnostik besitzen. Alle pNET besitzen ein malignes Potential, d.h. die Fähigkeit zur Bildung von Metastasen.

Selten sind pNET genetisch determiniert, die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1) macht den größten Anteil aus. Darüber hinaus haben die von Hippel-Lindau-Erkrankung, die Neurofibromatose Typ 1 und die tuberöse Sklerose eine erhöhte Rate an pNET. Den im Rahmen familiärer Syndrome auftretenden Tumoren ist häufig ein langsames Wachstum als den sporadischen zu eigen, wenngleich das Risiko für multifokale Manifestationen erhöht ist.

Die Erkrankung wird meistens im fortgeschrittenen (metastasierten) Stadium diagnostiziert, da Frühsymptome fehlen. Durch den zunehmenden Einsatz hochauflösender Bildgebung wie Endosonographie und MRT steigt auch die Auffindung kleiner Läsionen an.

Die seltenen Insulinome bilden zwei Ausnahmen: sie treten klinisch frühzeitig in Erscheinung und metastasieren in weniger als 10% der Fälle. Praktisch immer sind sie im Pankreas zu finden. Die

Rate an Neuerkrankungen liegt bei 1–3 pro Million Einwohner und Jahr. Gastrinome besitzen eine Inzidenz von etwa 0,5–2 pro Million Einwohner und Jahr. Sie liegen zu 25% im Pankreas, die Mehrzahl entstammt dem Zwölffingerdarm/Duodenum. Eine Metastasierung ist in 60–90% der Fälle zu beobachten. Etwa ein Viertel der Gastrinome ist mit dem Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) vergesellschaftet.

Die Prognose der pNET hängt im Wesentlichen von Differenzierungsgrad und Ausbreitung ab. In historischen Kollektiven (1973–2004) lag das mittlere Überleben differenzierter pNET bei 42 Monaten. Aufgrund verbesserter diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten ist inzwischen eine Verlängerung zu erwarten, wenngleich belastbare Daten fehlen. Der Grund dafür liegt in der Seltenheit der Erkrankung, die eine statistische Beurteilung erschwert.

## Klinik

Die nicht-funktionellen pNET treten klinisch meist erst in Erscheinung, wenn sie eine Größe erreichen, die Beschwerden auslöst oder wenn sie metastasieren. Die am häufigsten auftretenden Symptome umfassen unspezifische abdominelle Beschwerden (35 – 78%), Gewichtsverlust (20 – 35%) und Übelkeit (45%). Bei über 50% der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen vor.

## Diagnose

Ein einfaches, wenig aufwendiges Verfahren zum Erkennen eines nicht-funktionellen pNET ist eine Ultraschalluntersuchung/Sonographie. Die niedrige

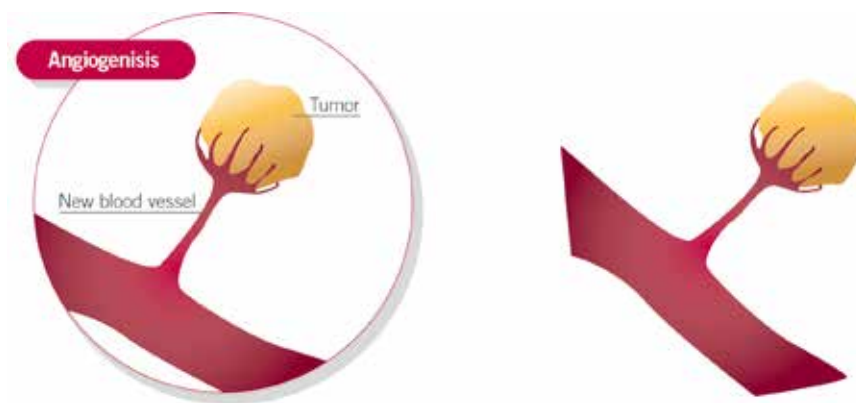


Dr. med. Harald Lahner



Detektionsrate von 39% kann durch kontrastverstärkten Ultraschall (CEUS) erhöht werden. Diagnostischer Goldstandard ist die Endosonographie (EUS) in den Händen eines erfahrenen Untersuchers, die mit der Möglichkeit einer Aspirationszytologie (FNAC) zur weiteren Differenzierung beitragen kann.

In der Computertomographie (CT) erscheinen pNET typischerweise als vermehrt durchblutete Knoten, zum Teil mit Verkalkungen. Auch in der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich die Tumore nachweisen. Etwa 8 von 10 pNET lassen sich so entdecken. Eine weiter verbesserte Aufklärungsrate besitzt die Positronenemissionstomographie (PET) mit der radioaktiv markierten Substanz DOTATOC. Kombiniert mit einer CT zeigt sie als DOTATOC PET CT die höchste Aufklärungsrate unter den radiologischen Verfahren.



Laborchemischer Tumormarker differenzierter pNET ist Chromogranin A. Dieses Glykoprotein ist Bestandteil der sekretorischen Granula neuroendokriner Zellen. Ein Abfall um mehr als 30% korrelierte in einer Untersuchung mit einem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie. Als pNET-Such- oder Ausschlussmarker ist es aufgrund zahlreicher Interferenzen weniger geeignet, die

Sensitivität und Spezifität liegen nur zwischen 50 und 75%.

Die biochemische Diagnose eines Insulinoms stellt eine Herausforderung dar und sollte in Kooperation mit einem endokrinologischem Zentrum erfolgen. Typisch ist eine Trias aus Symptomen einer Unterzuckerung, gleichzeitig niedrigem Blutzucker  $\leq 40$  mg/dl und Rückgang dieser Symptome nach Glukosezufuhr (Whipple-Trias). Laborchemisch wegweisend sind: dokumentierte Glukosespiegel  $\leq 40$  mg/dl, begleitend erhöhte Insulinspiegel  $\geq 6$   $\mu$ U/ml bzw. 3 U/l (ICMA), C-Peptidspiegel  $\geq 200$  pmol/l, Proinsulinspiegel  $\geq 5$  pmol/l, Beta-Hydroxybutyratspiegel  $\leq 2,7$  mmol/l und das Fehlen von Sulfonylharnstoffderivaten und anderen exogenen Faktoren im Plasma bzw. Urin. Diese Parameter werden üblicherweise im 72h-Fastentest erhoben, der unter stationären Bedingungen durchgeführt wird.

Magengeschwüre, Schluckstörungen und Durchfall sind klinische Anzeichen für ein Gastrinom. Insbesondere bei wiederholten Magengeschwüren ohne Bakteriennachweis, nicht-heilenden Geschwüren oder der Kombination von Magengeschwüren mit einer Nebenschilddrüsenüberfunktion sollte eine genaue Abklärung erfolgen. Bewiesen wird die Diagnose bei deutlich ( $>10$ -fach) erhöhten Nüchtern-Serum-Gastrinspiegeln bei gleichzeitig niedrigem Magen- pH  $< 2$ .

