Stobbe/Baumann (Hrsg.)

Innere Medizin

Grundlagen und Klinik innerer Krankheiten

Siebte, überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 535 Abbildungen, 208 Tabellen und
110 Fallbeispielen aus der Praxis

ULLSTEIN
MOSBY

Herausgeber

Prof. Dr. med. Horst Stobbe
Üderseestraße 30/32
10318 Berlin

Prof. Dr. med. Gert Baumann
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Charité
Humboldt-Universität zu Berlin
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Innere Medizin; Grundlagen und Klinik innerer Krankheiten; mit 208 Tabellen und 110 Fallbeispielen aus der Praxis / Stobbe/Baumann (Hrsg.) – 7., überarb. und erw. Aufl. – Berlin, Wiesbaden, Ullstein Mosby, 1996
Bis 6. Aufl. u. d. T.: Grundlagen und Klinik innerer Erkrankungen
ISBN 3-86126-075-1

NE: Stobbe, Horst [Hrsg.]

1. Auflage 1968
2., überarbeitete und erweiterte Auflage 1973
3., durchgesehene Auflage 1975
Diese Auflagen erschienen im VEB Georg Thieme Leipzig
4., überarbeitete Auflage 1982
5., überarbeitete Auflage 1986
6. Auflage 1988
Diese Auflagen erschienen im VEB Volk und Gesundheit Berlin.

© Ullstein Mosby GmbH & Co. KG, Berlin/Wiesbaden, 1996

Die Verfasser haben größte Mühe darauf verwandt, daß die Angaben von Medikamenten, ihren Dosierungen und Applikationen dem jeweiligen Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entsprechen. Da jedoch die Medizin als Wissenschaft ständig im Fluß ist, da menschliche Irrtümer und Druckfehler nie völlig auszuschließen sind, übernimmt der Verlag für derartige Angaben keine Gewähr. Jeder Anwender ist daher dringend aufgefordert, alle Angaben in eigener Verantwortung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen oder Warenbezeichnungen in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen-Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Lektorat: Sabine Reineke, Margit Gehrig
Herstellung, Satz und Repro: Type-Design GmbH, Berlin
Druck und Buchbindung: Appl, Wemding

Printed in Germany

ISBN 3-86126-075-1

Danksagung

Der Dank der Herausgeber gilt in erster Linie den Autoren, die als Lehrende bereit waren, neben ihrer intensiven Tagesarbeit den Lernenden ihre Kenntnisse und Erfahrungen in diesem Buch mitzuteilen und sich zudem der Gesamtkonzeption unterzuordnen. Dank wird weiterhin Kollegen und Freunden geschuldet, die Abbildungen zur Verfügung stellten und damit die Anschaulichkeit des Textes verbessern halfen oder die für Auskünfte oder kritische Textdurchsicht zur Verfügung standen.

Hier sind besonders zu nennen: Frau PD Dr. med. Renate Kursawe und Frau PD Dr. med. Birgit Poetzschke (Institut für Röntgen-Diagnostik der Charité), Herr PD Dr. med. H. J. Schulz (Oskar-Ziethen-Krankenhaus, Berlin-Lichtenberg), Herr Dr. med. H. Goldschmidt (Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität Heidelberg). Sorgfältig wurden Graphiken und Fotos von Frau Karin Junk (Charité) angefertigt.

Besondere Anerkennung gebührt Frau Dipl.-Ing. Gerlinde Bunk (Medizinische Klinik I, Charité) für die Formatierung und Kollationierung des gesamten Textes, wodurch eine zügige Fertigstellung des Gesamtmanuskripts ermöglicht wurde. Die Vorarbeiten zur Manuskriptabgabe sind vielfältig von Frau Edeltraut Mauckner und Frau Elisabeth Kehrmann (Medizinische Klinik II, Charité) sowie durch Frau Inge Knebusch (Bibliothek des Zentrums für Innere Medizin, Charité) unterstützt worden. Schließlich bedanken sich für die angenehme Zusammenarbeit mit dem Lektorat des Verlags Ullstein Mosby, insbesondere mit Frau Sabine Reineke,

die Herausgeber

Vorwort zur 7. Auflage

Die Terentianus Maurus zugeschriebene Redewendung „Habent sua fata libelli“ – Bücher haben ihr Schicksal – mag auch für dieses Lehrbuch der Inneren Medizin gelten, das in den bisherigen sechs Auflagen unter dem Titel „Grundlagen und Klinik innerer Erkrankungen“ erschien. Die erste Auflage wurde 1968 herausgebracht (VEB Georg Thieme, Leipzig). Ab vierter Auflage übernahm – nach der zwangsweisen Zusammenlegung der medizinischen Verlagsanstalten der DDR – der VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, den Titel, der dann von Auflage zu Auflage bei den Medizinstudenten immer beliebter wurde. Nach der Reprivatisierung des Verlagswesens in den neuen Bundesländern wird nunmehr die siebte Auflage unter den besten Voraussetzungen vom Verlag Ullstein Mosby herausgebracht.

Die Initiative zu diesem Lehrbuch für Innere Medizin ging vor 29 Jahren von der Charité aus, und für die Erarbeitung der Kapitel sind bis heute überwiegend Autoren verantwortlich, die diesem Berliner Klinikum als Hochschullehrer angehören oder ihm besonders verbunden sind. Die zeitweise beunruhigende Infragestellung der Existenz der Charité ist inzwischen von Neubesinnung, Neuorientierung und damit verbundener „kreativer Unruhe“ ihrer Mitarbeiter abgelöst worden.

Die jetzt vorliegende siebte Auflage geht weit über eine Aktualisierung der Kapitel der sechsten Auflage hinaus. Eine Reihe von Autoren ist ausgeschieden, und die Aufgabe wurde von neugewonnenen, ebenfalls fachkompetenten Kollegen übernommen. Dabei erweiterte sich der Kreis der Mitarbeiter weit über den Charité-Bereich hinaus. Zusätzliche Kapitel wurden eingefügt, so u. a. „Psychosomatik innerer Krankheiten“, „Schlafstörungen“ und „Alkoholverbundene Störungen und Krankheiten“.

Autoren und Herausgeber waren bemüht, den raschen Entwicklungen auf vielen Gebieten gerecht zu werden. Die weitgehend einheitliche Gliederung der meisten Kapitel erleichtert die Aneignung von Wissen. Die jahrzehntelang bewährte Konzeption „Wiederholung wesentlicher pathophysiologischer Grundlagen, Darstellung der Krankheiten in klarer, unmißverständlicher Sprache“ wurde konsequent beibehalten. Die Themen des Gegenstandskatalogs sind in vollem Umfang berücksichtigt, so daß in gültiger Systematik die prüfungsrelevanten Lehrinhalte der Inneren Medizin geboten werden. Die Schreibweise der medizinischen Nomenklatur ist dem im gleichen Verlag erscheinenden „Zetkin/Schaldach: Wörterbuch der Medizin“ angeglichen. Weiterhin waren die IUPAC-Regeln, die SI-Einheiten, Regelungen der Weltgesundheitsorganisation und Konsensuskonferenzen maßgeblich.

Auch diese Auflage möge wiederum ihren Lesern wesentliche Voraussetzungen für ihr medizinisches Denken und Handeln zum Wohle des Patienten vermitteln. Die Herausgeber erwarten von den Nutzern dieses Lehrbuches Änderungswünsche und -vorschläge. Dankbar werden Hinweise und Anregungen zu Verbesserungen, die einer nächsten Auflage zugute kommen können, entgegengenommen.

Berlin, Januar 1996 Die Herausgeber

Vorwort zur 1. Auflage

Im Rahmen der klinischen Studienreform, die ein Gemeinschaftswerk der Berliner Medizinischen Fakultät darstellt und deren praktische Erprobung von unserer Klinik ihren Anfang nahm, gingen wir dazu über, mehrere Fachkollegen an den Vorlesungen „Innere Medizin“ und „Pathologische Physiologie“ zu beteiligen. So werden die verschiedenen Kapitel unseres großen Fachgebietes jeweils von ihren spezialisierten Vertretern unseren Studenten dargeboten. Auf diese Weise ist ein besonderes wissenschaftliches Niveau der Vorlesungen als Voraussetzung einer vorbildlichen medizinischen Ausbildung garantiert.

Es war der Wunsch unserer Studenten, ihnen diese in den Vorlesungen vermittelten, teilweise neuesten Erkenntnisse der Inneren Medizin in Buchform zugänglich zu machen. So erklärt sich das Zustandekommen dieser Gemeinschaftsarbeit von Fachkollegen, die sämtlich unmittelbaren tätigen Anteil an der Durchführung der human- und zahnmedizinischen Studienreform haben.

Bei aller unterschiedlichen Darstellung der Kapitel wird doch der gemeinsame Gedanke aller beteiligten Autoren deutlich, daß der Wissensschatz der Inneren Medizin Mittelpunkt der klinischen Ausbildung ist. Dieser Einstellung der Autoren und ihrer aufgewandten Mühe trotz sonstiger Aufgaben gilt unser besonderer Dank.

Bei der redaktionellen Bearbeitung und Abstimmung des Manuskripts waren Fräulein Dr. I. Schröder, Herr Dr. G. Bach und Herr Dr. A. Künzel sowie Fräulein G. Schneider in dankenswerter Weise beteiligt. Unseren Studenten schließlich danken wir für ihre Anregung zu diesem Buch, das ihnen wichtige Grundlagen für ihr Denken und Handeln am Krankenbett geben möge. Von ihnen erwarten wir weitere Änderungswünsche und Hinweise für die zukünftige Gestaltung des Buches.

Berlin, Januar 1967 Die Herausgeber

Autorenverzeichnis

Priv.-Dozent Dr. med. Klaus Abendroth
Innere Medizin IV, Klinik für Innere Medizin,
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität,
Jena-Lobeda

Dr. med. Klaus Albrecht
Zentrale Rettungs- und Intensivtherapie-
Abteilung, Krankenhaus im Friedrichshain,
Berlin

Prof. Dr. med. Gert Baumann
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Renate Baumgarten
Medizinische Klinik II/Infektion,
Krankenhaus Prenzlauer Berg, Berlin

Prof. Dr. med. Hans Berndt
Ehem. Medizinische Universitätsklinik und
Poliklinik, Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Dr. med. Stefan Brehme
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Herbert Csef
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg, Würzburg

Prof. Dr. med. Joachim Dabels
Ehem. Medizinische Universitätsklinik,
Universität Rostock

Dr. med. Hannelore Dege
Universitätsklinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie, Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Stefan Felix
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Priv.-Dozent Dr. med. Joachim-Dietrich Fengler
Medizinische Klinik II/Infektion,
Krankenhaus Prenzlauer Berg, Berlin

Priv.-Dozentin Dr. med. Ursula Goebel
I. Innere Klinik/Nephrologie,
Klinikum Berlin-Buch, Berlin

Priv.-Dozent Dr. med. Falk Hiepe
Medizinische Universitätsklinik und
Poliklinik III, Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Rainer Ihle
Institut für angewandte Immunologie und
Umweltmedizin, Düsseldorf

Prof. Dr. med. Hans Kaffarnik
Zentrum der Inneren Medizin
der Philipps-Universität, Marburg

Prof. Dr. med. Franz Xaver Kleber
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Günter Knappe
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik IV,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Dr. med. Friedrich Köhler
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Dr. med. Brigitte Kurella
Wilhelm-Griesinger-Krankenhaus, Berlin

Prof. Dr. med. Robert Loddenkemper
Lungenklinik Heckeshorn, Krankenhaus
Zehlendorf, Berlin

Dr. med. Silvana Müller
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Dieter-Ludwig Munz
Universitätsklinik und Poliklinik
für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum
Charité, Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Rudolf Natusch
Ehem. I. Innere Klinik/Nephrologie,
Klinikum Berlin-Buch, Berlin

Prof. Dr. med. Bernd Nickel
Wilhelm-Griesinger-Krankenhaus, Berlin

Prof. Dr. med. Kurt-Werner Possinger
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik II,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Hanno Riess
Abteilung für Innere Medizin und Poliklinik
mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum Rudolf Virchow,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Klaus Ruppe
Institut für Arbeits-, Sozialmedizin und
Epidemiologie, Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Priv.-Dozent Dr. med. Karl-Heinz Sandring
Ehem. Institut für Röntgen-Diagnostik,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Priv.-Dozent Dr. med. Ingolf Schimke
Institut für Pathologische und Klinische
Biochemie, Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Wolfgang Schimmelpfennig
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene
beim Umweltbundesamt, Berlin

Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Schulte
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Priv.-Dozent Dr. med. Karl Stangl
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. med. Horst Stobbe
Ehem. Medizinische Universitätsklinik und
Poliklinik, Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Dr. med. Michael Tschirner
Ehem. Universitätsklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie, Universitätsklinikum
Charité, Humboldt-Universität zu Berlin

Priv.-Dozent Dr. med. Bernhard Wiesner
Zentralklinik, Bad Berka

Prof. Dr. med. Joachim Witte
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Charité,
Humboldt-Universität zu Berlin

Dr. med. Heidrun Zuckermann
Universitätsklinik und Poliklinik für Chirurgie,
Zentrum für Chirurgie, Universitätsklinikum
Charité, Humboldt-Universität zu Berlin

Abkürzungsverzeichnis

A

AAG	–	Aorto-Arteriographie
ABS	–	Aortenbogensyndrom
ACE	–	Angiotensin-Converting-Enzym
ACTH	–	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	–	Antidiuretisches Hormon
AGP	–	Alkalische Granulozyten-Phosphatase
ALAT	–	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
ANA	–	Antinukleäre Antikörper
ANCA	–	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ANV	–	Akutes Nierenversagen
APSAC	–	Anisoylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivatorkomplex
ARDS	–	Adult respiratory distress syndrome
ASAT	–	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ASD	–	Vorhofseptumdefekt
ASS	–	Acetylsalicylsäure
AST	–	Antistreptolysintiter
AVK	–	Arterielle Verschlußkrankheit
AZT	–	Azidothymidin

B

BAK	–	Blutalkoholkonzentration
BAL	–	Broncho-alveoläre Lavage
BCAG	–	Brachiocephale Angiographie
BMR	–	Basic metabolic rate (= Grundumsatz)
BSR	–	Blutsenkungsreaktion (= Blutsenkungsgeschwindigkeit)

C

CEA	–	Carcinoembryonales Antigen
CK	–	Creatinkinase
CLL	–	Chronische lymphatische Leukämie
CML	–	Chronische myeloische Leukämie
CMML	–	Chronische myelo-monozytäre Leukämie
CMV	–	Zytomegalie-Virus
CRH	–	Corticotropin-Releasing-Hormon
CVI	–	Zerebro-vaskuläre Insuffizienz

D

DIG	–	Disseminierte intravasale Gerinnung
DMARD	–	Disease modifying antirheumatic drugs
DNCG	–	Dinatriumcromoglycat
DSA	–	Digitale Subtraktionsangiographie

E

EBV	–	Epstein-Barr-Virus
EMB	–	Ethambutol
ERCP	–	Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ERP	–	Endoskopische retrograde Pankreatikographie
ESWL	–	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

X

F

FSH	–	Follikelstimulierendes Hormon
FSME	–	Frühsommer-Meningoenzephalits

G

Gamma-GT	–	Gamma-Glutamyltranspeptidase
G-CSF	–	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GFR	–	Glomeruläre Filtrationsrate
GH	–	Growth hormone (= STH oder Wachstumshormon)
GIP	–	Gastrisches inhibitorisches Polypeptid
GM-CSF	–	Granulozten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor
GN	–	Glomerulonephritis
GnRH	–	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOT	–	Glutamat-Oxalat-Transaminase (= ASAT)
G-6-PD	–	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

H

HAV	–	Hepatitis-A-Virus
Hb	–	Hämoglobin
Hb-Al	–	Glykolysiertes Hämoglobin
HBV	–	Hepatitis-B-Virus
HCG	–	Humanes Choriongonadotropin
HDL	–	High density lipoprotein
HHV	–	Humanes Herpes-Virus
HIV	–	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	–	Hodgkin-Lymphom
HLP	–	Hyperlipoproteinämie
HMV	–	Herzminutenvolumen
HSV	–	Herpes-simplex-Virus
HU	–	Hydroxyurea
HUS	–	Hämolytisch-urämisches Syndrom
HZL	–	Haarzell-Leukämie

I

ICD	–	Implantierbarer Kardiokonverter/Defibrillator
IFT	–	Immunfluoreszenztechnik (-mikroskopie)
IGF	–	Insulin-like growth factor
IHK	–	Ischämische Herzkrankheit
IL	–	Interleukin
INH	–	Isoniazid
IRDS	–	Infant respiratory distress syndrome
ITP	–	Idiopathische thrombozytopenische Purpura

J

JCA	–	Juvenile chronische Arthritis

K

KBR	–	Komplementbindungsreaktion
KHK	–	Koronare Herzkrankheit

L

LAH	–	Linksanteriorer Hemiblock
LAP	–	Leukin-Amino-Peptidase
LDL	–	Low density lipoprotein
LH	–	Luteinisierungshormon
LPH	–	Linksposteriorer Hemiblock
LVEF	–	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

M

MAK	–	Mikrosomale Antikörper
MCH	–	Mittlerer Hämoglobingehalt (der Erythrozyten)
MCHC	–	Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration
M-CSF	–	Monozyten-Kolonie stimulierender Faktor
MCTD	–	Mixed Connective Tissue Disease
MCV	–	Mittleres Erythrozyten-Volumen
MDS	–	Myelodysplastisches Syndrom
MEA	–	Multiple endokrine Adenome
MMS	–	Monozyten-Makrophagen-System
MRT	–	Magnetresonanztomographie

N

NHL	–	Non-Hodgkin-Lymphom(e)
NNR	–	Nebennierenrinde
NSAR	–	Nichtsteroidale Antirheumatika

P

PAI	–	Plasminogenaktivatorinhibator
PAN	–	Panarteriitis nodosa
PAS	–	Paraaminosalicylsäure
PAVK	–	Periphere arterielle Verschlußkrankheit
PCR	–	Polymerase-Ketten-Reaktion
PET	–	Positronen-Emissions-Tomographie
PLL	–	Prolymphozyten-Leukämie
POX	–	Myeloperoxidase
PSS	–	Progressive systemische Sklerose
PSZ	–	Pluripotente hämopoetische Stammzelle
PTA	–	Perkutane transfemorale Angioplastie
PTC	–	Perkutane transhepatische Cholangiographie
PTH	–	Parathormon (auch: Protionamid)
PThrP	–	Parathormone-related peptide
PTT	–	Partielle Thromboplastinzeit
PZA	–	Pyrazinamid

R

RAA-System	–	Renin-Aldosteron-Angiotensin-System
RAST	–	Radio-Allergosorbent-Test
RES	–	Retikulo-endotheliales System
RMP	–	Rifampicin
RNV	–	Radionuklidventrikulographie
RSV	–	Rechtsschenkelblock

S

SCF	–	Stammzellfaktor
SISI	–	Short-increment sensitivity index
SLE	–	Systemischer Lupus erythematodes
SM	–	Streptomycin
SPECT	–	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SS	–	Sjögren-Syndrom
STH	–	Somatotropes Hormon (= Wachstumshormon)

T

TAK	–	Thyreoglobulinantikörper
TEE	–	Transösophageale Echokardiographie
TBG	–	Thyroxinbindendes Globulin
TIA	–	Transitorisch ischämische Attacke
TMP	–	Trimethoprim
t-PA	–	Gewebsplasmin-Aktivator
TPO-AK	–	Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase
TRAK	–	TSH-Rezeptor-Antikörper
TRH	–	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSI	–	Thyreoideastimulierende Immunglobuline
TSH	–	Thyreotropes Hormon
TTP	–	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
TZ	–	Thrombinzeit

V

VIP	–	Vasoaktives intestinales Peptid
VLDL	–	Very low density lipoprotein
VSD	–	Ventrikelseptumdefekt
VZV	–	Varizellen-Zoster-Virus

W

WG	–	Wegener-Granulomatose

Z

ZVD	–	Zentralvenöser Druck

Inhalt

1. Diagnostische Grundlagen ... 1
1.1 Vorbemerkungen zur Diagnosestellung ... 1
1.2 Methodik der Anamneseerhebung und der internistischen Krankenuntersuchung ... 12
1.3 Schädigung durch diagnostische Maßnahmen ... 19

2. Therapeutische Grundlagen ... 25
2.1 Vorbemerkungen ... 25
2.2 Therapie unter besonderen Bedingungen ... 28
2.3 Spezielle Therapieformen ... 29

3. Grundlagen der Labordiagnostik ... 77
3.1 Präanalytische Phase ... 77
3.2 Analytische Phase und analytische Beurteilung ... 81
3.3 Medizinische Beurteilung ... 83
3.4 Strategie labordiagnostischer Untersuchungen ... 89

4. Psychosomatik innerer Krankheiten ... 93
4.1 Definition der Psychosomatik ... 94
4.2 Psychosomatisches Denken und Handeln in der Inneren Medizin ... 94
4.3 Psychosomatische Erklärungsmodelle ... 94
4.4 Klinische Psychosomatik in der Inneren Medizin ... 96
4.5 Psychosomatik in Klinik und Praxis – Integrations- und Kooperationsmodelle ... 120
4.6 Therapeutische Aspekte der Psychosomatik ... 121

5. Krankheiten des Herzens ... 125
5.1 Einführung ... 127
5.2 Herzinsuffizienz ... 168
5.3 Schock ... 191
5.4 Akuter Herz-Kreislauf-Stillstand ... 193
5.5 Herzrhythmusstörungen ... 195
5.6 Erkrankungen des Endokards ... 218
5.7 Erkrankungen des Myokards ... 223
5.8 Erkrankungen des Perikards ... 230
5.9 Herzklappenfehler ... 236
5.10 Angeborene Herz- und Gefäßmißbildungen ... 253
5.11 Koronare Herzkrankheit ... 265
5.12 Cor pulmonale ... 293
5.13 Hypertonie ... 298
5.14 Arterielle Hypotonie ... 309

6. Krankheiten der Arterien, Venen und Lymphgefäße ... 311
6.1 Krankheiten der Arterien ... 311
6.2 Krankheiten der Venen ... 338
6.3 Krankheiten der Lymphgefäße ... 346

7. Krankheiten der Atmungsorgane ... 349
7.1 Einführung ... 349
7.2 Bronchopulmonale Erkrankungen ... 364
7.3 Erkrankungen der Pleura ... 394

8. Krankheiten des Verdauungskanals und des Pankreas ... 399
8.1 Untersuchungsmethoden ... 400
8.2 Krankheiten der Mundhöhle ... 413
8.3 Krankheiten des Ösophagus ... 415

8.4 Krankheiten des Magens ... 423
8.5 Krankheiten des Dünndarms ... 441
8.6 Krankheiten des Dickdarms ... 452
8.7 Krankheiten des Pankreas ... 465

9. Krankheiten der Leber und der Gallenwege ... 475
9.1 Untersuchungsmethoden der Leber ... 476
9.2 Krankheiten der Leber ... 488
9.3 Untersuchungsmethoden der Gallenblase und der Gallenwege ... 540
9.4 Krankheiten des Gallensystems ... 544

10. Schäden durch Fehlernährung – künstliche Ernährung ... 555
10.1 Einführung ... 555
10.2 Fehlernährung ... 556
10.3 Künstliche Ernährung ... 564

11. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe ... 569
11.1 Erkrankungen der Erythrozytopoese ... 570
11.2 Erkrankungen der Granulozytopoese ... 631
11.3 Erkrankungen der Monozytopoese ... 660
11.4 Erkrankungen der Lymphozytopoese ... 667
11.5 Pathoproteinämien ... 699

12. Hämostasestörungen ... 717
12.1 Normale Hämostase ... 717
12.2 Hämorrhagische Diathesen ... 727
12.3 Thrombophile Diathesen ... 737

13. Krankheiten der Nieren und der Harnwege ... 741
13.1 Einführung ... 742
13.2 Glomeruläre Erkrankungen ... 750
13.3 Interstitielle Nephritis ... 764
13.4 Vaskuläre Erkrankungen der Niere ... 766
13.5 Niereninsuffizienz ... 770
13.6 Nieren und Schwangerschaft ... 782
13.7 Partielle Tubulusfunktionsstörungen ... 783
13.8 Steinerkrankungen der Nieren ... 784
13.9 Obstruktive Nierenerkrankungen ... 788
13.10 Anatomische Anomalien der Nieren und der ableitenden Harnwege ... 789
13.11 Primäre Nierengeschwülste ... 790
13.12 Nierentuberkulose ... 791

14. Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts ... 793
14.1 Einführung ... 793
14.2 Natrium- und Wasserhaushalt ... 795
14.3 Störungen des Kaliumstoffwechsels ... 797
14.4 Störungen des Magnesiumhaushalts ... 797
14.5 Störungen des Säuren-Basen-Stoffwechsels ... 798
14.6 Niere und Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts ... 799
14.7 Therapeutische Prinzipien ... 800

15. Endokrinologie ... 803
15.1 Einführung ... 804
15.2 Erkrankungen der Schilddrüse ... 805
15.3 Erkrankungen der Nebennierenrinde ... 821
15.4 Erkrankungen des Nebennierenmarks ... 833

15.5 Erkrankungen der Pankreasinseln ... 835
15.6 Karzinoidsyndrom ... 838
15.7 Erkrankungen der Gonaden ... 838
15.8 Erkrankungen der Hypophyse und des Hyphophysen-Zwischenhirn-Systems ... 847
15.9 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen ... 858
15.10 Ektopische Hormonbildung (Paraneoplastische Endokrinopathien) ... 863

16. Krankheiten des Stoffwechsels ... 865
16.1 Einführung ... 866
16.2 Störungen der Ernährung und des Energiehaushaltes ... 866
16.3 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels ... 880
16.4 Störungen des Lipidstoffwechsels ... 896
16.5 Störungen des Eiweißstoffwechsels ... 904

17. Infektionskrankheiten ... 913
17.1 Einführung ... 915
17.2 Infektionen durch Viren ... 926
17.3 Infektionen durch Rickettsien ... 953
17.4 Chlamydien-Infektionen ... 956
17.5 Mycoplasma-Infektionen ... 958
17.6 Bakterielle Infektionen ... 959
17.7 Aktinomykose, Nokardiose ... 992
17.8 Mykosen ... 993
17.9 Protozoen-Infektionen ... 995
17.10 Helminthosen (Wurmbefall) ... 1006

18. Tuberkulose ... 1017
18.1 Einführung ... 1017
18.2 Die tuberkulöse Infektion ... 1021
18.3 Krankheitsablauf ... 1022
18.4 Klinisches Bild ... 1026
18.5 Therapie ... 1033
18.6 Präventive Maßnahmen ... 1037
18.7 Nicht-tuberkulöse (sog. atypische) Mykobakteriosen ... 1037

19. Rheumatische Krankheiten und Kollagenosen ... 1039
19.1 Einführung ... 1040
19.2 Entzündliche Gelenkerkrankungen ... 1050
19.3 Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen ... 1070
19.4 Degenerativ-rheumatische Erkrankungen ... 1095
19.5 Extraartikuläre rheumatische Erkrankungen (Weichteilrheumatismus) ... 1096

20. Krankheiten des Knochens ... 1101
20.1 Einführung ... 1101
20.2 Untersuchungsmethoden bei Knochenerkrankungen ... 1103
20.3 Metabolische Osteopathien ... 1105
20.4 Reflex-(Algo-)Dystrophie, Sudeck-Syndrom ... 1122
20.5 Ostitis deformans, Morbus Paget ... 1123
20.6 Entzündliche Knochenerkrankungen/Osteomyelitis ... 1124
20.7 Konstitutionelle Knochenerkrankungen ... 1125
20.8 Knochentumoren ... 1128

21. Krankheiten aus physikalischen Ursachen ... 1133
21.1 Lärm ... 1133
21.2 Mechanische Schwingungen ... 1135
21.3 Krankheiten durch mechanische Einwirkungen ... 1140

21.4 Krankheiten durch ionisierende Strahlen ... 1142
21.5 Krankheiten durch nichtionisierende Strahlen ... 1144
21.6 Krankheiten durch klimatische Einflüsse ... 1147

22. Akute Notfälle in der Inneren Medizin (Prähospitale Notfallversorgung) ... 1155
22.1 Vorbemerkungen ... 1156
22.2 Akute Atemnot ... 1156
22.3 Akuter Bauchschmerz ... 1158
22.4 Bewußtseinsstörungen ... 1159
22.5 Bluterbrechen ... 1160
22.6 Akuter Extremitätenschmerz ... 1161
22.7 Herzrhythmusstörungen ... 1161
22.8 Akuter Kopfschmerz ... 1162
22.9 Krampfzustände ... 1163
22.10 Schock ... 1164
22.11 Akuter Thoraxschmerz ... 1164

23. Akute Vergiftungen ... 1167
23.1 Vorbemerkungen ... 1167
23.2 Toxikodynamik ... 1168
23.3 Diagnose und Differentialdiagnose ... 1168
23.4 Therapie ... 1169
23.5 Symptomatik und Behandlung ausgewählter Vergiftungen ... 1173

24. Schlafstörungen ... 1179
24.1 Einführung ... 1179
24.2 Methoden zur Beurteilung des Schlafs ... 1183
24.3 Klassifikation der Schlafstörungen ... 1184
24.4 Schlafstörungen bei inneren Erkrankungen ... 1185
24.5 Schlafbedingte Störungen der Atemregulation ... 1187
24.6 Psychophysiologische Insomnie ... 1191

25. Alkoholverbundene Störungen und Krankheiten ... 1195
25.1 Begriffsbestimmungen ... 1195
25.2 Pathophysiologie ... 1196
25.3 Einteilung nach Jellinek ... 1197
25.4 Akute Alkoholintoxikationen ... 1197
25.5 Alkoholentzugssyndrome ... 1198
25.6 Diagnostik alkoholverbundener Störungen ... 1199
25.7 Alkoholfolgekrankheiten ... 1200
25.8 Betreuungsstrategie und Kompetenz ... 1201

26. Migräne und andere Kopfschmerzen ... 1203
26.1 Einführung ... 1203
26.2 Primäre (idiopathische) Kopfschmerzsyndrome ... 1205
26.3 Sekundärer (symptomatischer) Kopfschmerz ... 1210
26.4 Multifaktorieller Kombinationskopfschmerz ... 1214

27. Impfungen ... 1217
27.1 Einführung ... 1217
27.2 Regel- und Indikationsimpfungen ... 1217
27.3 Eingeschränkte Impfindikationen und Kontraindikationen ... 1218
27.4 Grippeschutzimpfung ... 1221
27.5 Frühsommer-Meningo-Enzephalitisimpfung ... 1222
27.6 Impfprophylaxe im Gesundheitsdienst ... 1222

Sachwortverzeichnis ... 1224

1 Diagnostische Grundlagen

H. STOBBE

1.1 Vorbemerkungen zur Diagnosestellung 1
1.1.1 Aufgabenstellung des Arztes 1
1.1.2 Beschwerden 3
1.1.3 Befunde 4
1.1.4 Prinzip der Diagnosestellung 5
1.1.5 Befunde ohne Beschwerden; Mangel an Leitsymptomen, Screening-Programme 6
1.1.6 Fehlende Befunde bei Beschwerden 7
1.1.7 Bewertung von Befunden 8
1.1.8 Diagnose als dynamischer Prozeß 8
1.1.9 „Namensgebung" von Krankheiten, Bezeichnung der Diagnose 9
1.1.10 Stadieneinteilung der Erkrankungen 9
1.1.11 Diagnosis e iuvantibus 10
1.1.12 Diagnose auf der Stufe von Symptomen 10
1.1.13 Information des Patienten über seine Diagnose 11

1.2 Methodik der Anamneseerhebung und der internistischen Krankenuntersuchung 12
1.2.1 Methodik der Anamneseerhebung 12
1.2.2 Technische Hilfsmittel bei der Anamneseerhebung 14
1.2.3 Hinweise zur Befunderhebung; Krankenuntersuchung 19
1.2.4 Ärztliche Entscheidungen und Festlegungen nach Abschluß von Anamnese und Befund 19

1.3 Schädigung durch diagnostische Maßnahmen 19
1.3.1 Vergleichbarkeit iatrogener Komplikationen 19
1.3.2 Komplikationsbegriffe; Ethik der Indikation ärztlicher Eingriffe 19
1.3.3 Ärztliches Verantwortungsbewußtsein 22
1.3.4 Ärztliche Sorgfaltspflicht bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen; Aufklärungspflicht vor diagnostischen Eingriffen 22

Weiterführende Literatur 24

1.1 Vorbemerkungen zur Diagnosestellung

1.1.1 Aufgabenstellung des Arztes

Ärztliches Handeln basiert auf einer Verflechtung von Wissenschaft und Kunst. Die Entwicklung der verschiedensten Gebiete der Wissenschaft hat gerade in jüngster Zeit zu einer Fülle nutzbringender Verbesserungen für die Medizin geführt, wovon Diagnostik und Therapie gleichermaßen profitieren. Die unterschiedlichsten Störungen und Krankheiten des menschlichen Organismus lassen sich heute durchaus sicher erkennen, korrigieren oder sogar beheben. Dazu ist jedoch die Auswahl der notwendigen diagnostischen Verfahren und ihre Durchführung, Interpretation der Ergebnisse, die Anwendung therapeutischer Maßnahmen aus dem reichen Angebot der bestehenden Möglichkeiten und das Erkennen und Bewerten von Therapieeffekten notwendig. Dies erfordert vom Arzt Urteilskraft, Wissen, Erfahrung, Intuition und ein folgerichtiges, schlüssiges Denken.