### Chirurgische Therapie

Bei den funktionellen, hormonaktiven pNET sollte nach Möglichkeit immer eine chirurgische Resektion erfolgen, da der Hormonexzess sowohl die Sterblichkeit als auch den Schweregrad der Erkrankung entscheidend beeinflusst.

Insulinome sollten stets chirurgisch entfernt werden, da eine Heilung in über 90% der Fälle zu erwarten ist.

Auch bei den sporadisch auftretenden Gastrinomen steht die Resektion im Vordergrund. Da die Mehrzahl der Gastrinome Metastasen bildet, ist eine entsprechende hormonanalytische und bildgebende Nachsorge hier besonders wichtig.

Eine Besonderheit stellen Patienten mit MEN-1-Syndrom dar. Da die pNET bei ihnen multifokal zu erwarten sind und meist weniger aggressiv verlaufen, werden sie erst bei dynamischem Wachstum oder größerem Tumolvolumen operativ entfernt. Aufgrund der komplexen Tumorerkrankung sollte die Therapie in einem endokrinologischem Zentrum erfolgen.

Die Notwendigkeit der chirurgischen Entfernung gut differenzierter, nicht-funktioneller pNET  $< 2$  cm ist umstritten. Demgegenüber steht eine watch-and-wait Strategie. Größere oder dynamisch wachsende pNET sollten chirurgisch reseziert werden, ggf. gemeinsam mit Lebermetastasen. Regelmäßige Kontrollen sind notwendig, um den Verlauf der Erkrankung bzw. ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen und – falls erforderlich – eine medikamentöse Therapie einzuleiten.



## Medikamentöse Therapie fortgeschrittener pNET

### – Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie ist bei differenzierten pNET seit den 1980er Jahren etabliert und spielt bis heute eine wichtige Rolle bei der Therapie. Das gängige Protokoll besteht aus der Kombination von Streptozotocin (STZ) mit 5-FU. Durchgeführt wird sie vor allem bei

- hoher Tumormasse
- symptomatischer Tumorerkrankung
- schnellem Tumorwachstum
- geplanter OP, zur präoperativen Tumorverkleinerung.

Durchschnittlich 3 von 4 Patienten sprechen auf die Therapie an und erreichen nach 8 Monaten Dauer eine mindestens stabile Krankheitsphase, die auch nach Therapieende meist für längere Zeit anhält. Die Verträglichkeit ist bei unterstützender Begleitbehandlung gut. Beobachtete Nebenwirkungen sind Übelkeit (37% der Patienten), Schwäche (23%) und Entzündungen der Mundschleimhaut (17%). Alternativ und bei in Deutschland limitierter Verfügbarkeit von STZ kann eine systemische Chemotherapie mit Temozolomid +/- Capecitabine erwogen werden. Hierzu gibt es jedoch bisher nur Studien mit kleinen Fallzahlen, so dass eine allgemeine Empfehlung nicht ausgesprochen werden kann.

Bei den undifferenzierten Neuroendokrinen Karzinomen (NEC G3) wird analog zu den kleinzelligen Karzinomen eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid verabreicht, unabhängig vom Primärtumor.

### – Zielgerichtete Therapie

Tyrosinkinasehemmer (TKI) und mTOR-Hemmer sind seit 2010 bzw. 2011 zugelassene Substanzen für Patienten mit fortschreitenden, nicht-resezierbaren, differenzierten pNET. Die beiden Medikamente unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus. Während TKI die Gefäßneubildung des Tumors blockieren und ihn so von der Nährstoffversorgung abschneiden, hemmen mTOR-Inhibitoren eine Schaltstelle für das Zellwachstum. Der Beweis für die Wirksamkeit wurde in zwei prospektiv randomisierten Phase-III-Studien geführt. Patienten mit inoperablen, fortgeschrittenen pNET (G1/ G2) und dokumentierter Krankheitsprogression in den vorangegangenen 12 Monaten erhielten entweder TKI bzw. mTOR-Hemmer oder Placebo. Die Prüftherapien wurden bis zum Nachweis einer Progression oder bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen verabreicht. Der TKI verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber Placebo von 5,5 auf 11,4 Monate und verringerte das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung um 58%. Die mTOR-Hemmung verlängerte das mediane PFS gegenüber Placebo von 4,6 auf 11,0 Monate

und verringerte das Progressionsrisiko um 65 %. An Nebenwirkungen traten bei dem TKI vor allem Diarrhoe (59 % der Patienten), Übelkeit (45 %) und Schwäche/Kraftlosigkeit (34 %) auf, bei dem mTOR-Hemmer Entzündungen der Mundschleimhaut (64 %), Hautausschlag (49 %) und Diarrhoe (34 %).

### – Biotherapie

Somatostatinanaloga sind synthetisch hergestellte Abkömmlinge des körpereigenen Hormons Somatostatin. Sie haben neben ihrer antisekretorischen auch eine antiproliferative (wachstumshemmende) Wirkung. Sie können als systemische Therapieoption bei pNET bis zu einem Wachstumsmarker (Ki-67 Index) von 10% eingesetzt werden. Üblicherweise wird die Therapie im Krankheitsverlauf frühzeitig begonnen, weil sich dadurch eine zusätzliche Stabilisierung erreichen lässt.

### – Peptid- Rezeptor vermittelte Radionuklid Therapie (PRRT)

Radioaktiv markierte Somatostatinanaloga werden bei fortgeschrittenen pNET eingesetzt, wenn diese trotz operativer oder medikamentöser Behandlung weiter wachsen. Das über eine Armvene als Infusion verabreichte Medikament bindet an spezielle Rezeptoren und wird in die Tumorzellen aufgenommen. Diese werden durch die radioaktive Strahlung geschädigt. Die Reichweite der Strahlung beträgt nur wenige Millimeter, weshalb das umliegende gesunde Gewebe geschont wird. Allerdings konnte die Wirksamkeit dieser Therapie für pNET bislang nicht nachgewiesen werden. Für neuroendokrine Tumoren, die aus dem Dünndarm stammen, wurde in einer vor kurzem veröffentlichten Studie eine Verlängerung des PFS gezeigt.

### – Symptomatische Therapie von Insulinomen

Für die symptomatische Therapie inoperabler Insulinome steht Diazoxid zur Verfügung. Die Substanz wirkt Unterzuckerungen entgegen, besitzt aber ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil. Es treten vor allem Ödeme, Gewichtszunahme, Nierenschädigungen und übermäßiges Haarwachstum (Hirsutismus) auf.