Sowohl im diagnostischen als auch im therapeutischen Bereich sind *Nutzen und Risiko* für jeden einzelnen Kranken *abzuwägen*. Dabei sind Alter, Konstitution, Gesundungswille, die Einstellung des Patienten zu seiner Krankheit sowie zahlreiche weitere Faktoren zu berücksichtigen. *Ärztliche Arbeit wird nur dann überzeugen, wenn fachliche und ethische Qualitäten den handelnden Arzt leiten*.

Die von Anamnese und Befunden abgeleiteten Problemlösungsstrategien führen – im günstigsten Fall – zu einer vertretbaren Entscheidung zum Handeln oder zum abwartenden Verhalten. Nicht selten weichen medizinische Entscheidungen von der optimalen Lösung ab, weil es an Wissen, an Zeit, an erfaßten Meßdaten

oder anderen diagnostischen Hilfsmitteln mangelt.

Folgende Situationen fordern im allgemeinen eine ärztliche Entscheidung:

- ein von den Referenzwerten abweichender Laborbefund im Rahmen einer ungezielten Screening-Untersuchung (z. B. Zucker im Urin, erhöhter Blutdruck)
- vom Patienten geschilderte Beschwerden
- von der Regel abweichende Befunde bei der körperlichen Untersuchung.

Wesentlich ist, in welchem Zeitraum der Untersucher zu entscheiden hat, welche Bedeutung er dem auffälligen Screening-Befund, den geschilderten Beschwerden oder dem Untersuchungsbefund beimißt. Weisen bestimmte Klagen des Patienten, Symptome oder Meßdaten auf einen raschen oder sogar lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf hin, so wird der Arzt zu einer schnellen therapeutischen Entscheidung gezwungen.

Ist aber die Möglichkeit einer stufenweise vorzunehmenden Diagnostik gegeben, so ist eine *schrittweise Befunderhebung* von einfachen (besonders auch ökonomisch vertretbaren) Verfahren bis schließlich zum Einsatz invasiver, eventuell aufwendiger Untersuchungsverfahren und eine diagnostische Erfassung und Festlegung der aktuellen Befundkonstellation vorzunehmen.

Liegt offensichtlich *kein eiliger Handlungsbedarf* vor, und bestehen gewisse Zweifel an der Differentialdiagnose, so kann eine unmittelbare Entscheidung verschoben werden. In einer solchen Situation wird versucht, durch wiederholte Befragung oder erneute körperliche bzw. ergänzende labordiagnostische Untersuchungen eventuell vorliegende Bedenken auszuräumen bzw. fragliche Befunde zu präzisieren.

Von Riecker wird in diesem Zusammenhang auf *Varianten der Stufendiagnostik* hingewiesen. So sind Algorithmen in Form von Entscheidungsbäumen mit Ja/Nein-Alternativen (sogenannte sequentielle Diagnostik) zur Differentialdiagnostik von Leitsymptomen (u. a. Anämie, Polyglobulie, Ikterus, Koma, Hyperkalziurie) geeignet. Weitere Varianten diagnostischer Stufenprogramme sind:

- Suchprogramme (u. a. zur Abklärung von Synkopen),
- die Verwendung einer Punkteskala, „Score“ (u. a. bei rheumatoider Arthritis),
- Klassifikationen (TNM-Klassifikation der UICC für Malignome, Klassifikation der Ausbreitungsdiagnostik maligner Lymphome, der chronischen lymphatischen Leukämie nach Rai, des Plasmozytoms nach Durie und Salmon).

Die Aussagen im Rahmen der diagnostischen Entscheidungsfindung werden wesentlich dadurch bestimmt, daß klinisch relevante Prüfkriterien von Untersuchungsbefunden zur Verfügung stehen. Methodenkritik (Aussagebereich der Methodik, Festlegung der Grenzwertbereiche, Beachtung von Einfluß- und Störgrößen) und der diagnostische Stellenwert (eindeutig, mehrdeutig oder vieldeutig) sind hierher zu rechnen.

Der Arzt hat die Aufgabe, über das Registrieren von Befindensstörungen seines Patienten und der Feststellung von Befunden zu einer verursachenden Krankheit als einer Gruppe von Symptomen mit einer einheitlichen Pathogenese und einheitlicher Ätiologie vorzustoßen. Im optimalen Fall wird eine Funktionsstörung und / oder ein entsprechendes pathologisch-anatomisches Substrat festgestellt. *Unter Diagnosestellung ist im allgemeinen die Benennung einer Krankheit zu verstehen.*

Als die wesentlichen *Bausteine für die Diagnose* sind anzusehen:

- Beschwerden bzw. Befindensstörungen
- Befunde
- Lebenssituation und -gewohnheiten des Kranken.

Das *taktische Vorgehen* bei der Diagnosestellung umfaßt dementsprechend:

- das Sammeln von Fakten in Form von
  - Anamneseerhebung
  - Einsicht in vorhandene Unterlagen (frühere Epikrisen, vorliegende Invalidisierungs- bzw. Rentengutachten u. a.)
- Befunderhebung in Form
  - physischer und psychischer Untersuchung
  - Funktionsprüfungen und Laboruntersuchungen
  - Ultraschall-, Röntgen-, nuklearmedizinischen sowie weiteren Spezialuntersuchungen
- Auswertung der Befunde durch
  - Abgrenzung vom Referenzbereich
  - Bewertung als pathologisches Kriterium
  - Bewertung als differentialdiagnostisches Kriterium
- Zuordnung zu eigenen Erfahrungswerten, eigenem Wissen und den in der Literatur dargelegten Erkenntnissen
- Orientierung auf die wahrscheinlichste Diagnose.

1.1.2 Beschwerden

Während die vom Arzt zusammengetragenen Befunde konkrete (objektive) Unterlagen für eine *Krankheits-zentrierte Diagnose* liefern, müssen die vom Patienten dargebotenen (subjektiven) Beschwerden und die von Arzt und Patient gemeinsam versuchten Einschätzungen der Lebenssituation als weniger „naturwissenschaftlich" begründete Daten aufgefaßt werden. Gerade für eine umfassende Diagnose im Rahmen einer *Patienten-zentrierten* Medizin sind diese vielfach im Konjunktiv in die Krankengeschichte eingehenden Informationen von besonderem Wert.

Hinsichtlich der Beschwerden können solche unterschieden werden, die als *Allgemeinreaktion auf eine Krankheit* zu werten sind und kaum diagnostische Hinweise bieten, sowie andere, die *Ausdruck einer ganz bestimmten Krankheit* (im Sinne „pathognomonischer Beschwerden") sind.

Tatsächlich ist auch bei exakter Beschwerdeanalyse durch den Arzt stets nur eine vom Patienten interpretierte, in seinem Bewußtsein verarbeitete, überbewertete oder bagatellisierte Beschreibung von Symptomen zu erwarten. Der Arzt möchte die Beschwerden jedoch gern „lehrbuchmäßig" vom Kranken vorgetragen haben.

Am Anfang des Weges zu einer rationalen Diagnose steht das Gespräch mit dem Kranken. Es dient

- der ersten Kontaktaufnahme von Arzt und Patient,
- der umfassenden Information des Arztes über alle Fakten zu derzeitigen Beschwerden, zur unmittelbaren Vorgeschichte der jetzigen Krankheit, früheren die Gesundheit betreffenden Ereignissen beim Kranken und seiner Familie,
- der Ermittlung von Hinweisen zur Einstellung des Kranken zu seiner Krankheit, zu seinem Arzt und zu seiner Umwelt, d.h. zu seiner Lebenssituation.

Das vorgegebene Ziel einer Diagnosefindung ist abhängig

- von der Art der Erkrankung,
- von ihrer Schwere,
- von ihrer Lokalisation und
- von vielen weiteren Faktoren.

Der Weg zu einer guten Diagnose ist deshalb nicht immer leicht zu realisieren. Dabei sollte der Aufwand an Untersuchungen und erforderlichem Zeitvolumen möglichst klein sein, ohne daß sich Oberflächlichkeit, Ungeduld oder unangebrachte Sparsamkeit in den Vordergrund schieben. Vom Arzt wird auf Grund seiner naturwissenschaftlichen Ausbildung eine rationale Diagnose erwartet und ein davon abgeleiteter rationaler Therapievorschlag.

Nicht immer kann dieses Ziel in der aufgezeigten Weise erreicht werden: So ist bei lebensbedrohlichen Situationen eine sofortige Behandlung nötig, da ein Aufschub der Therapie nicht zu verantworten wäre. Einem hinfälligen Kranken in hohem Alter oder einem offensichtlich Schwerkranken ist bei stationärer Aufnahme nicht unmittelbar die gesamte Breite der eigentlich erforderlichen Diagnostik zuzumuten. Stets ist zu bedenken, daß diese Kranken zum Arzt kommen bzw. gebracht werden, damit ihnen rasch geholfen wird, ihre Schmerzen gelindert werden und ihr Zustand erst einmal erträglich gestaltet wird.

Ist der Patient durch hohes Fieber, starke Schmerzen, Bewußtseinstrübung u. a. zu einer Befragung für die Anamnese nicht in der Lage, so kann eine Fremdanamnese von Angehörigen, Bekannten, Berufskollegen oder Pflegepersonal zu erforderlichen Informationen verhelfen. Mißverständnisse lassen sich dadurch vielleicht verhüten, Erinnerungslücken ausfüllen, und bei Bewußtseinsverlust wird eine Anamnese überhaupt erst ermöglicht.

Während bei der Therapie die erprobten und bewährten Behandlungsempfehlungen, -richtlinien oder -standards dem jeweiligen Kranken anzupassen sind, liegt bei der Diagnosestellung die umgekehrte Situation vor, da es gilt, die allgemeinen Zeichen herauszufinden, um sie in eine anerkannte Krankheitslehre zu übertragen. Dabei ist die *Diagnose als* das *Resultat aus Typisierung und Abstraktion* aufzufassen. Keine dieser Wurzeln des ärztlichen Könnens darf vernachlässigt werden; keine ist aber auch nur allein zu berücksichtigen. Eine einseitige Betrachtungsweise birgt stets die Gefahr in sich, im Diagnoseprozeß auf Irrwege zu gelangen, d. h. Fehldiagnosen zu stellen.

Aufgrund seines Einfühlungsvermögens erfaßt der Arzt die verschiedenen, vom Patienten berichteten bzw. dargebotenen Beschwerden im Sinne einer Typisierung. In diesem Zusammenhang wird eine Isolierung derjenigen Merkmale, die allen Kranken mit der gleichen Krankheit ge-

meinsam sind, erforderlich. Die Diagnosestellung geht mit dem Versuch des Arztes einher, möglichst viele Symptome zu erkennen. Zu den subjektiven Beschwerden und Hinweisen des Patienten (den „symptoms“ im englischen Sprachgebrauch) gesellen sich die objektiven Zeichen bzw. die durch die Krankenuntersuchung objektivierbaren krankhaften Veränderungen (die „signs“) sowie die Ergebnisse ergänzender Untersuchungen („findings“). Die allseitige Aufnahme der „Welt des Kranken“ mit seinen körperlichen, seelischen und sozialen, völlig auf den Einzelfall bezogenen Gegebenheiten, ist eine wesentliche Aufgabe des Arztes. Bekanntlich wurde versucht, Erkrankung als eine *Störung des physischen, psychischen und/oder sozialen Wohlbefindens* zu definieren. Da jeder Krankheitsbegriff als Abstraktion aufgefaßt werden kann, kommt es bei unseren diagnostischen Bestrebungen darauf an, diese Verallgemeinerung als diagnostisches Etikett für einzelne oder mehrere Funktionsausfälle im gegebenen Krankheitsfall nachvollziehen zu können. Diese deduktive Betrachtungsmethode entspricht dem schematischen, lehrbuchmäßigen Vorgehen. Sie verführt den Arzt leicht dazu, das Besondere beim einzelnen Kranken zu übersehen, als unwichtig einzustufen, zurückzudrängen oder sogar zu vernachlässigen. Die (abstrakte) Diagnose ist unbedingt notwendig, jedoch vielfach nicht ausreichend, da sie das Einmalige, Besondere bei einem bestimmten Kranken nicht ausreichend wiedergibt. Die *individuell geprägte Einmaligkeit* des Erscheinungsbildes beim jeweiligen Patienten sollte jedoch bei einer Diagnosestellung nicht vernachlässigt werden. Sie ist zu berücksichtigen, auch wenn sie dem rationalisierenden und nivellierenden Ordnungsstreben des Arztes in gewisser Hinsicht entgegensteht.

Die Aufgabe der Lehrbücher liegt in der Abstraktion, in der Darstellung von allgemein Gültigem und genereller Verlaufstendenzen. Im Lehrbuch geht es um *Krankheiten*, in der Praxis und am Krankenbett stehen *kranke Menschen* im Mittelpunkt unserer Aufgabenstellung. Lehrbücher vermitteln das Rüstzeug des ärztlichen Denkens und Handelns; sie liefern Hinweise und Anregungen für die Bewältigung der technischen Erfordernisse von Anamneseerhebung, Befundfeststellung und Erfassung der Lebenssituation. Aber auch die Technik der Erkennung der Individualität ist durchaus erlernbar, jedoch sicher wohl schwieriger. Bereits von Hippokrates ist bekannt, daß er stets den einzelnen Kranken in den Vordergrund seiner Bemühungen gestellt hat.

Gegenüber der früher weitaus im Vordergrund der Diagnosefindung stehenden Anamneseerhebung bekommt in neuerer Zeit offenbar die Ermittlung körperlicher Untersuchungsbefunde durch bildgebende diagnostische Verfahren, durch Ergebnisse im Bereich der Funktionsdiagnostik und der Labormedizin in ihrer Bedeutung als diagnostische Basis immer mehr Übergewicht. In einem technisch orientierten Zeitalter besteht die Gefahr, daß die durchaus zeitaufwendige Erhebung der Vorgeschichte in den Hintergrund rückt.

Voraussetzung für die praktische Anwendung fachlicher Kenntnisse ist der persönliche Kontakt zwischen Arzt und Patient. Das Arzt-Patient-Verhältnis ist von großer Bedeutung für die Diagnosefindung sowie für die zwischenmenschlichen Beziehungen im gesamten weiteren Krankheitsverlauf. Vertrauen und Anerkennung müssen vom Arzt bei jedem einzelnen Kranken immer erneut erworben werden. Zur ersten Begegnung zwischen Patient und Arzt gehört das Eingehen auf das *Befinden des Kranken*. Volle Hinwendung des Arztes zum Patienten, Interesse für seine Sorgen und Nöte, der Einsatz ausreichender Zeit, Konzentration, Einfühlungsvermögen und Sorgfalt des ärztlichen Gesprächs sind bei der ersten Begegnung, aber auch später unbedingt zu fordern. Die Atmosphäre des Anamnesegesprächs zwischen Arzt und Patient bestimmt seine Effektivität für die Diagnosestellung. Das Verhalten des Kranken hängt wesentlich von der Persönlichkeit des Arztes, seiner Gesprächsführung und seinem Feingefühl ab. Ungeduld und Ungeschicklichkeit in der Fragestellung bewirken beim Kranken eher eine „Reserviertheit“ bei der Schilderung der Beschwerden, während Interesse und Verständnis von seiten des Arztes dagegen eine Bereitwilligkeit des Kranken zur vollständigen Darstellung der Symptomatik bewirken.