### Aktuelles Fazit für die Praxis

Die Behandlungsmöglichkeiten der pNET haben sich in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Aktuell werden weitere Studien mit neuen Substanzen durchgeführt. Eine Herausforderung ist das Fehlen komparativer Untersuchungen, die einzelne Therapien direkt miteinander vergleichen. Daher ist es wichtig, dass ein erfahrenes, fächerübergreifendes Team ein individuell für jeden Patienten maßgeschneidertes Behandlungskonzept erstellt.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

■ Dr. med. Harald Lahner,  
PD Dr. med. Nicole Unger,  
Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Dagmar Führer

■ Universitätsklinikum Essen  
Klinik für Endokrinologie & Stoffwechselerkrankungen,  
Zentrallabor –  
Bereich Forschung und Lehre  
Endokrines Tumorzentrum am WTZ/  
Comprehensive Cancer Center  
und ENETS Center of Excellence  
Zertifiziertes Diabeteszentrum DDG  
(Typ 1 und Typ 2)  
Hufelandstraße 55  
D- 45147 Essen

■ Bundesorganisation Selbsthilfe  
NeuroEndokrine Tumore  
(BS-NET e.V.)  
Charité-Campus Virchow-Klinikum  
Sekretariat Prof. Dr. B. Wiedenmann  
BS-NET e.V. – Dr. med. St. Gniffke  
Augustenburger Platz 1  
D – 13353 Berlin

■ Patiententelefon  
Tel. 030 | 236 316 45  
<http://www.net-shg.de>  
Verwaltungssitz BS-NET e.V.  
Bahnhofstraße 20  
D – 15711 Königs Wusterhausen

■ Pfizer Deutschland GmbH  
Kommunikation  
Dr. Achim Janik  
Linkstraße 10, D-10785 Berlin  
E-Mail: [presse@pfizer.com](mailto:presse@pfizer.com)  
[www.pfizer.de](http://www.pfizer.de)  
[www.pfizer-oncology.de](http://www.pfizer-oncology.de)

Mit freundlicher Unterstützung der  
Pfizer Pharma GmbH

# Cerebrotendinöse Xanthomatose – Neue Hoffnung für Patienten mit einer seltenen Erkrankung



Chefarzt Wolfgang Köhler

Die cerebrotendinöse Xanthomatose, kurz CTX, ist eine erbliche Störung des Gallensäurestoffwechsels, die aufgrund von Mutationen im sog. CYP27A1-Gen verursacht wird. Cholesterin kann dadurch nicht in Gallensäuren umgewandelt werden, so dass es vermehrt zu Ablagerungen von Fetten, z.B. Cholesterin im Gehirn und in anderen Geweben kommt. CTX ist eine seltene Krankheit, wobei jedoch sicher angenommen werden kann, dass die Krankheit weit unterdiagnostiziert ist. Wird die Krankheit frühzeitig erkannt und therapiert, können die Betroffenen ein nahezu normales Leben führen.

Die cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX) gehört zu den seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen mit einer vermuteten Prävalenz von etwa 5/100.000. Konkret handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Gallensäurestoffwechsels, bei der sich Cholesterin und Cholestanol in nahezu allen Geweben des Körpers ablagern und zu schweren Schäden in den Organen führen. Der zugrunde liegende Gendefekt im CYP27A1-Gen auf dem Chromosom 2 kodiert für das Enzym Sterol-27-Hydroxylase. Die Mutationen führen zu einem Verlust oder einer inaktiven Form des Enzyms, was zu einer Störung im Gallensäurestoffwechsel führt (Abbildung 1), die letztlich für die klinische Symptomatik verantwortlich ist.

Abb.1 Pathogenese der CTX: Ein Mangel an Sterol-27-Hydroxylase führt zu einem eingeschränkten Umbau von Cholesterin zu Chenodesoxycholsäure. Die negative Rückkopplung, über die der Gallensäureabbau reguliert wird, bleibt aus. Das vermehrt synthetisierte Cholesterin wird zu Cholestanol und biliären Alkoholen verstoffwechselt. Cholestanol und Cholesterin lagern sich in nahezu allen Geweben ab, auch im zentralen und peripheren Nervensystem; mod. nach (Heller R et al.)

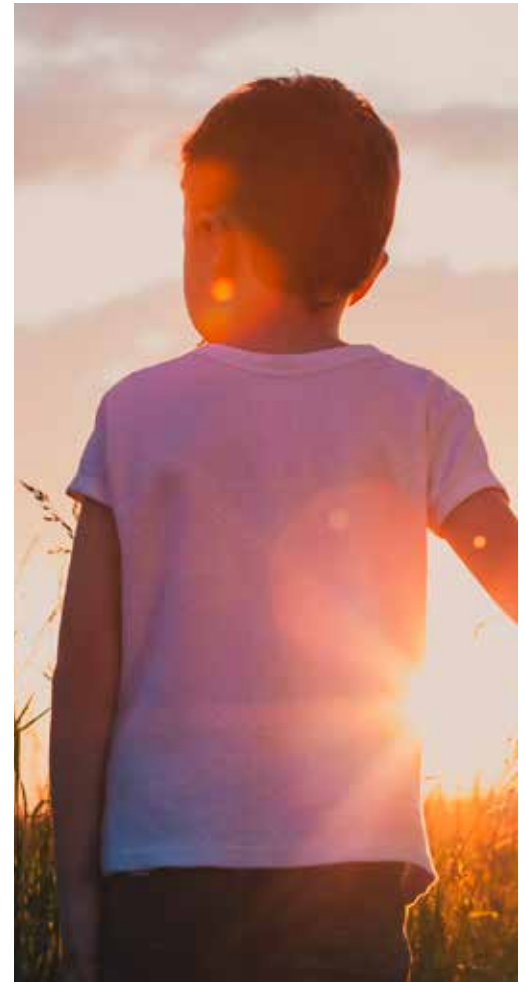
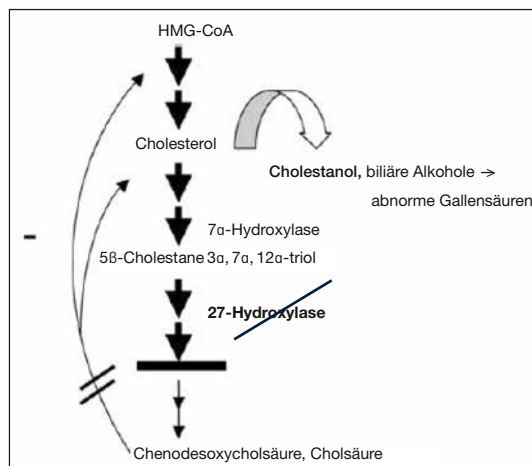


Foto: altanaka / fotolia.de

Erste klinische Symptome treten häufig bereits im Kindes- und Jugendalter auf – mit progredientem Verlauf. Gleichzeitig gehört die CTX zu den wenigen angeborenen Stoffwechselerkrankungen, für die eine Behandlungsoption mit guten Erfolgsaussichten zur Verfügung steht – umso besser, je früher die Diagnose erkannt wird. Und gerade hier liegt das Problem: Die CTX wird meist sehr spät diagnostiziert. In einer Übersichtsarbeit bei 32 Patienten mit CTX wurde die Diagnose im mittleren Alter von 35 Jahren gestellt, und damit etwa 15 Jahre nach Beginn der ersten Beschwerden.

## Symptome der CTX

Die Krankheit kann sich gelegentlich schon bei Neugeborenen in einer verlängerten Neugebore-



*Abbildung 2: Xanthome an der Achillessehne und am Auge*

nen-Gelbsucht zeigen. Typisch für CTX ist das Auftreten von hartnäckigem Durchfall im Säuglingsalter in Verbindung mit einem – meist beidseitigem – Grauen Star (Linsentrübung) im Kindesalter. Aber auch Entwicklungsverzögerungen und neurologische Auffälligkeiten (Verhaltensauffälligkeiten, Lernschwäche) im Kindesalter können ein Hinweis auf CTX sein.

Unbehandelt treten bei den meisten Betroffenen im Jugendlichen- bzw. frühen Erwachsenenalter Xanthome (Abbildung 2) an der Achillessehne und an anderen Sehnen auf, und es entwickeln sich im Laufe der Zeit teilweise schwere neurologische und psychiatrische Störungen wie beispielsweise Demenz, Verhaltensauffälligkeiten, Dystonie, atypisches Parkinson-Syndrom, periphere Neuropathie und Krampfanfälle. Des Weiteren kann es zu frühzeitiger Arteriosklerose (Arterienverkalkung) und Osteoporose (Knochenschwund) kommen.

### **Frühe Diagnosestellung ist entscheidend**

Die möglichst frühe Diagnosestellung ist entscheidend für den Krankheitsverlauf und damit für die Lebensqualität des Patienten. Liegen 2 der 5 Hauptsymptome (bilateraler Katarakt, chronische Diarrhoe, progressive neurologische Zeichen, mentale Retardierung, Xanthome) vor, sollte frühestmöglich eine adäquate Diagnostik eingeleitet werden. Die Frühdiagnostik basiert auf Laboruntersuchungen, neurologischer Bildgebung und der Familienanamnese. Molekulargenetische Tests dienen der Diagnosesicherung.

### **Labordiagnostik**

Bei einer CTX ist die Cholestanol-Konzentration im Plasma um das 5- bis 10-fache des Normwerts erhöht (Normwert < 0,1mg/dl). Ebenfalls erhöht ist die Konzentration biliärer Alkohole im Plasma, und zwar um das 500- bis 1000-fache des Normwerts. Im Urin steigt ihre Konzentration auf 14.000 ± 3.500 nmol/l. Eine mittels Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) nachweisbare Erhöhung von 5 $\alpha$ -Cholestanol im Plasma ist ein Biomarker für CTX.

### **Bildgebung**

Die zerebrale MRT zeigt häufig ein charakteristisches Läsionsmuster mit T2-gewichtet signalintensiven Läsionen bilateral im Nucleus dentatus und der zerebellären Marklager, bilateral in Projektion auf die Pyramidenbahnen, im Bereich des Hirnstamms und der Capsula interna, der Substantia nigra, Globus pallidus sowie in den zerebralen Marklagern beidseits. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigt sich eine generalisierte Hirnatrophie (Abb. 3).

### **Gendiagnostik**

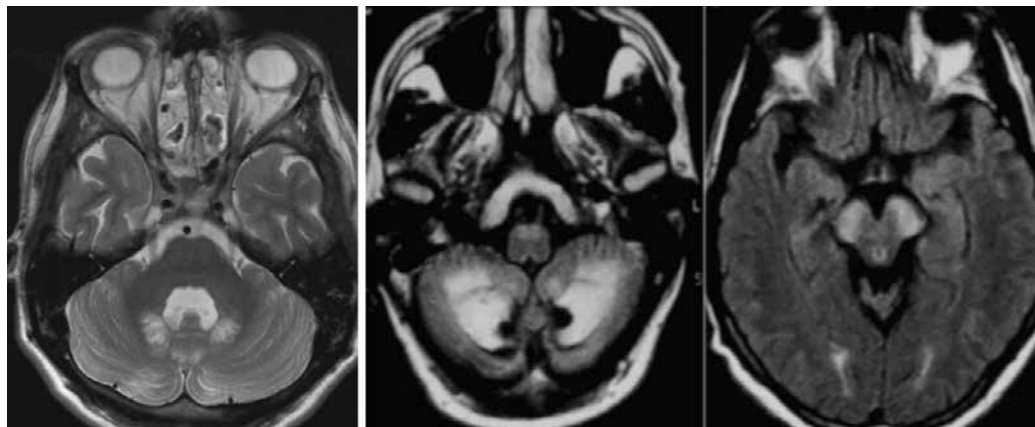
In Ergänzung der biochemischen Diagnostik kann die Diagnose durch Nachweis eines Gendefekts im CYP27A1-Gen bestätigt werden.

### **Therapie der CTX**

Das therapeutische Management der CTX umfasst operative Eingriffe, beispielsweise bei Vorliegen von Katarakten, und eine symptomatische Behandlung, vor allem aber eine Ersatztherapie im Sinne einer Gallensäuresupplementation. Therapie der Wahl ist die Gabe von Chenodeoxycholsäure (CDCA), die auch unter physiologischen Bedingungen den Gallensäurestoffwechsel wesentlich reguliert. Sie hemmt über einen negativen Feedbackmechanismus das Enzym 7 $\alpha$ -Hydroxylase und reduziert damit die überschießende Biosynthese von Cholestanol und biliären Alkoholen (siehe auch Kapitel „Defekt im Gallensäurestoffwechsel“). CDCA ist von der FDA zur Therapie der CTX als „orphan drug“ zugelassen. Empfohlen wird CDCA bei Erwachsenen in einer Tagesdosis von 750 mg oder 10–15 mg/kg/d, über den Tag verteilt auf 3 Einnahmezeitpunkte. Unter CDCA kommt es zu einer weitgehenden Normalisierung des Gallenstoffwechsels. Damit lässt sich das Fortschreiten der Erkrankung häufig verhindern, manchmal auch eine Regression erreichen. Neurologische und nichtneurologische Beschwerden lassen sich verbessern. Bei 10 von 12 Patienten mit CTX konnte mit CDCA die demenzielle Entwicklung günstig beeinflusst werden mit ei-



Abb. 3 MRT Läsionsmuster bei CTX. Symmetrische T2W/FLAIR Signalanhebungen im Nucleus dentatus (a) und der zerebellären Marklager (b) sowie bilateral in Projektion auf die Pyramidenbahnen des Hirnstamms (c).