Die Erhebung der Anamnese, die Exploration, entspricht dem Inhalt des Begriffs im Lateinischen, wo es „ausforschen“, „erforschen“, „ermitteln“ bedeutet. Niemals jedoch soll es sich um ein peinliches Verhör, ein inquisitorisches Ausfragen des Patienten handeln. Die Explorationstechnik erfordert daher ein methodisches und systematisches Vorgehen (s. Abschn. 2.1).

Die Anamneseerhebung wird sich von Fall zu Fall einen großen oder kleineren Rahmen zu stecken haben, der vom Schwierigkeitsgrad der Diagnose abhängt und bestimmt wird

- von der Art der Symptomatik,
- dem differentialdiagnostischen Wissen des Arztes und
- der zur Verfügung stehenden Zeit.

Subjektive Faktoren (Ausdrucksfähigkeit, Intelligenz, Temperament, Stimmung u. a.) beeinflussen ebenso wie die sehr unterschiedliche Erlebensfähigkeit und „Verarbeitung" von Symptomen durch den Patienten die Erfaßbarkeit der Beschwerden. In jedem Fall bedarf die Schilderung der Beschwerden des Kranken als subjektives Erlebnis der objektiven Deutung durch den Arzt.

Störungen des Befindens sind bekanntlich nicht in jedem Fall auf körperliche Organprozesse zu beziehen (Kap. 1.1.6 u. 4). Derartige Beschwerden ohne ein faßbares pathologisch-anatomisches Substrat treten nicht selten in bestimmten psychisch belastenden Situationen des Lebens, in Lebenskrisen und bei Konflikten im Berufs- und Privatleben auf. Diese psychosomatischen Syndrome gilt es von organisch begründeten Beschwerden möglichst zu trennen. So ist eine Abgrenzung funktioneller Störungen von regelrechten pathologisch-anatomischen Organprozessen beim einzelnen Kranken vorzunehmen. Eine psychogene Überlagerung organischer Leiden muß ebenfalls bei entsprechenden Hinweisen erwogen werden.

Bei *gleichzeitigem Auftreten von zwei oder mehr Krankheiten kann* sich durch ungewöhnliche Symptomenkombination eine eigenwillige Buntheit des klinischen Erscheinungsbildes ergeben, das die Diagnosefindung erschwert. Andererseits bewirkt eine bekannte überdurchschnittliche Häufung einer bestimmten Krankheiten-Kombination, daß bei Feststellung der einen Krankheit die häufige Zweiterkrankung unmittelbar in Erwägung gezogen und dadurch leichter ermittelt wird (Syntropie von Erkrankungen).

Beispiele hierfür sind: Morbus Addison-Biermer und Magenkarzinom; Lymphogranulomatose und Zoster; Diabetes mellitus und Hepatitis infectiosa; Silikose und Tuberkulose der Lungen; „Überlappungssyndrome" bei Autoimmunerkrankungen wie Thyreoiditis, Erythematodes, Rheumatoidarthritis, Vitiligo, Dermatomyositis u. a.

Dagegen besteht bei dys- bzw. antitropen Krankheiten ein Entgegenwirken bzw. ein „Unterdrücken" bestimmter Zweitkrankheiten, die dann überdurchschnittlich seltener bei diesen Patienten zu beobachten sind. So sollen Kranke mit einem Diabetes mellitus seltener an einem Magenulkus erkranken. Dieses Gebiet der Inneren Medizin bedarf jedoch noch einer Bearbeitung mit der erforderlichen statistischen Absicherung.

1.1.3 Befunde

Die körperliche Untersuchung, also die Feststellung des Status praesens durch Inspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation u. a. Maßnahmen, stellt – gewissermaßen in Weiterführung des Gesprächs – die menschlichste Kontaktform zwischen Arzt und Patient dar. Diese körperliche Untersuchung bezieht somatische aber auch psychische Aspekte gleichermaßen im Sinne der „Kunst des Beobachtens und des Erkennens" ein. Im günstigen Fall bestätigen die durchgeführten Untersuchungen die Verdachtsdiagnose, die auf den vom Patienten geklagten Befindensstörungen begründet ist. Befunde führen jedoch auch zu einer Erweiterung der Anamneseerhebung, zur Ergänzung und Interpretation übergangener Beschwerden oder zunächst falsch gedeuteter Symptome. Durch dieses Vorgehen ergeben sich Ansätze für Funktions- und Laboruntersuchungen, die wiederum Ausgangspunkt für weitere diagnostische Bemühungen sein können. Befunde, die zu einer erneuten, gezielteren Erhebung der Vorgeschichte führen sowie Beschwerden und Befindensstörungen sind auf diese Weise durch eine Art „Rückkopplungsprozeß" verbunden (Abb. 1.1).

Da dieser Prozeß der Diagnosefindung mehrfach durchlaufen werden kann und jeweils zu einer weiteren Einengung der differentialdiagnostischen Möglichkeiten führt, kann auch von einer „diagnostischen Spirale" gesprochen werden.

Hinweise zur Methodik der Befunderhebung bzw. Krankenuntersuchung s. Abschn. 1.2.3.

1.1.4 Prinzip der Diagnosestellung

Grundsätzlich handelt es sich bei der Diagnosestellung ebenso wie in anderen Naturwissenschaften um das *Aufstellen einer Hypothese*. Mit dieser Vermutungs- bzw. Verdachtsdiagnose sollte zunächst alles Überschaubare zwanglos zu einer noch unbewiesenen „*Arbeitsdiagnose*" zusammengefaßt und erklärt werden. Dieser „erste Kontakt" spielt im medizinischen Alltag eine bemerkenswerte Rolle.

Nach Groß erfolgt die Bildung einer Hypothese in der medizinischen Diagnostik durch Vergleiche bzw. durch Analogieschlüsse, die den eigentlichen Kern des diagnostischen Prozesses ausmachen. Im Rahmen der Differentialdiagnose führt die Prüfung der Hypothese gegen naturwissenschaftliche Methoden zu einer „Rezirkulation", d.h. durch weitere Symptome, Befunde und Untersuchungen wird die Richtigkeit

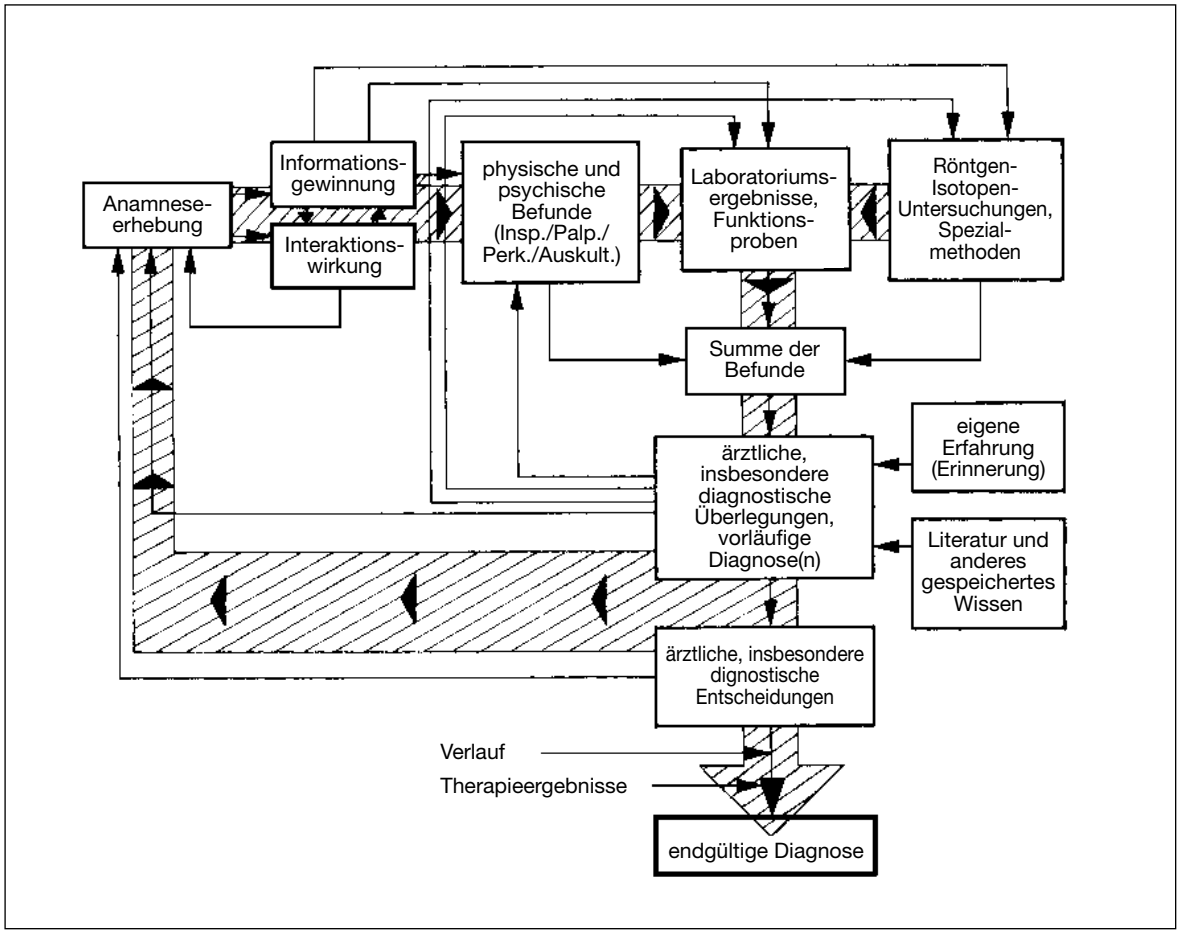


Abb. 1.1 Schema der Verknüpfungen von Anamnese, Befund, ärztlichen Überlegungen und Entscheidungen im Sinne der „Rezirkulation", wobei der diagnostische Prozeß mehrfach durchlaufen werden kann (unter Verwendung der Schemata von Gross, Leiber, Habek

der diagnostischen Hypothese gegen zusätzliche Parameter geprüft (Abb. 1.1).

Eine *„Anhiebsdiagnose"*, die gewissermaßen „auf den ersten Blick" gestellt wird, wenn der Kranke das Sprechzimmer betritt bzw. der Arzt die Untersuchung des Patienten beginnt, kommt durch die unmittelbare Verknüpfung verschiedenartigster offensichtlicher Krankheitszeichen bzw. Tatsachen zustande. Derartige *„Blitzdiagnosen"* bedürfen in der Regel einer sorgfältigen Absicherung durch die erforderlichen Untersuchungsverfahren. Verharrt man aus Eitelkeit oder Selbstüberschätzung auf einer vorschnell abgegebenen Diagnose, zieht dies wesentliche Nachteile für den betroffenen Patienten nach sich, wenn die Diagnose später durch Argumente ins Wanken gerät. Niemand sollte sich ausschließlich auf seinen „klinischen Blick" bzw. sein intuitives Erkennen verlassen.

Der Experte ist durch richtige und rasche Entscheidungen zu erkennen, wobei er – dies unterscheidet ihn vom Anfänger – eine Lösungsstrategie nicht analysieren muß (holistische Informationsverarbeitung). Durch ähnliche diagnostische Bedingungen erworbene ausreichende Erfahrungen sind dabei vorauszusetzen. Ohne Erfahrungen gleitet Intuition in bloßes Raten ab (siehe auch Abschnitt 1.2.1).

1.1.5 Befunde ohne Beschwerden, Mangel an Leitsymptomen, Screening-Programme

Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung ergeben sich dadurch, daß bei weitem nicht alle Erkrankten die voll ausgeprägte Symptomatik der im Lehrbuch so eindrucksvoll beschriebenen Krankheit bieten. Besonders bei Erkrankungen der inneren Organe fehlen nicht selten sogar kennzeichnende Leitsymptome. Die Angaben über die Häufigkeit bestimmter Befunde in Prozentwerten sollen dem Arzt einen Anhalt über diese Zusammenhänge in die Hand geben. Sym-

ptomenarme („formes frustes“) oder von subjektiven Symptomen freie („lanthanische“) Erkrankungen führen zu verhältnismäßig späten Diagnosestellungen. Groß hat darauf hingewiesen, daß oligosymptomatische Manifestationen geläufiger Erkrankungen häufiger die Ursache von Fehldiagnosen sind als als seltene Krankheiten oder Syndrome.

Eine weitere Erschwerung des Weges zur eindeutigen Diagnose ist durch die Tatsache gegeben, daß sich die Funktionsstörungen eines Organs in ihrer Symptomatik unabhängig von der verursachenden Noxe recht einförmig äußern. So wird auch durch Lokalisation des Prozesses und durch Funktionsprüfungen des betreffenden Organs (Leber, Nieren, Pankreas u. a.) lediglich der Grad der Schädigung bzw. Funktionseinschränkung bestimmt, eine Differenzierung der ätiologischen Faktoren als Hauptanliegen der Diagnostik steht jedoch noch aus. Immer wieder ist die geringe Zahl der in Büchern über Differentialdiagnostik behandelten Leitsymptome und Symptome überraschend. Dabei ist meist nur der kleinere Anteil den (subjektiven) Beschwerden (wie Kopfschmerz, Schmerz im rechten Oberbauch, Husten, Juckreiz) zuzuordnen, während der größere Anteil den einfachen Laborbefunden (wie Leukozytose, Polyglobulie, Proteinurie, Hypokaliämie) angehört.

Die Diagnosestellung wird nicht immer mit dem notwendigen Elan vorangebracht, wenn die auftretenden Beschwerden sich nur als *Störungen des Allgemeinbefindens* äußern und topografische oder organbezogene Hinweise (lokaler Schmerz, Gelbsucht u. a.) vermißt werden. Der Patient klagt über „leichte Ermüdbarkeit“, „zunehmende Kraftlosigkeit“, „Gewichtsverlust“, „Schwäche“, „Schwindel bei geringer Belastung“, „Fieber“ u. a. Die überwiegend dann in Angriff genommene Labordiagnostik gibt vielleicht ebenfalls nur Hinweise allgemeiner Natur, denn Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Leukozytenzahl im Blut, Serumelektrophorese u. a. sind selten in der Lage, organspezifische Hinweise zu vermitteln.

Im Hinblick auf bessere therapeutische Möglichkeiten bei einer möglichst zeitigen Erkennung einer Erkrankung wird grundsätzlich die *Frühdiagnose* angestrebt. Dabei geht es darum, Krankheiten bereits dann zu erfassen, wenn krankheitskennzeichnende Beschwerden noch gering ausgeprägt, für den Kranken kaum erkennbar oder überhaupt nicht vorhanden sind. Diesem Ziel liegen Maßnahmen zugrunde, wie sie sich in Form von Vorsorgeuntersuchungen auf Krebs, Lungen- und Herzkrankheiten, mittels biochemischer (Diabetes mellitus, Phenylketonurie) und zytodiagnostischer Erfassungsverfahren in zunehmendem Maße durchsetzen werden. Bestimmte Risikogruppen, die durch Beruf, Alter, Geschlecht oder Lebensgewohnheiten (Rauchen!) bestimmt sind, sollten in regelmäßigen Zeitabständen solche Untersuchungen absolvieren.

Untersuchungsergebnisse bestätigen die Erfahrung, daß *zwischen Befunden und Befinden oftmals Differenzen* ungeahnten Ausmaßes klaffen. Bei derartigen Strategien des ärztlichen Handelns wird bereits in die Grenzbereiche von Gesundheit und Krankheit vorgedrungen, so daß sich Möglichkeiten einer Prophylaxe anbieten. Außer der speziellen Erfassung von anscheinend Gesunden, die Risikogruppen angehören, werden in zunehmendem Maße sowohl bei ambulanten als auch stationären Kranken *indiskriminierte, d. h. ungezielte Untersuchungen im Rahmen sog. Screeningprogramme* mit bestimmter Zielfunktion veranlaßt. Unabhängig vom Befinden oder von bereits vorliegenden Befunden werden außer dem festgelegten *Grundprogramm* von Laborparametern zusätzlich notwendige Funktions- und Labormethoden durchgeführt. Derartige Verfahrensweisen sind in der Lage, wichtige Hinweise auf Nebendiagnosen zu liefern, die hinsichtlich ihrer Prognose sogar weit ungünstiger zu bewerten sind, als die Erkrankung, die eigentlicher Anlaß der ärztlichen Untersuchung war. Der auf diese ungewöhnliche Art ohne Vorwarnung durch Beschwerden bzw. mehr oder weniger größere „körperliche Streiks“ mit einer neuen, weiteren Diagnose konfrontierte Patient hat besonderen Anspruch auf ausreichende Information durch seinen Arzt.