## Informationen

### ■ Wolfgang Köhler

Chefarzt der Klinik für Neurologie Und neurologische Intensivmedizin  
Ärztlicher Leiter der MS und Leukodystrophie – Ambulanz  
am Fachkrankenhaus Hubertusburg  
04779 Wermsdorf  
Phone: +49 34364 62359  
[www.fkh-hubertusburg.de](http://www.fkh-hubertusburg.de)  
<http://www.sanktgeorg.de/medizinische-bereiche/kliniken-abteilungen/neurologie-und-neurologische-intensivmedizin.html>

Die Spezialambulanz für Multiple Sklerose und andere Erkrankungen der weißen Gehirnschicht am Fachkrankenhaus Hubertusburg bietet Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten insbesondere für seltene Leukodystrophien und angeborene Stoffwechselstörungen mit Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems.

Chefarzt Wolfgang Köhler ist Vorsitzender des ärztlichen Beirats des Landesverbandes der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft ([www.dmsg-sachsen.org/](http://www.dmsg-sachsen.org/)), der European Leukodystrophie Association (ELA) Deutschland ([www.elaev.de](http://www.elaev.de)) und des Myelin Project Deutschland ([www.myelin-projekt.de](http://www.myelin-projekt.de)).

### ■ [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Orphanet ist ein Referenz-Portal für Informationen über seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Die Informationen sind für die allgemeine Öffentlichkeit zugänglich. Es ist das Ziel von Orphanet, Diagnose, Versorgung und Behandlung von Patienten mit seltenen Krankheiten zu verbessern.

ner deutlichen Verbesserung der mentalen Aktivitäten, der Sprache, der Orientierung und des Gedächtnisses. Zudem wurden Verbesserungen im MRT und EEG gesehen. Die Entwicklung von Xanthomen und Katarakten wurde günstig beeinflusst. Unter einer Langzeittherapie mit CDCA verbessert sich auch die Knochendichte und die intestinale Absorption von Vitamin D.

Entscheidend ist der frühestmögliche Beginn der Behandlung, um der neurologischen Schädigung vorzubeugen.

Alternativ werden zur Therapie der CTX auch andere Gallensäuren verwendet, jedoch belegen Untersuchungen eine im Vergleich mit CDCA deutlich

weniger effektive therapeutische Beeinflussung des negativen Feedback-Mechanismus zur Reduktion der Cholesterinanreicherung. Begleitet wird die CDCA-Therapie von einer symptomorientierten Therapie, etwa mit Antispastika, Antiepileptika und – falls notwendig – Psychopharmaka oder Botulinumtoxin bei Dystonie.

Insgesamt gesehen kann eine frühzeitige Diagnose und Therapie das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und manchmal sogar umkehren. Die Lebenserwartung bei behandelten Patienten normalisiert sich im Vergleich zur verkürzten Lebenserwartung von etwa 50–60 Jahren bei unbehandelten Patienten.

**Tabelle 1: Manifestationen der CTX in verschiedenen Organsystemen**

|                        |                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ZNS:                   | psychiatrisch: Demenz, Verhaltensveränderung, Psychosen,<br>neurologisch: Ataxie, Spastik, Dystonie und Parkinson-Syndrom, epileptische Anfälle, palataler Myoklonus                |
| Herz-Kreislauf-System: | vorzeitig einsetzende, schwere Arteriosklerose                                                                                                                                      |
| Ophthalmologie:        | bilateraler Katarakt, beginnend im Kindesalter<br>Sklerose der Netzhautgefäße und cholesterinartige Ablagerungen                                                                    |
| Skelett:               | Osteoporose und osteoporotische Frakturen                                                                                                                                           |
| Atmungsorgane:         | Akkumulation von Cholestanol-gefüllten Schaum- und Riesenzellen in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit; kann asymptomatisch sein und normale Lungenfunktion aufweisen             |
| Bilirubinkreislauf:    | gelegentlich cholestatische Neugeborenen Gelbsucht, Gallenblasenpolypen<br>Gallensteine                                                                                             |
| Nerven/Muskeln:        | periphere Neuropathie mit demyelinisierender und axonaler Komponente. Leichte myopathische Veränderungen und ultrastrukturelle Abnormitäten in den Mitochondrien bei Muskelschäden. |

# Myasthenia gravis –

## die schwere belastungsabhängige Muskelschwäche

Die klinische Besonderheit der Myasthenia gravis (MG) besteht in einer belastungsabhängigen Muskelschwäche, die sich unter Ruhe wieder verbessert. Damit einher geht häufig die tageszeitliche Verschlechterung der Beschwerden zum Abend hin. Die Muskelschwäche kann prinzipiell alle der Willkürinnervation unterworfenen Muskeln des Körpers in "bunten" und im Krankheitsverlauf wechselnden Mustern erfassen. Lebensbedrohliche myasthene Krisen durch Atemlähmungen können heute besser verhindert und behandelt werden, so dass die Letalität heute unter 5% liegt. Gleichzeitig hat die Prävalenz dieser orphan disease auf bis zu 200 pro 1 Million Menschen zugenommen. Die Erkrankung kann bereits im Kleinkindalter auftreten. Unter dem 40. Lebensjahr trifft die Erkrankung dreimal mehr Frauen als Männer, ab dem 60. Lebensjahr erkranken doppelt so viele Männer wie Frauen.

### Klinik und Verlauf

Die Hälfte der MG-Patienten berichtet initial über okuläre Beschwerden mit Ptosis und/oder Doppelbildern. Dabei sind häufig beide Augen betroffen, wenn auch zumeist asymmetrisch. Bei einem Drittel beginnt die Erkrankung generalisiert. Dabei können die proximalen Muskeln der Arme und Beine, des Rumpfes, des Nacken sowie der Gesichts-, Kau-, Schluck-, Sprech- und Atemmuskulatur erfasst werden. Teilweise geht der Erkrankung schon Monate und Jahre vor Diagnosestellung ein allgemeines Schwächegefühl (Fatigue) voraus. Der Verlauf ist ohne Therapie in der Regel über Wochen und Monate fortschreitend, kann dann sistieren. Von den initial okulären Verläufen generalisieren ca. 50-70% innerhalb von 3 Jahren. Myasthene Krisen kommen in bis zu 20% aller Verläufe vor. Bei einem geringen Teil der Patienten kommt es aber auch zu spontanen Remissionen.

Bekannte Auslöser der Erkrankung sind schwere bakterielle Infektionen, Operationen und Schwangerschaften. Auch wenn die MG im Langzeitverlauf häufig unter Therapie remittiert, handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die immer wieder zur Reaktivierung neigt.