1.1.6 Fehlende Befunde bei Beschwerden

Fehlende Befunde bei Beschwerden beunruhigen Arzt und Kranken gleichermaßen. Bei diesen Patienten läßt sich trotz großem Umfang der Untersuchungen, der Konsultation von Spezialisten und der Erweiterung der Palette der angewendeten Labormethoden kein sicheres Krankheitsbild einkreisen, obwohl offensichtlich Störungen des Befindens, des Verhaltens oder einer Organfunktion bestehen. Die Mehrheit der Ärzte orientiert sich an einer Heilkunde, die auf die Identifizierung morphologischer und/oder biologischer pathologischer Befunde ausgerichtet ist. Dies mag weniger an der fehlenden Ver-

mittlung psychologischer und soziologischer Kenntnisse, als vielmehr an deren unzureichenden interdisziplinären Anwendung und fachspezifischen Vertiefung liegen.

So werden funktionelle Krankheiten, wie sie bereits von G. v. Bergmann eindrucksvoll abgegrenzt wurden, noch immer in ihrer Bedeutung unterschätzt, aber auch zu selten und auch meist zu spät diagnostiziert.

Beträchtliche Probleme ergeben sich bei einer Gleichsetzung der Begriffe „neurotische Störung" und „funktionelle Krankheit". Während es sich bei ersterer um eine konfliktbedingte Störung der Person-Umwelt-Beziehung mit psychischer und/oder körperlicher Symptomatik von Krankheitswert handelt, nehmen funktionelle Beschwerden von einem morphologisch intakten Organ ohne metabolischen Defekt ihren Ausgang. Sie beruhen auf einer Dysfunktion, beispielsweise im Verdauungstrakt auf Störungen der Motilität, des Tonus, der Durchblutung oder der Sekretion bzw. einer abnorm gesteigerten Perzeption physiologischer Funktionsabläufe von Ösophagus, Darm oder ableitenden Gallenwegen. Erst in Zukunft werden wohl auf molekularbiologischer Basis neurohumoraler Regelkreise biochemisch faßbare Erklärungen für die eine oder andere Krankheit herangezogen werden können.

Ausreichende Erfahrungen in der Betreuung von Patienten erlauben schon durch die Anamnese, eine Reihe von Anhaltspunkten für das Vorliegen funktioneller Beschwerden zusammenzutragen (Kap. 4). Auch hilft die schnelle und zuverlässige Diagnose einer Neurose überflüssige Untersuchungen zu vermeiden, so daß einer iatrogenen Chronifizierung vorgebeugt werden kann.

1.1.7 Bewertung von Befunden

Ein besonderes Problem besteht in der *unkritischen Korrelierung von Befunden mit Beschwerden*. So sollte bei der bekannten Häufigkeit des Vorliegens „stummer Gallensteine" beim Auftreten von Beschwerden im rechten Oberbauch der Nachweis einer Cholelithiasis nicht unbedingt als einzige Ursache der geklagten Befindensstörung angenommen werden. Vielmehr ist das Spektrum der Untersuchungen in diesem „Wetterwinkel" des Bauchraums über die Gallenblase hinaus auf andere Organe zu erweitern. Bei der Bewertung von Befunden darf die Aussagekraft und Spezifität von Funktionsproben und Laborergebnissen nicht vernachlässigt werden.

Die Sensitivität gibt Aufschluß über den Prozentsatz aller richtig erkannten Erkrankten, die mit einer Methode erfaßt werden (z. B. pathologische Befunde im Ruhe-EKG bei pektanginösen Beschwerden). Die Spezifität der Methode charakterisiert den Prozentsatz richtig erkannter Nichtkranker, d. h., mit der Methode werden Falsch-positive eliminiert und Richtig-negative erkannt (s. Kap. 3.2.1).

Durch eine *falsche Interpretation* von Befunden, insbesondere durch unzureichende Kenntnisse über Sensitivität und Spezifität bestimmter Labormethoden, resultieren leicht Fehldiagnosen. Dabei sind es überwiegend solche Einzelbefunde, die zu Fehlbeurteilungen führen, die nicht zu den übrigen Untersuchungsergebnissen passen, so daß eine Einordnung in ein klinisches Gesamtbild kaum gelingt.
Nicht immer wird die *Altersabhängigkeit* bestimmter Funktionsabläufe berücksichtigt. Ein Blutdruckverhalten von 160/90 mm Hg bei einem 60jährigen ist als normal zu bewerten; für einen 25jährigen ist dieser bei wiederholter Messung bestätigte Wert jedoch pathologisch.

Eine *verbesserte Interpretation von Befunden* ergibt sich bei einer Zusammenarbeit der konsultierten Spezialisten, der Labormediziner, der Histologen bzw. Zytodiagnostiker durch

- klare Fragestellung des behandelnden Arztes an die zugezogenen Fachärzte und
- enge Kommunikation von behandelndem Arzt und Spezialisten.

Die Behandlungsführung sollte dabei stets bei *einem* Arzt liegen, da ein Teilen der Verantwortung für den Patienten nachteilige Folgen hat.

1.1.8 Diagnose als dynamischer Prozeß

Eine Diagnose darf nicht als etwas unbedingt Feststehendes angesehen werden. Es ist vielmehr davon auszugehen, daß es sich bei einem Krankheitsgeschehen um einen dynamischen Prozeß handelt, der sich in unterschiedlichsten Zeitabschnitten zum Guten oder Schlechten verändert. Die Konsequenz einer derartigen Erkenntnis führt zur Notwendigkeit einer immer wiederholten Überprüfung der gestellten Diagnose, um Korrekturen zu ermöglichen. Mit anderen Worten: Nicht nur die Therapie verlangt hinsichtlich ihrer Effektivität und der Absicherung gegenüber Nebenwirkungen der verabfolgten Arzneimittel eine fortwährende Kontrolle bestimmter Parameter, sondern auch die *Diagnose* selbst bedarf der *Überwachung*. Gerade bei chronisch

Kranken sind in bestimmten Abständen eingehende Untersuchungen unabhängig von einem bestimmten Lokalbefund zweckmäßig, um Überraschungen durch zu spät erkannte Zweiterkrankungen zu vermeiden. Jede Krankheit sollte nicht als Zustand sondern als Prozeß gesehen werden.

1.1.9 „Namengebung" von Krankheiten, Bezeichnung der Diagnose

Die Zuordnung von Symptomen und Befunden zu einer Diagnose, die in der verbindlichen „International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems", 10th Rev. Vol. I, WHO, Genf 1992, sowie in der „International Nomenclature of Diseases", WHO, Genf 1991 bis 1992, registriert und mit einer für statistische Zwecke nutzbaren Nummer versehen ist, bedeutet eine erhebliche Vereinfachung der von Patient zu Patient recht vielfältigen Situation, wobei zunächst bewußt auf das individuell Besondere zugunsten einer allgemeinen Verständlichkeit zwecks optimaler Kommunikation bewußt verzichtet wird.

Die Bezeichnung der Diagnose, die Namengebung von Krankheiten und Syndromen, hat vielfältige Wurzeln. Eine Systematik oder ein übergeordneter Ordnungsbegriff wird überwiegend vermißt. In jüngster Zeit ist bei verschiedenen Krankheitsgruppen eine Neuordnung nach einer systematischen Nomenklatur zu schaffen versucht worden (Empfehlungen der medizinischen wissenschaftlichen Gesellschaften, der WHO u. a.). Die *Benennung der Krankheiten und Syndrome* erfolgt nach:

- der *Ätiologie*, wobei z. B. Mikroorganismen in den Mittelpunkt der Betrachtungsweise gestellt werden;
- *pathologisch-anatomischen* Befunden, die seit den Versuchen von Morgagni zu bestimmten klinischen Veränderungen zugeordnet werden, wobei für Morgagni („De sedibus et causis morborum", 1761) das Organ, für Bichat („Anatomie générale",1821) das Gewebe und für Virchow („Zellularpathologie", 1858) die Zelle als örtliches Krankheitssubstrat fungierten. Bei dieser Befundzuordnung ist zu berücksichtigen, daß auch kleinste lokale Störungen sich durchaus auf die Funktion des gesamten Organismus auswirken können;
- *funktionellen Gesichtspunkten*, wobei Störungen der Leistungsfähigkeit der Organe bzw. Organsysteme den Diagnosen zugrundegelegt werden, zu deren Feststellung sichere Verfahren in Form von Funktionsprüfungen vorliegen. Mit deren Zusammenstellung wurden erstmals von Brugsch und Schittenhelm im Rahmen einer pathophysiologischen Ausrichtung der klinischen Diagnostik wichtige Impulse gegeben;

- *der Pathogenese* (Beispiel: Dumping-Syndrom)
- *Autoren-Namen* (Beispiele: Morbus Hodgkin, Morbus Werlhof, Cushing-Syndrom)
- *Bezeichnungen aus der Volkssprache* (Beispiel: Kwashiorkor-Syndrom)
- *Patientennamen* (Beispiel: Christmas disease).

Gegen die Benennung von Erkrankungen und Syndromen nach Eigennamen gibt es berechtigte Einwände. Nicht immer ist jedoch auch eine auf Ätiologie, Pathogenese, pathologisch-anatomischen Befund bzw. Lokalisation oder Funktionsstörung orientierte Bezeichnung so eindeutig, daß der Begriffsinhalt ohne weitere Erläuterung erkennbar ist.

1.1.10 Stadieneinteilung der Erkrankungen

Die Einteilung der verschiedensten Erkrankungen nach vorgegebenen Gruppierungen (Schweregrad, Ausbreitungsmodus u. a.) ist sicher als Simplifizierung und Vereinheitlichung des Krankheitsbefundes beim einzelnen Patienten aufzufassen, bedeutet aber eine große Hilfe und Erleichterung in der Kommunikation von Arzt zu Arzt. Sie ermöglicht überhaupt erst den Einsatz standardisierter Behandlungsmaßnahmen. Eine Stadieneinteilung ist gleichfalls wichtig für die Auswertung von Therapieergebnissen und für die Einschätzung der Prognose.

Bei der Stadieneinteilung kommt es darauf an, nach Feststellung der Krankheitsbezeichnung den Befund nach bestimmten vorgegebenen bzw. abgesprochenen Kriterien einzustufen. Eine derartige *Einstufung wird vorgenommen nach*

- dem Umfang der Ausbreitung der Erkrankung (bei Geschwülsten, bei Silikose, Sarkoidose u. a.)
- dem Grad der Stoffwechselstörung bzw. der dabei eingetretenen Komplikationen (bei Diabetes mellitus)
- der Höhe des Blutdrucks (bei Hypertension)
- der Weite der Klappenöffnung (bei Herzklappenfehlern)
- dem Grad einer Funktionsstörung u. a.

In diesem Zusammenhang ist die Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose sowie die TNM-Klassifizierung der Geschwülste anzuführen, bei denen es sich um eine Art „Kurzschrift“ zur Beschreibung eines malignen Tumorgeschehens sowie um eine Befundfixierung nach international festgelegten Regeln handelt.

Das TNM-System gründet sich auf die Feststellung von
T = Ausdehnung des Primärtumors
N = Zustand der regionalen Lymphknoten (Noduli)
M = Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen.

Durch das Hinzufügen von Zahlen zu diesen drei Grundbegriffen (z. B. T 1, T 2 usw.; N 0, N 1 usw.; M 0, M 1 usw.) wird das Ausmaß der malignen Erkrankung angezeigt. Ein Patient mit einem Magenkarzinom kann registriert werden als „T 2, NXa, M 0“. Dies bedeutet, daß der Tumor Tiefeninvasion zeigt, nicht mehr als die Hälfte der Region einnimmt, nur perigastrische Lymphknoten befallen hat und keine Fernmetastasen nachweisbar sind.

Die Gruppierung von Krebserkrankungen in Stadien im Sinne einer Spezifizierung der Diagnose beruht auf der Tatsache, daß die Überlebensraten oder die augenscheinlichen Heilungsquoten bei Fällen begrenzter Ausbreitung höher sind als bei Fällen mit Ausbreitung über das Ursprungsorgan hinaus. Diese Gruppen („Früh-“ und „Spätfälle“) implizieren ein fast regelmäßiges, von der Zeit abhängiges Fortschreiten der Erkrankung, welches tatsächlich nicht immer vorliegt.

Andere für die Prognose bedeutsame Kriterien sind im Prinzip der Stadiengruppierung nach ausschließlich anatomischer Ausbreitung noch nicht berücksichtigt. Zu diesen rechnen die morphologisch erfaßbare Art des Tumors, das Tumor-Wirt-Verhältnis und das Intervall zwischen dem ersten vom Patienten bemerkten Symptom und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung oder des Behandlungsbeginns.

Die Karnowsky-Skala vermittelt eine Abstufung der einem Kranken verbliebenen Fähigkeiten und Möglichkeiten als soziales Wesen. In diesem Schema wird unabhängig von der Krankheitsdiagnose eine Einschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten versucht:

100 %	Patient ist ohne Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90 %	Patient ist fähig zu normaler Aktivität, geringe Krankheitszeichen vorhanden
80 %	normale Aktivität und Belastbarkeit, mäßige Krankheitszeichen vorhanden
70 %	Patient sorgt für sich selbst, ist jedoch zur Entfaltung normaler Aktivität oder aktiver Tätigkeit unfähig
60 %	Patient sorgt meist noch für sich selbst, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50 %	Patient benötigt erhebliche Hilfeleistungen und häufig Pflege
40 %	Patient ist behindert und spezieller Pflege bedürftig
30 %	Patient ist stark behindert, dauernd bettlägerig, Krankenhauseinweisung ist zweckmäßig
20 %	Patient ist sehr krank, Krankenhausaufenthalt ist wegen lebensunterstützender Maßnahmen erforderlich
10 %	Patient ist moribund, rasches Fortschreiten der lebensbedrohlichen Krankheit

1.1.11 Diagnosis e iuvantibus

Bei einer „diagnosis e iuvantibus“ beruht die Diagnosestellung auf dem Behandlungsergebnis durch ein bestimmtes, dem Patienten verabfolgtes Arzneimittel. Hier wird bei unsicherer oder fehlender Diagnose bzw. bei Vorliegen fraglicher Diagnosen eine Differentialtherapie als Schlüssel zur Erkenntnis erprobt. Im allgemeinen ist eine solche Taktik der Diagnosefindung als Notlösung anzusehen, da dieses Vorgehen unökonomisch, unrationell und zeitaufwendig ist. In manchem ähnelt es einem Glücksspiel. In früheren Zeiten waren die Lues und die Malaria besondere Beispiele für diese Art der Diagnosefindung, da ihre spezifische Behandlung und deren Wirksamkeit bekannt waren, ehe man um ihre Erreger wußte. Ein anderes Beispiel ist die Eisensubstitution bei Anämien unbekannter Ursache, die heute keinesfalls ohne Objektivierung des Eisenmangels gerechtfertigt ist. In Notsituationen kann bei Koma-Patienten eine Glucoseinjektion zur raschen differentialdiagnostischen Klärung zwischen Hyper- und Hypoglykämie führen.

1.1.12 Diagnose auf der Stufe von Symptomen

Eine besondere Anmerkung erfordert die sog. „Verlegenheitsdiagnose“. Aus den verschieden-

sten Ursachen bleibt die Diagnostik auf die Feststellung eines oder mehrerer Symptome begrenzt. Anämie, Gelbsucht, Osteoporose, Durchfall u. a. erfordern als Leitsymptome eine weitere Differenzierung. Die Tatsache, daß die häufigste Anämie auf einen Eisenmangel zurückzuführen ist, erlaubt nicht, die Diagnose Eisenmangelanämie ohne die entsprechenden Laborbefunde zu stellen, denn *Verlegenheitsdiagnosen sind überwiegend Bequemlichkeitsdiagnosen*, die dem Arzt und dem Patienten diagnostische Mühen und Beschwerden ersparen sollen. Nicht mehr korrigierbare Versäumnisse lassen jedoch später die frühere ungenügende Sorgfaltspflicht des Arztes offenkundig werden.