Da die Erkrankung häufig junge Frauen betrifft, ergeben sich Fragen im Hinblick auf die Familienplanung. Wichtig ist, dass schwangere Frauen mit MG in einem erfahrenen Zentrum mit Geburtshilfe, Neonatologie und Neurologie in der Schwangerschaft begleitet werden sollten. Neben der peripar-



talen und perinatalen Risikoreduktion, die sich aus der mütterlichen Myasthenie während des Geburtsvorganges ergeben kann, muss die ggf. auftretende neonatale Myasthenie behandelt werden können. Ca. 10 bis 20% der Kinder haben durch den transplazentaren Transfer mütterlicher Antikörper eine Myasthenie, die Tage bis wenige Wochen anhalten und bis zur Ateminsuffizienz führen kann. Eine adäquate (intensivmedizinische) Versorgung kann eine gute Prognose für diese transiente Myasthenie gewährleisten. Unter Beachtung der typischen Risiken steht einer Schwangerschaft nichts im Weg.

### Ursachen

Die MG ist eine Autoimmunerkrankung bei der die Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte gestört ist. Infolge von Autoantikörpern kommt es durch Blockade bzw. Zerstörung der Rezeptorstrukturen an der Nervenfaser zur verminderten Übertragung des Nervenimpulses auf die Muskelfaser. Dies kann mit Hilfe der sogenannten Einzelfaser-Elektromyographie durch Nachweis eines verlängerten "Jitters" auch diagnostisch genutzt werden. Der am häufigsten nachweisbare Antikörper ist der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper (AChR-Ak), der bei ca. 80% der Myasthenie-Patienten nachgewiesen werden kann. Weitere ca. 3% der Patienten haben Antikörper gegen die Muskel-spezifische Kinase (MuSK-Ak). Der Stellenwert von Antikörpern, die sich gegen andere Proteine des MuSK-Komplexes richten, wie LRP4, Agrin und Cortactin, wird gegenwärtig untersucht, ist aber vermutlich geringer. Dagegen haben Antikörper gegen den Rapsin-Acetylcholin-Rezeptor-Cluster wahrscheinlich einen hohen Stellenwert bei den rein okulären Verlaufsformen (nur das Auge betref-

*Bei einem Myasthenie-Patienten sind bestimmte Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte durch die Antikörper nicht funktionsfähig bzw. abgebaut worden, so dass die Muskelfaserkontraktion verringert ist.*



Prof. Dr. med. Andreas Meisel

### Immunadsorption

Ziel dieser Behandlungsmethode ist die rasche Entfernung von Auto-Antikörpern aus dem Blut des Patienten.

Bei der Immunadsorption erhält der Patient sein eigenes und nur unwesentlich verändertes Plasma (die Antikörper werden entfernt) zurück, was zu einer besseren Verträglichkeit der Behandlung führt.

Durch das Entfernen der Antikörper aus dem Blut tritt bei den Patienten meist eine rasche Besserung der Symptomatik ein.

Die Immunadsorption wird eingesetzt bei:

- Bevorstehenden Operationen zur Stabilisierung einer schweren generalisierten Myasthenie
- Fehlender Wirksamkeit der Immunsuppression
- Drohenden oder bestehenden Krisensituationen im Verlauf der Erkrankung

### Acetylcholinesterase-Hemmer

Pyridostigmin sorgt dafür, dass das Acetylcholin für einen längeren Zeitraum im synaptischen Spalt an der Verbindungsstelle zwischen Nervenendigung und Muskelfaser verfügbar ist und der postsynaptische Rezeptor somit genügend Zeit hat, die Information aufzunehmen und zu verarbeiten. Pyridostigmin hemmt also die Acetylcholinesterase, das Enzym, das für den Abbau des Acetylcholins verantwortlich ist.



fend), die in 50% der Fälle für die anderen o.g. Antikörper negativ sind. Bei ca. 10% der Patienten liegt eine seronegative Konstellation vor, d.h. die Antikörper-Nachweise bleiben negativ, obwohl auch hier von einem Antikörper-vermittelten Mechanismus ausgegangen wird. Allen Antikörpern gemeinsam ist, dass sie gegen postsynaptische Strukturen der neuromuskulären Endplatte gerichtet sind und damit die Erregungsübertragung beeinträchtigen können. Die Verläufe und das Ansprechen auf die Therapien kann sich je nach Antikörper-Konstellation unterscheiden. Abzugrenzen ist die MG von dem ca. 20-mal seltener auftretenden Lambert-Eaton-Myasthenie Syndrom (LEMS). Ursächlich dafür sind Auto-Antikörper, welche gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle (VGCC) vom P/Q-Typ an der Präsynapse gerichtet sind. Obwohl das LEMS viele Ähnlichkeiten zur MG aufweist, gibt es wichtige Unterschiede in der Klinik, Diagnostik und Therapie.

### Die besondere Rolle des Thymus

Der Thymus spielt eine zentrale Rolle in der Reifung der T-Lymphozyten. Eine der Hauptaufgaben ist das Aussortieren von T-Zellen, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Damit wird die Selbstto-

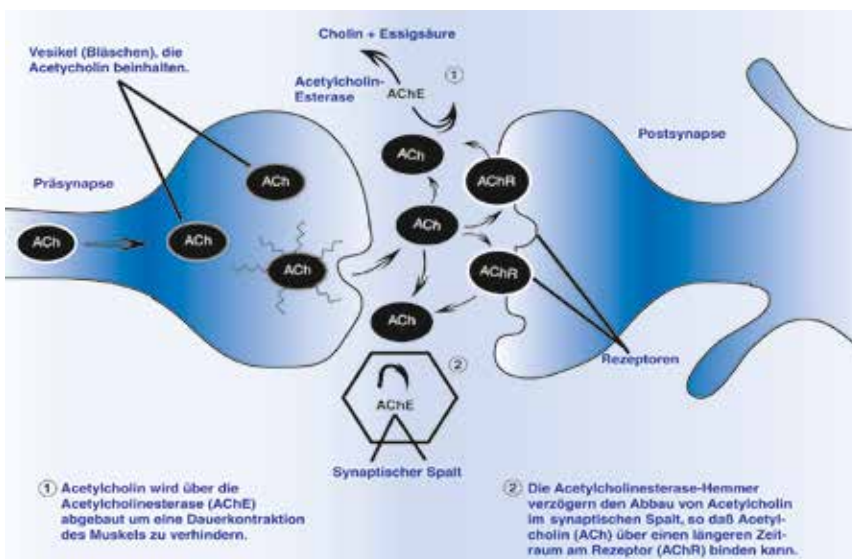
leranz sichergestellt und Autoimmunität verhindert. Bei der MG spielt der Thymus eine besondere Rolle, wobei histologisch zwei pathologische Veränderungen beobachtet werden. Bei der MG-Verlaufsform, die vor allem im frühen Lebensalter beginnt, zeigt sich als Ausdruck der autoimmunen Fehlfunktion des Thymus in 70% der Fälle eine sogenannte lymphofollikuläre Hyperplasie (auch Thymitis genannt). Der gestörten Balance schützender regulatorischer T-Zellen und potenziell autoreaktiver Th 17-Zellen wird dabei eine große Bedeutung beigemessen.

Zwillingsstudien sprechen auch für eine genetische Anlage der immunologischen Fehlregulation, wobei z.B. bestimmte genetische Varianten von immunregulatorischen Proteinen, wie z.B. CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4), eine wichtige Rolle spielen.

Neben der Thymushyperplasie treten bei 15% aller Myasthenie-Patienten zumeist gutartige Tumore, sogenannte Thymome auf. Thymome bedürfen in jedem Fall einer operativen Entfernung, da durch Größenwachstum Schäden im Bereich des Herzens und der großen Gefäße auftreten. Zudem hängt eine effektive Therapie dieser paraneoplastischen Verlaufsform der MG von der Entfernung der Thymusdrüse ab. Die Thymektomie wird aber nicht nur bei der Thymom-assoziierten MG durchgeführt. Insbesondere Patienten, die frühzeitig nach Beginn der Erkrankung thymektomiert werden, haben eine doppelt so gute Chance auf einen "milden" Verlauf wie Patienten ohne Thymektomie. Von einer Thymektomie profitieren vor allem Patienten mit einer Thymushyperplasie, die häufig bei jüngeren MG-Patienten (<60 Jahre) auftritt. Diese chirurgische Immunmodulation ist eine Besonderheit der MG. Der offene chirurgische Zugang über die Sternotomie wird dabei zunehmend durch die schonendere minimal-invasive Roboter-assistierte Thymektomie ersetzt.

### Diagnostik

Die Diagnose der Erkrankung beruht vor allem auf dem typischen klinischen Erscheinungsbild mit belastungsabhängiger Muskelschwäche, die sich unter Ruhe verbessert. Durch den Nachweis der o.g. spezifischen Auto-Antikörper und die elektrophysiologischen Untersuchungen (Dekrement-Test, Einzelfaser-EMG) kann die Erkrankung gesichert werden. Der klassische pharmakologische Test ist der Edrophonium-Test, der durch rasche aber kurzandauernde Hemmung der Acetylcholin-Esterase die neuromuskuläre Übertragung verbessern und so die Beschwerden lindern kann. Im Rahmen der Erstdiagnostik muss immer eine Bildgebung mittels CT (inklusive Kontrastmittelgabe) oder MRT des Thorax zur Abklärung eines Thymoms durchgeführt werden.





## Therapie

Die symptomatische Therapie mit Pyridostigmin basiert auf der Hemmung der Acetylcholin-Esterase, die über die Erhöhung von Acetylcholin-Molekülen die nikotinen AChR an der neuromuskulären Endplatte verstärkt aktiviert (Grafik S. 36). Cholinerge Nebenwirkungen sind in der Praxis häufig und letztlich für die Therapie Dosis-limitierend. Gefürchtet ist vor allem eine massiv verstärkte Sekretbildung in den Atemwegen und starke Verlangsamung der Herzfrequenz, die zur Ateminsuffizienz und Herzfunktionsstörungen führen kann. Interindividuell sind die Dosierungen von Pyridostigmin hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen sehr unterschiedlich. Die Tagesdosen können bei 30mg bis zu 900mg liegen, wobei im Regelfall nicht mehr als 600mg eingesetzt werden sollten. Exazerbationen (akute Verschlechterungen) der MG können über Dosiserhöhung zu einer gemischten myasthenen und cholinergen Krise führen, die letztlich regelhaft eine intensivmedizinische Versorgung erfordert. In diesen Situationen ist eine weitgehende Reduktion von Pyridostigmin einerseits und eine ursächliche Behandlung der Erkrankung durch Reduktion der pathogenen Antikörper andererseits notwendig. Im Verbund mit intensivmedizinischen Maßnahmen gelingt es häufig, den Patienten über Tage bis wenige Woche aus der krisenhaften Situation herauszuführen. Die Antikörper werden am effektivsten durch eine Plasmapherese oder spezifischer und nebenwirkungsärmer durch Immunadsorption herausgewaschen. Die Wirkung setzt nach wenigen Tagen ein. Alternativ können intravenöse Immunglobuline (IVIG) eingesetzt werden, die nach ca. 2 Wochen wirken. Diese Therapieverfahren werden heute auch bei Exazerbationen der MG eingesetzt, um myasthene Krisen zu verhindern. Allerdings können Plasmapherese, Immunadsorption und IVIG mit einer Effektdauer von ca. 1 bis 3 Monaten nur überbrückend wirken.

Viele Patienten benötigen eine andauernde immunsupprimierende Therapie, die kausal gegen die Autoimmunerkrankung gerichtet ist. Standardmäßig werden Steroide (Prednisolon, Prednison oder Methylprednisolon) eingesetzt, die unter anderem B-Lymphozyten, Antikörper-produzierenden Plasmazellen und proinflammatorische Th17-Lymphozyten reduzieren sowie zur Regeneration der neuromuskulären Endplatte führen. Während Pyridostigmin innerhalb von Stunden schnell wirkt, setzt der Steroid-Effekt erst nach ca. 2 bis 3 Wochen ein. Initiale Verschlechterungen unter Steroiden, die bei einem Drittel der Patienten innerhalb der ersten Tage auftreten, müssen beachtet werden, um damit ggf. verbundene myasthene Krisen zu verhindern. Typischerweise wird Prednisolon in Dosierungen von bis zu 1mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Zur Vermeidung der typischen Steroid-Nebenwirkungen wird die Dosis über Monate schrittweise reduziert. Da viele Patienten unter Reduktion der Steroid-Dosis wieder myasthene Be-

schwerden bekommen, ist eine Langzeitimmunsuppression notwendig. Medikament der ersten Wahl ist Azathioprin, das in dieser Indikation zugelassen ist. Bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirkung werden alternativ für Azathioprin andere Langzeitimmunsuppressiva, wie Mycophenolat Mofetil (MMF), Methotrexat und Ciclosporin A eingesetzt. MMF ist als Medikament der 2. Wahl im Off-Label Einsatz zugelassen. Für alle diese Medikamente gilt, dass die Wirkung erst nach 6 bis 18 Monaten einsetzt. Patienten unter Langzeitimmunsuppression müssen regelmäßig einem Immunmonitoring unterzogen werden, um eine erhöhte Suszeptibilität für (opportunistische) Infektionen zu verhindern (cave Myelotoxizität von Azathioprin, insbesondere auch unter Allopurinol). Auf Grund der spezifischen Nebenwirkungsprofile kann in der Praxis auch die Komorbidität einen Einfluss auf die Wahl des Immunsuppressivums haben.