Sicher ist, daß eine „Gruppendiagnose" wie beispielsweise „akute respiratorische Erkrankung" in Epidemiezeiten ausreichen kann und umfangreiche mikrobiologische Untersuchungsprogramme zur Spezifizierung des Erregers in solchen Zeiten kaum zweckmäßig sein dürften. Hier gilt es, sinnvolle Maßnahmen von diagnostischen Übertreibungen von Fall zu Fall abzugrenzen.

1.1.13 Information des Patienten über seine Diagnose

Ohne Zweifel hat jeder Kranke Anspruch auf Auskunft über das Ergebnis der diagnostischen Bemühungen, den Stand der Untersuchungen und die sich daraus ableitende Prognose. Die Aufklärungspflicht des Arztes umfaßt

- die Aufklärung über die Diagnose sowie
- die Aufklärung über die vorgesehene Heilbehandlung, insbesondere die notwendigen diagnostischen und therapeutischen Eingriffe.

Das ärztliche Gespräch ist in Form einer sorgfältigen, allgemein verständlichen bzw. dem Bildungsniveau und dem Zustand des kranken Patienten angepaßten Unterrichtung durchzuführen. Es sollte auch die weiterhin geplanten diagnostischen Aktivitäten (z. B. invasive Verfahren) sowie die vorgesehenen Behandlungserfordernisse einschließen. Die Kenntnisse des Kranken über den zu erwartenden Erfolg und das methodisch bedingte Risiko bilden die Grundlage für eine rechtswirksame Einwilligung zu notwendigen Maßnahmen. Erst ein solches Vorgehen stabilisiert das Vertrauen des Patienten und damit das Arzt-Patient-Verhältnis. Eine übertriebene Aufklärung durch „gelehrte Vorträge" oder Furcht und Angst erregende Darstellungen sind hierbei ebenso unsinnig wie die Bagatellisierung oder die Beschönigung einer potentiellen Gefahr.

Das ärztliche Gespräch ist ein Stück nützlicher oder schädlicher Beeinflussung des Kranken. Es ist auch dann unbedingt notwendig, wenn der Patient hilf- und ratlos ist oder durch das Erlebnis der Krankheit mehr oder weniger wesensverändert erscheint. Die Aufklärung des Patienten über seine Diagnose wird also umfassend sein müssen, wobei vom Arzt der Wahrscheinlichkeitsgrad der gestellten Diagnose sorgfältig einzuschätzen und zu berücksichtigen ist, da eine fehlerhafte Diagnose Schaden anrichten kann. Außer Aufklärung und Information hat der Patient auch Anspruch auf Orientierung sowie Rat und Hilfe. Dabei wird es sich sicher nicht um einen Monolog, sondern stets um einen Dialog zwischen Arzt und Patient handeln. Das Vertrauensverhältnis wird tief gestört, wenn ein Kranker als unmündig behandelt wird und aus den Äußerungen von Arzt oder Schwester den Verdacht schöpfen muß, in seinen Fähigkeiten und in seinem Denken nicht mehr für voll genommen zu werden. Sowohl Arzt als auch Schwester und Pfleger sollten die besondere Empfindlichkeit von Schwerkranken und auf fremde Hilfe angewiesenen alten Menschen gegenüber leicht hingesagten Taktlosigkeiten berücksichtigen.

Dem Patienten gegenüber ist bei Vorliegen eines nicht beeinflußbaren Leidens nicht in übertrieben optimistischer Weise baldige Genesung zu versprechen, da sich die Unrichtigkeit einer solchen Behauptung über kurz oder lang erweisen kann. Niemals sollte der Arzt seine ihm anvertrauten und ihm vertrauenden Patienten belügen, indem er die prognostisch ungünstige Diagnose durch eine prognostisch vorteilhaftere ersetzt. Auch sogenannte Notlügen sind in einem solchen Zusammenhang völlig fehl am Platz. Einerseits hat zwar der Patient ein Recht auf die Mitteilung seiner Diagnose und der Arzt die Pflicht, dies zu tun, andererseits darf durch die Offenlegung einer quoad vitam infausten Diagnose nicht Mißmut, Depression oder sogar die Gefahr eines Suizids heraufbeschworen werden (s. auch Abschn. 1.3.4). Ein geschwächter Kranker wird durch die Mitteilung einer infausten Prognose besonders mitgenommen und neigt eher zu Depression, Resignation und Selbstaufgabe. Gerade beim Schwerkranken wird die vielfache ärztliche Erfahrung immer wieder bestätigt, daß jeder Mensch zwar zwischen Furcht und Hoffnung, jedoch kaum ohne Hoffnung leben kann.

Da also die Aufrechterhaltung der Hoffnung als lebenserhaltend und lebensdienlich bezeichnet werden kann, sollte sich die Information bei

einem Patienten mit ungünstiger Prognose auf zeitlich begrenzte und eventuell realisierbare Ziele (u. a. Einwilligung zur Operation bei Vorliegen einer bösartigen Geschwulst) einstellen.

Immer sollte es möglich sein, auf solche Aspekte der Krankheit einzugehen, die die Zuversicht des Patienten nicht einengen. Der Leipziger Internist C. Seyfarth konnte seine sachlichen Auskünfte noch auf folgende sehr allgemeine Formulierungen reduzieren: „... es handelt sich bei Ihnen am ehesten um eine Entzündung des ..." oder „... um eine Verhaltung bzw. Anschoppung von Sekret, Eiter o. ä. ..." oder „... um eine Schwellung, über deren nähere Natur noch nichts Sicheres gesagt werden kann ...". Durch derartig vorsichtige Informationen *in der ersten Phase der Erkrankung* wurden die Ergebnisse einer weiteren Diagnostik nicht verbaut.

Bei der Diagnose eines chronischen konsumierenden Leidens ist die Langwierigkeit der Krankheit zunächst vorsichtig anzudeuten und erst später klarer zu formulieren („Communicatio in refracta dosi").

Sicher ist das Bedürfnis nach Information von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Keinesfalls darf das ärztliche Gespräch aus Zeitmangel oder anderen Gründen ausfallen, nur weil von Seiten des Kranken keine direkten Fragen gestellt werden, eine gewisse Teilnahmslosigkeit am Krankheitsgeschehen vorzuliegen scheint oder Diagnostik und Therapie widerspruchslos hingenommen werden. Die Mitteilung der Diagnose an den Patienten ist also „ein weites Feld der Beziehungen zwischen dem Arzt und seinem Kranken".

1.2 Methodik der Anamneseerhebung und der internistischen Krankenuntersuchung

1.2.1 Methodik der Anamneseerhebung

Das Ziel von Anamneseerhebung und Krankenuntersuchung ist beim Hausbesuch des Arztes, in Praxis und Ambulanz beim Aufsuchen des Arztes durch den Patienten und in der Klinik nach stationärer Aufnahme des Kranken das gleiche. Aus den unterschiedlichen äußeren Bedingungen ergeben sich jedoch erhebliche Differenzen in der Methodik.

So wird sich der Arzt beim Hausbesuch auf die aktuelle Anamnese beschränken können, insbesondere wenn bei langjähriger Betreuung der gesamten Familie des Kranken und fortlaufender Dokumentation auf dem Karteiblatt Kenntnisse über frühere Erkrankungen, Beruf u. a. vorliegen. Wichtige Informationen beim Schwerkranken erhält man zusätzlich von den nächsten Angehörigen.

In der Praxis sind die Voraussetzungen für die Erhebung einer Vorgeschichte und die Durchführung der Untersuchung weitaus günstiger. Im allgemeinen richtet sich der Aufwand nach den offensichtlichen Erfordernissen. Nicht immer kann jedoch bereits am Beginn der Konsultation überblickt werden, welche Diagnose schließlich gestellt werden wird.

In der Klinik wird bei der Aufnahme von Schwerkranken bzw. eines Notfalles zunächst nur eine Kurzanamnese erhoben und sich die Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt unmittelbar anschließen. Dieser wird auch die erforderlichen Labor-, Ultraschall-, Röntgen- und anderen Untersuchungen sowie die Therapie festlegen. *Auch im Nacht- und Feiertagsdienst ist auf die schriftliche Fixierung von Anamnese und Befund nicht zu verzichten.* Wenn bei Klinikaufnahmen dem unerfahrensten Assistenten allein die Erhebung der Vorgeschichte zufällt, sind Verzerrungen oder Verfälschungen der Anamnese zu erwarten.

So werden vom Anfänger mindestens fünf charakteristische Stadien auf dem Weg zum Experten durchlaufen:

1. Start mit Kontext-freien Materialien,
2. Heranziehung situationsabhängiger Merkmale,
3. das Kompetenzniveau: Merkmale und Regeln werden strukturiert, um ein gewähltes Ziel zu erreichen,
4. u. 5. Stufen des Meisters und des Experten: Intuitives, das heißt ganzheitliches Verständnis anstelle eines analytischen, bewußten Vorgehens.

Junge unerfahrende Ärzte haben im Vergleich mit älteren sicher mehr Mühe mit der Erhebung der Anamnese, der Festlegung anzufordernder Laboruntersuchungen und der Diagnosefindung. Bei ihnen besteht bekanntlich am Anfang die „unbegründete Sicherheit", die nach einer Zeit der Einsicht in die „begründete Unsicherheit" übergeht und nach entsprechender Lehrzeit in die Phase der „unbegründeten Unsicherheit" mündet. Diese schließt letztlich mit der stabilen „begründeten Sicherheit" des erfahrenen Arztes ab, der nicht nur sein Handwerk, sondern eben die ärztliche Kunst beherrscht.

Jeder Anfänger sollte getrost davon ausgehen, daß die notwendige Interviewtechnik erlernbar ist. Allerdings darf er sich nicht die Art der Ge-

sprächsführung und den Mangel an Taktgefühl mancher Journalisten zu eigen machen.

Der *äußere Rahmen bei Anamneseerhebung und Untersuchung* ist für die Zielfunktion, die Diagnosestellung, von großer Bedeutung. Besonders folgende Erfordernisse sind zu beachten:

- Ausschluß von Störfaktoren wie Telefonanrufe, Unterbrechungen durch Mitarbeiter u. a.,
- Durchführung der Anamneseerhebung im Untersuchungszimmer, da eine im Mehrbettzimmer aufgenommene Vorgeschichte kaum Anspruch auf Vollständigkeit hat und Aussagen über Geschlechtskrankheiten, Dyspareunie u. a. fehlen werden,
- Anamnese- und Befunderhebung ohne Zeitdruck, d. h. Geduld beim Zuhören, besonders wenn der Patient „etwas auf dem Herzen" hat (aussprechen lassen bedeutet vielfach bereits Therapiebeginn)
- gynäkologische Untersuchungen unbedingt unter Assistenz einer Schwester vornehmen.

Die Anamneseerhebung erfolgt, nachdem *Feststellungen zur Person*, d. h. eine Orientierung über Name, Alter und Anschrift vorgenommen wurden.

Nun schließen sich die wichtigsten Fragen an, die den Inhalt der Anamnese abstecken und sich auf die folgenden sechs Frageworte konzentrieren:

- Was? Art der Erkrankung
  Was führt Sie zu mir?
  Was für Beschwerden haben Sie?
  Was ist mit Ihnen passiert?
- Wo? Lokalisation der Erkrankung
  Wo haben Sie die Beschwerden?
  Wo ist der Schmerz besonders stark?
- Seit wann? Dauer der Beschwerden
  Seit wann haben Sie ihre Beschwerden?
  Wann haben die Schmerzen zugenommen?
- Wie? Art der Beschwerden
  Welcher Art sind Ihre Beschwerden? (kolikartig?, brennend?, dumpf?, stechend?)
- Warum? Ursache aus der Sicht des Kranken
  Warum ist es zu diesem Erbrechen gekommen?
  Warum haben Sie die Medikamente nicht mehr eingenommen?
- Bei wem? Kennzeichnung des Patienten
  Welchen Beruf üben Sie jetzt aus? Welche Berufe hatten Sie früher? Berufliche Situation? Familiäre Verhältnisse? Soziales Umfeld? Lebensgewohnheiten? Sport? Reisen? Alkohol? Rauchgewohnheiten?

Besonders die Angaben zum *Beruf des Kranken* sollten korrekt vermerkt werden. Berufsangaben wie „Arbeiter", „Auszubildender", „Rentner" geben kaum Aufschlüsse über einen möglichen Zusammenhang zwischen Beruf und der vorliegenden Krankheit. Außerdem bietet das Wissen um den Beruf eine verbesserte Möglichkeit der Gesprächsführung.

Mit der ersten Frage: „Welche Beschwerden führen Sie zu mir?" wird auf das Wesentliche vorgestoßen. Zumindest in der *Einleitungsphase* des Gesprächs sollte dem Patienten die Initiative überlassen werden. Der leidende Mensch ist im allgemeinen willig und fähig, seine Klagen vorzutragen. Es ist nicht zweckmäßig, seinen Bericht *(„Monolog")* unnötig zu unterbrechen. Ein offener Gesprächsbeginn liefert nicht selten entscheidende Hinweise, etwa im Sinne des „ersten Eindrucks". Der Arzt notiert sich Stichpunkte möglichst in der Wortwahl seines Patienten. Der Monolog kann durch weiterhelfende, teilnehmende, ermunternde oder ungerichtet motivierende Fragen (etwa: „Was geschah dann?", „Und?") stimuliert werden.

Umständliche Darstellungen, Abweichungen oder ausführliche Berichte über offensichtlich Nebensächliches sind durch ordnende bzw. ausrichtende Fragen abzukürzen bzw. wieder in die richtigen Bahnen zu lenken. Besonders bei Gesprächsbeginn ist dabei behutsames, zurückhaltendes Vorgehen zweckmäßig.

Eine umfassende zielgerichtete Befragung *(„Dialog")* sollte sich zunächst auf die wesentlichsten Beschwerden bzw. die Leitsymptome zu präzisieren versuchen. Nach dieser themenbezogenen Gesprächsphase ist eine Erweiterung der Fragen meistens notwendig.

Oft sind *Sondierungsfragen* (z. B. „Was ist Ihnen dabei noch aufgefallen?") oder *Eingrenzungsfragen* (z. B. „Wann sind die Schmerzen am heftigsten?") zweckmäßig.

Bestimmte Antworten lassen sich durch *Katalogfragen* (z. B. „War die Nasenblutung einmalig? Ist das Nasenbluten stets von gleicher Stärke? Hat die Blutung länger als 10 min gedauert? Hatten Sie Blutungen an anderen Stellen?") oder durch direkte *Alternativfragen*, die mit „Ja" oder „Nein" beantwortet werden, erzielen.

Notwendig sind eventuell auch *Kontrollfragen*. Aktive *Suggestivfragen* (z. B. „Nicht wahr, Sie trinken öfter mehr Alkohol als Ihnen gut tut?") führen eher zu Informationen als die indifferente Formulierung (z. B. „Trinken Sie mehr Alkohol als Ihnen gut tut?").

Insgesamt werden im Dialog aktuelle Beschwerden, derzeitige Situation, frühere Ereignisse, Krankheiten, Operationen, Familienanamnese und andere anamnestische Inhalte behandelt. Zeitangaben sollten dabei möglichst genau erfragt werden. Besser als die Angabe „vor fünf Wochen“ oder „eine Woche nach Ostern“ ist die *korrekte Datumsangabe.* Zudem sollten Formulierungen, wie „vor kurzem“, „neulich“, „vor einiger Zeit“ grundsätzlich vermieden werden, da die Vorstellungen über Zeitangaben äußerst subjektiv sind und bei jungen und alten Menschen differieren.

Bei der Anamneseerhebung ist auf mögliche *Verbindungen des gegenwärtigen Leidens zu einer früheren Krankheit* besonders zu achten, da das derzeitige Geschehen als Folgekrankheit, Komplikation, Wiederaufflackern bzw. Rezidiv der alten Erkrankung infrage kommt.

Auskünfte über Lebensgewohnheiten und Lebensweise sind am stärksten subjektiv gefärbt. So entsprechen die Angaben über Alkoholkonsum bzw. Trinkgewohnheiten (s. auch Kap. 25) sowie über das Rauchen niemals der Wahrheit. Die Erkennung bzw. Erfassung eines Alkoholikers hat jedoch für den Arzt mehrere wesentliche Aspekte und zwar

- den psychologischen der haltlosen, labilen Persönlichkeit
- den psychiatrischen des drohenden Entzugsdelirs
- den der Arzneimittelwechselwirkung („drug interaction“) und schließlich
- den der Ätiologie einer chronischen Gastritis, Pankreatitis, eines Leberparenchymschadens, einer Störung der Hämatopoese usw.

Eine *Voranamnese* schließt sich an, die frühere Krankheiten, Operationen, Unfälle, Schwangerschaften, Fehlgeburten, Interruptiones erfaßt. In dieser Hinsicht wichtige Ereignisse sollten nach Jahr und Dauer erfragt werden.

Zur Anamnese gehört – als letzter Abschnitt – stets eine *Familienanamnese,* die Auskünfte über wesentliche Krankheiten wie Diabetes mellitus, Tuberkulose, Karzinom, Migräne u. a. bei Familienangehörigen, insbesondere bei Blutsverwandten, festhält.

1.2.2 Technische Hilfsmittel bei der Anamneseerhebung

In den letzten Jahren haben zur Erfassung anamnestischer Daten Fragebögen zunehmende Verbreitung gefunden. Diese werden je nach Fragestellung ausgefüllt

- von den Patienten bereits vor dem ärztlichen Gespräch im Warteraum, wobei der Patient den Sinn der Fragen verstehen sollte (derartige Befragungen werden auf epidemiologische oder sozialhygienische Probleme begrenzt sein)
- von Sprechstundenhilfen, Schwestern und anderen nicht ärztlichen Mitarbeitern (auch diese Befragung ist nur begrenzt anwendbar: siehe oben)
- vom Arzt als Interviewer.

Fragebögen sollen die dem Arzt für den Patienten zur Verfügung stehende Zeit ökonomischer nutzen helfen und außerdem eine vermehrte Vollständigkeit der Anamnese erreichen, zumal außerhalb der Gesprächssituation dem Patienten vielfach emotional ein besseres Nachdenken möglich ist.

Ein Fragebogen kann sich an begrenzte Patientengruppen wenden, die durch Alter, Geschlecht oder Überweisungsdiagnosen bestimmt sind. Neben allgemeinen Fragebögen haben sich zusätzliche spezielle Fragebögen für kardiale Störungen, Schädigungen durch potentielle Noxen, Medikamente u. a. als hilfreich erwiesen. Wenn ein Fragebogen sinnvoll eingesetzt und vom Arzt hinsichtlich der Ausfüllung kontrolliert wird, hilft er, die Qualität der ärztlichen Tätigkeit zu verbessern.

Zum Erheben der Anamnese stehen auch technische Mittel zur Verfügung, wobei eine weitgehende oder vollständige Standardisierung der Fragen ein Austesten der Zuverlässigkeit und Gültigkeit der Beantwortung ermöglicht. Hierzu gehören

- das Sortieren von Fragekarten (insbesondere von Lochkarten) und
- der Mensch-Maschine-Dialog (mittels eines Computers).

So hilfreich diese Techniken für Teilbereiche der Anamneseerhebung auch sein mögen, die persönliche Kommunikation zwischen Arzt und Patient, d. h. das ärztliche Gespräch, kann dadurch nicht ersetzt werden.

Die Schaffung methodisch-technischer Voraussetzungen für eine dokumentationsgerechte Anamnese- und Befunderhebung und Speicherung bedeutet wissenschaftliches Vorgehen bei der Arbeit mit dem Patienten. Ein Beispiel eines Anamnesefragebogens ist in Abb. 1.2 wiedergegeben.

Personenidentifikation:

ANAMNESEBLATT I
(alle Angaben unterliegen der Schweigepflicht)

Datum

Die Beantwortung der Fragen erfolgt durch Ankreuzen des zutreffenden Kästchens, unausgef. Kästchenzeilen = keine Antwort.

Familienanamnese

Traten bei folgenden leibl. Verwandten nachst. aufgef. Erkrankungen bzw. Todesf. auf?	nein	Vater ja	Mutter ja	Groß-eltern ja	Geschwi-ster ja	Eigene Kinder Ja
angeborene Körperfehler	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Allergie (Überempf. gegenüber Nahrungsmitteln usw.)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Asthma	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ekzem	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Blutungsübel	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Zuckerkrankheit	☐	☐	☐	☐	☐	☐
andere Stoffwechselkrankh.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Bluthochdruck	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Nerven- u. Gemütskrankh.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Krampfanfälle (Fallsucht)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Geschwulstkrankheit	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Steinleiden	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tuberkulose	☐	☐	☐	☐	☐	☐

sonst. Krankh./Todesfälle .....

Eigenanamnese

Haben oder hatten Sie folg. Erkrankungen?	nein	ja	Jahr d. Erkrankg.
Masern	☐	☐	.....
Windpocken	☐	☐	.....
Keuchhusten	☐	☐	.....
Röteln	☐	☐	.....
Scharlach	☐	☐	.....
Diphtherie	☐	☐	.....
Kinderlähmung	☐	☐	.....
Ziegenpeter (Mumps)	☐	☐	.....
häufige Mittelohrentzündung (mehr als 3x)	☐	☐	.....
häuf. Angina (Mandelentzündg.) (mehr als 3x)	☐	☐	.....
rheumat. Fieber	☐	☐	.....
gehäufte Erkältungskrankheiten	☐	☐	.....
Tuberkulose	☐	☐	.....
Typhus, Paratyphus, Ruhr	☐	☐	.....
Geschlechtskrankheit	☐	☐	.....
Arzneimittelunverträglichkeit	☐	☐	.....
Allergie (Überempfindlichk. gegenüber Nahrungsmitteln usw.)	☐	☐	.....
Hautkrankheit (z.B. Ekzem)	☐	☐	.....
Blutarmut (Anämie)	☐	☐	.....
Geschwulstkrankheit	☐	☐	.....
Übergewicht	☐	☐	.....
Zuckerkrankheit	☐	☐	.....
Schilddrüsenerkrankung	☐	☐	.....

Abb. 1.2 a Anamneseblätter I und II eines dokumentationsgerechten Krankenblattes für ambulante Patienten
Vorderseite des Anamneseblattes I

Haben oder hatten Sie folgende Erkrankungen?	nein	ja	Jahr d. Erkrankung
Nerven- u. Gemütserkrankung	☐	☐	
Krampfanfälle (Fallsucht, Epilepsie)	☐	☐	
Bewußtseinsstörungen	☐	☐	
Schlaganfall	☐	☐	
Gehirnhautentzündung	☐	☐	
Grüner Star	☐	☐	
Augenentzündung	☐	☐	
Herzklappenfehler	☐	☐	
Herzkranzgefäßerkrankung (z.B. Angina pectoris)	☐	☐	
Herzinfarkt	☐	☐	
zu niedriger Blutdruck	☐	☐	
Bluthochdruck	☐	☐	
Thrombose, Venenentzündung	☐	☐	
Asthma	☐	☐	
chron. Bronchitis	☐	☐	
Lungenentzündung	☐	☐	
Lungenfell- bzw. Rippenfellentzündung	☐	☐	
Silikose	☐	☐	
Magen- Zwölffingerdarmgeschwüre	☐	☐	
Magenschleimhautentzündung	☐	☐	
Gallenblasenerkrankung/Gallensteine	☐	☐	
Gelbsucht	☐	☐	
Blasen- u. Nierenerkrankung	☐	☐	
Blasen- u. Nierensteine	☐	☐	
Unterleibserkrankung	☐	☐	
Hämorrhoiden	☐	☐	
Erkrankung der Wirbelsäule/Gelenke	☐	☐	
Sind Sie Dauerausscheider?	☐	☐	
Wurden Sie operiert?			
Mandeln	☐	☐	
Magen	☐	☐	
Gallenblase	☐	☐	
Niere	☐	☐	
Blinddarm	☐	☐	
Unterleib	☐	☐	
Leistenbruch	☐	☐	

sonstige Erkrankungen: . . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

sonstige Operationen: . . . . . .

. . . . . .

Unfälle: . . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

Kuren: . . . . . .

. . . . . .

Abb. 1.2 b Rückseite des Anamneseblattes I

Personenidentifikation:

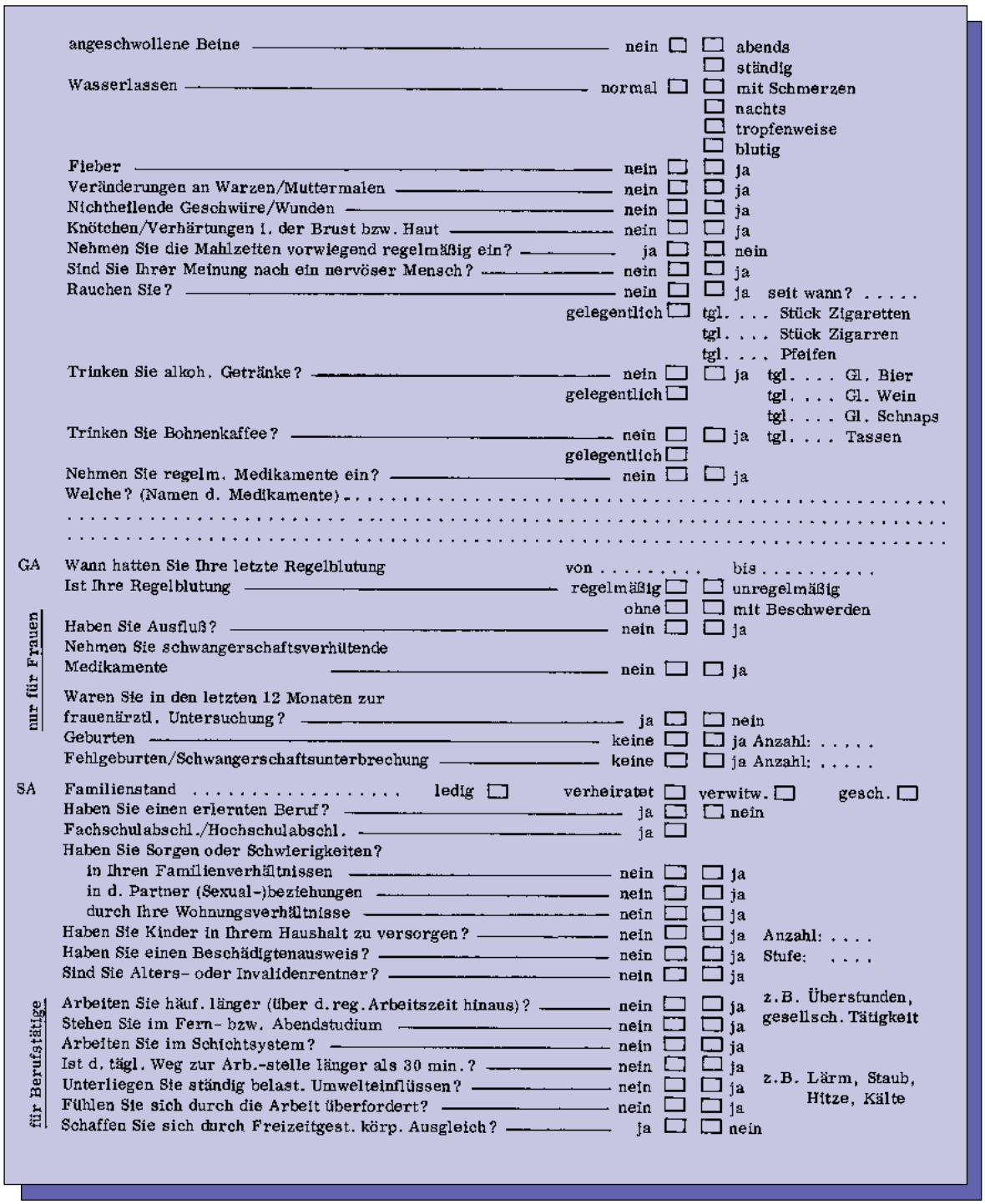
ANAMNESEBLATT II
(alle Angaben unterliegen der Schweigepflicht)

Datum

JA Welche Beschwerden hatten Sie in letzter Zeit?

	allg. Unbehagen (nicht näher bestimmb.)	nein	☐	☐	ja
	Schmerzen — Kopf	nein	☐	☐	ständig
				☐	zeitweilig
				☐	anfallsartig
	Hals	nein	☐	☐	ja
	Brustkorb	nein	☐	☐	gelegentlich
				☐	bei Belastung
				☐	in Ruhe
				☐	dauernd
	Bauch	nein	☐	☐	gelegentlich
				☐	ständig
				☐	vor dem Essen
				☐	nach dem Essen
	Rücken	nein	☐	☐	ja
	Beine	nein	☐	☐	ja
	Arme	nein	☐	☐	ja
S	Schlaflosigkeit	keine	☐	☐	Einschlafstörung
		gelegentlich	☐	☐	Durchschlafstörung
	Schwindel	nein	☐	☐	bei Lagewechsel
				☐	ständig
	Appetit	gut	☐	☐	mäßig
				☐	schlecht
				☐	Heißhunger
	Gewicht	gleichbleibend	☐	☐	starke Zunahme
				☐	starke Abnahme
	Übelkeit	nein	☐	☐	ja
				☐	gelegentlich
	Erbrechen	nein	☐	☐	abhäng. v. Nahrungsaufn.
				☐	unabh. v. Nahrungsaufn.
				☐	blutig
	Sodbrennen	nein	☐	☐	ja
	Nahrungsmittelunverträglichkeit	keine	☐	☐	fette Speisen
				☐	Gebratenes
				☐	Hülsenfrüchte
				☐	sonstiges
	Stuhlgang	normal	☐	☐	verstopft
				☐	Durchfall
				☐	entfärbt
				☐	blutig/schwarz
				☐	schleimig
				☐	Würmer
	Schluckbeschwerden	nein	☐	☐	ja
	Heiserkeit	nein	☐	☐	ja
				☐	länger als 3 Wo.
	Schnupfen	nein	☐	☐	ja
				☐	länger als 3 Wo.
	Husten	nein	☐	☐	ja
				☐	länger als 3 Wo.
	Auswurf	nein	☐	☐	ja
				☐	blutig
	Atemnot	nein	☐	☐	bei Belastung
				☐	in Ruhe

Abb. 1.2 c Vorderseite des Anamneseblattes II



angeschwollene Beine — nein ☐ ☐ abends ☐ ständig

Wasserlassen — normal ☐ ☐ mit Schmerzen ☐ nachts ☐ tropfenweise ☐ blutig

Fieber — nein ☐ ☐ ja

Veränderungen an Warzen/Muttermalen — nein ☐ ☐ ja

Nichtheilende Geschwüre/Wunden — nein ☐ ☐ ja

Knötchen/Verhärtungen i. der Brust bzw. Haut — nein ☐ ☐ ja

Nehmen Sie die Mahlzeiten vorwiegend regelmäßig ein? — ja ☐ ☐ nein

Sind Sie Ihrer Meinung nach ein nervöser Mensch? — nein ☐ ☐ ja

Rauchen Sie? — nein ☐ ☐ ja seit wann? . . . . .
gelegentlich ☐ tgl. . . . Stück Zigaretten
tgl. . . . Stück Zigarren
tgl. . . . Pfeifen

Trinken Sie alkoh. Getränke? — nein ☐ ☐ ja tgl. . . . Gl. Bier
gelegentlich ☐ tgl. . . . Gl. Wein
tgl. . . . Gl. Schnaps

Trinken Sie Bohnenkaffee? — nein ☐ ☐ ja tgl. . . . Tassen
gelegentlich ☐

Nehmen Sie regelm. Medikamente ein? — nein ☐ ☐ ja

Welche? (Namen d. Medikamente) . . . . . .

GA

Wann hatten Sie Ihre letzte Regelblutung — von . . . . . bis . . . . . .

Ist Ihre Regelblutung — regelmäßig ☐ ☐ unregelmäßig
ohne ☐ ☐ mit Beschwerden

nur für Frauen

Haben Sie Ausfluß? — nein ☐ ☐ ja

Nehmen Sie schwangerschaftsverhütende Medikamente — nein ☐ ☐ ja

Waren Sie in den letzten 12 Monaten zur frauenärztl. Untersuchung? — ja ☐ ☐ nein

Geburten — keine ☐ ☐ ja Anzahl: . . . . .