Neben dem erheblich verzögerten Therapieeintritt und den relevanten Nebenwirkungen haben die heute in der Behandlung eingesetzten Standardimmuntherapeutika bei ca. 20% der Patienten keine hinreichende Wirkung. Insbesondere bei therapieresistenten schweren Verläufen werden daher zunehmend spezifischere Immuntherapeutika eingesetzt, wie z.B. der B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper Rituximab. In laufenden Studien werden auch andere B-Lymphozyten- und Plasmazell-Therapeutika, wie Belimumab und Bortezomib für die MG-Therapie getestet. Für die AChR-Ak-vermittelte Verlaufsform der MG, die über die Aktivierung des Komplementsystems zur Schädigung der neuromuskulären Endplatte führt, konnte der monoklonale Antikörper Eculizumab, der den Komplementfaktor C5 inaktiviert, erfolgreich getestet werden. Hierbei handelt es sich aber nicht nur um eine off-label sondern auch sehr teure Therapie, die nur im Einzelfall eingesetzt werden sollte.

## Zusammenfassung

Eine belastungsabhängige Muskelschwäche sollte differentialdiagnostisch immer an eine MG denken lassen. Antikörperdiagnostik, Elektrophysiologie und/oder Ansprechen auf ACh-Esterase-Hemmer können die Diagnose sichern. Für die Therapie stehen Acetylcholin-Esterase-Hemmer, Immunsuppressiva sowie die Thymektomie zur Verfügung. Exazerbationen und krisenhafte Verläufe benötigen intensivmedizinische Therapieverfahren sowie IVIG, Immunadsorption oder Plasmapherese zur schnellen Stabilisierung der Patienten. Die MG gilt zwar als nicht heilbar, die meisten Patienten können im Langzeitverlauf in eine (pharmakologische) Remission überführt werden und ein weitgehend normales Leben führen. Da der Verlauf der MG vor allem in den ersten Jahren schwer vorhersehbar ist, sollte die Therapie individualisiert und im Verlauf an besondere Lebenssituation angepasst werden. Sinnvoll ist daher eine begleitende Behandlung der Patienten an spezialisierten Myasthenie-Zentren.

## Informationen

■ **Prof. Dr. med. Andreas Meisel**  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
CCM: Campus Charité Mitte  
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie  
Bonhoefferweg 3, 10117 Berlin  
Telefon +49 30 450 639 778  
<https://neurologie.charite.de/patienten/hochschulambulanzen/myasthenie/>

Das interdisziplinäre Myasthenie-Zentrum der Charité Berlin ist das größte Deutschlands. Das Zertifizierungsverfahren der DMG, der Selbsthilfeorganisation der Myastheniepatienten, gewährleistet eine hochwertige medizinisch-pflegerische Versorgung für die Betroffenen. Jährlich werden an der Charité mehr als 300 Patienten aus der ganzen Welt mit dieser seltenen Erkrankung behandelt. Um langfristig neue Therapien zu entwickeln, werden im Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure (NCRC) an der Charité zusammen mit der DMG patientenorientierte Forschungsprojekte durchgeführt.

■ **Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V.**  
Westerstr. 93,  
28199 Bremen  
Telefon 0421 59 20 60  
[www.dmg-online.de](http://www.dmg-online.de)



■ **Hormosan Pharma GmbH**  
Wilhelmshöher Str. 106  
60389 Frankfurt/Main  
Tel. 069 / 478 73 0  
[info@hormosan.de](mailto:info@hormosan.de)  
[www.hormosan.com](http://www.hormosan.com)



■ **Miltenyi Biotec GmbH**  
Friedrich-Ebert-Straße 68,  
51429 Bergisch Gladbach, Germany  
Phone: +49 2204 8306-0  
Fax: +49 2204 85197  
[macs@miltenyibiotec.de](mailto:macs@miltenyibiotec.de)



[www.miltenyibiotec.com](http://www.miltenyibiotec.com)

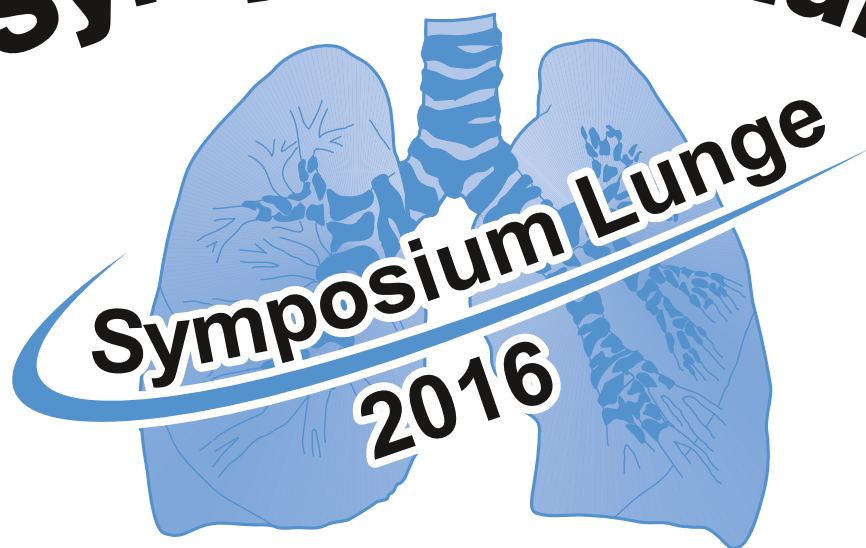
**Was Patienten  
sich von ihrer  
Lunge wünschen  
Wir arbeiten daran.**



Patienten wünschen und brauchen Therapien, die ihre individuellen Bedürfnisse berücksichtigen, um den Traum von ihrem Leben bestmöglich leben zu können.

Der Atemwegsbereich ist einer der strategischen Forschungsschwerpunkte bei AstraZeneca. Hier arbeiten wir weltweit und in Kooperation mit namhaften Universitäten an der Erforschung von neuen Substanzen, Inhalationsgeräten und Wirkstoffkombinationen, um möglichst patientenorientierte Therapien zu entwickeln. Damit sind wir heute und für die Zukunft im Bereich Atemwege zuverlässiger Partner an der Seite von Ärzten und Patienten.

# 9. Symposium Lunge



**COPD und Lungenemphysem**

**Leben mit Atemwegserkrankungen  
von der Diagnostik bis zur erfolgreichen Therapie**

**Am Samstag, 10. September 2016**

**9:00 bis 17:00 Uhr**

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

**Eintritt frei!**

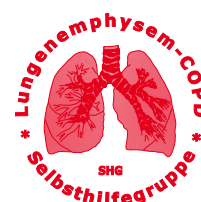
**Ein Symposium für alle Atemwegs- und  
Lungenerkrankte, deren Angehörige,  
Ärzte und Fachpersonal**

**[www.lungenemphysem-copd.de](http://www.lungenemphysem-copd.de)**

**Veranstalter:**



**Mitveranstalter:**





# Starker Service



bei Parkinson und RLS.



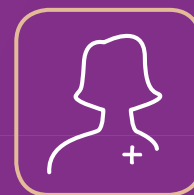
## Legapatch®

### Ihre Vorteile auf einen Blick:

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

**Einfach gut betreut – bei Parkinson und RLS.**

**Legapatch®-  
Serviceteam**



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