Fehlgeburten/Schwangerschaftsunterbrechung — keine ☐ ☐ ja Anzahl: . . . . .

SA

Familienstand . . . . . ledig ☐ verheiratet ☐ verwitw. ☐ gesch. ☐

Haben Sie einen erlernten Beruf? — ja ☐ ☐ nein

Fachschulabschl./Hochschulabschl. — ja ☐

Haben Sie Sorgen oder Schwierigkeiten?

in Ihren Familienverhältnissen — nein ☐ ☐ ja

in d. Partner (Sexual-)beziehungen — nein ☐ ☐ ja

durch Ihre Wohnungsverhältnisse — nein ☐ ☐ ja

Haben Sie Kinder in Ihrem Haushalt zu versorgen? — nein ☐ ☐ ja Anzahl: . . . .

Haben Sie einen Beschädigtenausweis? — nein ☐ ☐ ja Stufe: . . . .

Sind Sie Alters- oder Invalidenrentner? — nein ☐ ☐ ja

für Berufstätige

Arbeiten Sie häuf. länger (über d. reg. Arbeitszeit hinaus)? — nein ☐ ☐ ja z.B. Überstunden, gesellsch. Tätigkeit

Stehen Sie im Fern- bzw. Abendstudium — nein ☐ ☐ ja

Arbeiten Sie im Schichtsystem? — nein ☐ ☐ ja

Ist d. tägl. Weg zur Arb.-stelle länger als 30 min.? — nein ☐ ☐ ja

Unterliegen Sie ständig belast. Umwelteinflüssen? — nein ☐ ☐ ja z.B. Lärm, Staub, Hitze, Kälte

Fühlen Sie sich durch die Arbeit überfordert? — nein ☐ ☐ ja

Schaffen Sie sich durch Freizeitgest. körp. Ausgleich? — ja ☐ ☐ nein

Abb. 1.2 d Rückseite des Anamneseblattes II

1.2.3 Hinweise zur Befunderhebung, Krankenuntersuchung

Bei der Befunderhebung sollte eine *gleichbleibende Systematik des Untersuchungsganges* eingehalten werden. Befunde sind dabei in der Reihenfolge zu erheben:

- Inspektion
- Palpation
- Perkussion
- Auskultation
- Funktionsprüfungen (Blutdruck, Rumpel-Leede-Stauversuch, neurologische Prüfungen u. a.).

Schmerzpunkte sollten am Schluß der Untersuchung näher analysiert werden. Der immer wieder geübte Untersuchungsablauf „von Kopf bis Fuß“ ist rationell und bietet eine gewisse Gewähr für die Vollständigkeit der Untersuchung.

Die Untersuchung ist am *entkleideten Patienten* vorzunehmen. Eine kurze Hose kann bei männlichen und weiblichen Patienten belassen werden. Dadurch dürfen wichtige Befunde (u. a. Phimose, Hodentumor) jedoch nicht übersehen werden!

Eine ausreichend warme Raumtemperatur und genügend Helligkeit sind wichtige Voraussetzungen für eine Krankenuntersuchung. Die Untersuchung erfolgt in der Praxis auf einer Untersuchungsliege bzw. in der Klinik vielfach am im Bett liegenden Patienten (sofern die Untersuchung nicht vorteilhafter im Untersuchungszimmer vorgenommen wird). Bei einer Untersuchung im Liegen ist der Patient entspannt, so daß lediglich die Lungenperkussion und -auskultation im Sitzen erfolgen muß.

Die verschiedenen Befunde werden in festgelegter Reihenfolge in der ambulanten Patientenakte bzw. im Krankenblatt unmittelbar nach der Untersuchung schriftlich fixiert. Auch dabei haben sich *standardisierte Befundvordrucke*, für die verschiedenen Fachbereiche der Medizin gesondert, bewährt (Abb. 1.3).

1.2.4 Ärztliche Entscheidungen und Festlegungen nach Abschluß von Anamnese und Befund

Nach Abschluß von Anamnese und Feststellung des Status praesens mit *umgehender* Niederschrift oder Diktat sind sowohl beim ambulanten als auch beim stationären Patienten schriftlich festzuhalten:

- die vorläufige Diagnose bzw. die Differentialdiagnosen einschließlich der Nebendiagnosen
- die notwendigen Labor-, Funktions- und Spezialuntersuchungen
- die sofort einzuleitenden Behandlungsmaßnahmen (ein langfristiger Therapieplan kann meist erst nach Abschluß der Diagnostik aufgestellt werden)
- der Name des untersuchenden Arztes und das Datum der Untersuchung, damit auch dadurch ausgewiesen wird, daß es sich um eine Dokumentation handelt.

1.3 Schädigung durch diagnostische Maßnahmen

1.3.1 Vergleichbarkeit iatrogener Komplikationen

Wesentlich seltener als die zahlreichen Statistiken über Auswirkungen von Straßenverkehrsunfällen werden Zahlen über „Unfälle“ am Krankenbett veröffentlicht. Da Verkehrsunfälle bekanntlich weniger technisch oder umstandsbedingt als vielmehr personengebunden sind – wobei menschliche Versagensreaktionen infolge Ablenkung, Übermüdung, Schreck, Affekt ebenso angeführt werden wie charakterliche Mängel (Selbstwerterhöhung, Aggressivität u. a.) – ergibt sich die Frage nach einer Vergleichbarkeit mit iatrogenen Komplikationen, insbesondere im Rahmen diagnostischer Maßnahmen.

1.3.2 Komplikationsbegriffe, Ethik der Indikation ärztlicher Eingriffe

Bereits der Mißerfolg eines Eingriffs (sog. „Versager“) kann im weitesten Sinne des Wortes den Komplikationen zugerechnet werden, wenn er dem Patienten Unruhe, Angst, Schmerz oder Enttäuschung ohne den erwarteten diagnostischen Gewinn brachte. Auf einer anderen Ebene liegen Komplikationen wie Blutungen, Entzündungen, Thrombose, Embolie u. ä.

Weitere Komplikationen können durch Fehlhandlungen im unmittelbaren Zusammenhang mit erforderlichen diagnostischen oder therapeutischen Untersuchungsverfahren wie bei Ultraschall- oder Computertomographie-gestützten Punktionen innerer Organe entstehen. Durch invasives Vorgehen (u. a. Herzbeuteltamponade nach Anstechen des Herzens bei Sternalpunktion) sind tödliche Komplikationen möglich.

Personenidentifikation: STATUS

Datum

Größe: ☐☐☐ cm Gewicht: ☐☐☐, ☐ kg Körpertemperatur ☐☐, ☐ °C

Allgemeines

EZ	gut	reduziert	schlecht		
KZ	gut	reduziert	schlecht		
Haut	normal	ikterisch	feucht ödematös	blaß gerötet	zyanotisch Exanthem
Schleimhaut	normal	trocken	blaß	zyanotisch	Enanthem
Lymphknot.	nicht tastbar	Hals Leisten-beuge	rechts links rechts links	Achsel-höhle	rechts links
Dyspnoe	keine	bei Belastung	in Ruhe		
Gang	normal				

Kopf und Hals Größer Halsumfang ☐☐ cm

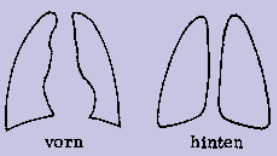
Augen	normal	Exophthal-mus Brille	rechts links Strabis-mus	Anisokorie	rechts links
Pupillen-reakt.	prompt	träge	rechts links	fehlt	rechts links
Gehör	normal	reduziert	rechts links	Taubheit	rechts links
Nase	durchg.	Atmungsbe-hinderung	rechts links		
Gebiß	normal	sanierungs-bedürftig	Kaufähigk. eingeschr.	Vollprothese	
Zunge	normal	belegt	trocken	atrophisch	
Rachen	normal	belegt	gerötet		
Tonsillen	normal	ver-größert	zer-klüftet	belegt	Zustand nach TE
Schild-drüse	normal	Struma	diffusa nodosa	nicht schluck-versch.	
Halsvenen-einflußstauung	keine				

Herz und Kreislauf Herzfrequ. ☐☐☐ /min
Blutdruck ☐☐☐/☐☐☐ mm Hg Pulsfrequ. ☐☐☐ /min

Herzaktionen	regelm.	unregelmäß.	Extrasyst.		
Herzspitzen-stoß	normal	hebend	verlagert		
Herztöne	rein	Spaltung	1. Ton 2. Ton	Extratöne	
Herzgeräusche	keine	systolisch	p.m....	diastolisch	p.m.....

Lunge

Klopfschall	sonor	hyper-sonor	gedämpft	rechts links	
Atem-verschiebl.	normal				
Atem-geräusch	vesikul.	vesik. bronch. Atm.	Bronchial-atmen	abge-schwächt	rechts links
Nebenger.	keine	feinblasig Glemen	mittelblasig Brummen	grobblasig Pfeifen	Pleurareib.

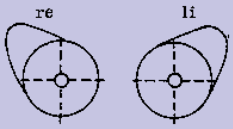


a

Abb. 1.3 Befundblatt eines dokumentationsgerechten Krankenblattes für ambulante Patienten
a) Vorderseite

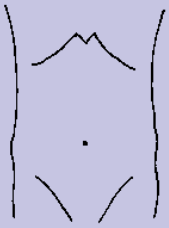
Mamma

Mamma	normal	Resistenzen	rechts / links	Entzündg.	rechts / links
		Geschwüre	rechts / links		



Abdomen

Bauchdecken	normal	adipös	gespannt		
Druckschmerz	keiner	diffus	lokal		
Peristaltik	normal	gesteigert	keine		
Resistenzen	keine				
Leber	normal	derb	höckrig		
Milz	normal	derb			
Nierenlager	normal	Klopfschm.	rechts / links	Druckschm.	rechts / links
Hernien	keine	Leisten-beuge	rechts / links	Nabelh.	Narbenh.
äuß. Genital.	normal				
Rektalunters.	normal	Hämorrho. / Resistenz.	Fissuren / Geschwür.	Prostata	ver-gr. / kno-tig / derb



Wirbelsäule

Wirbelsäule	normal	Schiefhals	BWS verst. Kyphose	Flach-rück.	BWS Skoliose
			LWS Kyphose	LWS verst. Lordose	LWS Skoliose
Schmerz	kein	Druckschm.	Stauchung.-schmerz	Klopf-schmerz	Beweg.-schmerz
Beweglichkeit	normal	eingeschr.	aktiv / passiv		

Extremitäten

Beweglichkeit	normal	eingeschr.	aktiv passiv		
Unterschenkel-ödeme	keine				
Varizen	keine				
Fußpulse	tastbar				
Fußgewölbe	normal	Senkfuß	Plattfuß	Spreizfuß	Knickfuß

Nervensystem

PSR	normal	nicht auslösbar	rechts / links	gesteigert	rechts / links
ASR	normal	nicht auslösbar	rechts / links	gesteigert	rechts / links
BSR	normal	nicht auslösbar	rechts / links	gesteigert	rechts / links
Bauchdecken-reflexe	normal	nicht auslösbar	links ob. / links unt.	rechts ob. / rechts unt.	
Babinski	negativ	positiv	rechts / links		
Romberg	negativ	positiv			
Tremor	kein	feinschläg.	mittel-schlg.	grobschlg.	
Sensibilität	normal				

b

Abb. 1.3 Befundblatt eines dokumentationsgerechten Krankenblattes für ambulante Patienten
b) Rückseite

Nach Voraussehbarkeit lassen sich *typische und atypische Komplikationen* unterscheiden. Unter typischen Gefahren sind solche zu verstehen, die bei einer bestimmten diagnostischen Maßnahme immer wieder beobachtet werden (s. oben: Herzbeuteltamponade). Umfassende Kenntnisse über Zwischenfälle und Nachfolgeerkrankungen sind notwendig, um Schäden als typisch oder atypisch einzustufen. Dabei dient als Maß die relative Häufigkeit konkreter Schäden bei einem bestimmten Eingriff *(„Schadensdichte")*. Die potentielle Gefahr diagnostischer Eingriffe wird beurteilbar durch die Gesamtheit der prozentualen Schadensmöglichkeiten bei jedem Eingriff *(„Komplikationsdichte")* (Mattig).

Solange die Vorteile der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen deutlich überwiegen, sollten die ärztlichen Möglichkeiten, dem Patienten wirksam zu helfen, nicht von einem seltenen oder evtl. nur hypothetischen Risiko beeinträchtigt werden. Die *Nutzen-Risiko-Relation* ist jedoch in jedem Einzelfall sorgsam abzuwägen. Zeitnot, „Routine" und Gleichgültigkeit sind bekanntermaßen die Leitschienen für Mißerfolge. Der Grundsatz „primum nil nocere" besitzt heute in der Medizin mehr denn je Berechtigung, da sich die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten erheblich erweitert haben. Der Einsatz diagnostischer Maßnahmen und therapeutischer Mittel mit ungewöhnlichem diagnostischem Gewinn und spektakulären Heilerfolgen gerade bei früher unheilbaren Erkrankungen ist wohl auch dann gerechtfertigt, wenn dies durch eine zunehmende „Aggressivität" der Diagnostik (u. a. invasive Methoden) und der Therapie (hohe Nebenwirkungsquote von gut wirksamen Zytostatika und anderen Medikamenten) erreicht wird.

1.3.3 Ärztliches Verantwortungsbewußtsein

Der Leipziger Internist Bürger meinte, der wissenschaftlich orientierte Arzt habe „zwei Seelen in seiner Brust": Die eine sei direkt auf die Betreuung seines ihm anvertrauten Patienten ausgerichtet; die andere möchte indirekt zu einer Förderung der Wissenschaft bzw. der Krankheitsforschung mit neuen grundlegenden Erkenntnissen durch Erprobung moderner diagnostischer oder therapeutischer Verfahren an seinem Kranken beisteuern. Hierzu rechnet die Sicherung der Diagnose durch eine mehr als unbedingt notwendige Zahl anzuwendender diagnostischer Methoden. Besonders die invasiven Verfahren sollten immer danach beurteilt werden, ob das zu erwartende Resultat in einem ausgewogenen Verhältnis zu den möglichen therapeutischen Konsequenzen steht.

Die moralische Verantwortung jedes Arztes basiert auf dem Vertrauen des Patienten. Die Sorgfaltspflicht ist in erster Linie durch das ärztliche Gewissen gegeben. Dieser stetige Stachel des Arztes sollte alle gegen die Interessen seines Patienten abzielenden Maßnahmen verhindern.

1.3.4 Ärztliche Sorgfaltspflicht bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, Aufklärungspflicht vor diagnostischen Eingriffen

Rechtliche Probleme können sich während des gesamten diagnostischen und therapeutischen Handelns ergeben. Hansen und Vetterlein charakterisieren die Situation folgendermaßen:

„Jede ärztliche Handlung muß sorgfältig und gewissenhaft ausgeführt werden, d.h. derart sachgemäß, daß der Patient dadurch weder gefährdet noch geschädigt wird. Der Inhalt der gesetzlich geforderten Sorgfalt wird bestimmt vom Erkenntnisstand und den Erfahrungen der medizinischen Wissenschaft. Danach wird die Sorgfalt grundsätzlich dann erbracht, wenn sich die ärztliche Tätigkeit sowohl in ihren Handlungen als auch in ihrem Gesamtumfang in Übereinstimmung mit den anerkannten wissenschaftlich gesicherten Methoden und Erfahrungen der Medizin befindet."

Man hat unter der vom Arzt geforderten Sorgfalt die Anwendung desjenigen Maßes von Sachkenntnis zu verstehen, welches von gewissenhaften Angehörigen des Arztberufes unter den konkreten Verhältnissen aufgewendet wird, was also in der gegebenen Lage vom ordnungsgemäß handelnden Arzt zu erwarten ist.

Besonders problematisch ist mitunter die Prüfung, ob Fehlverhaltensweisen in der Diagnostik gegeben sind. Hier ist daran zu denken, ob

- veränderte wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen
- allgemeingültige Pflichten verletzt werden
- atypische Verlaufsformen der Krankheit gegeben sind
- außergewöhnliche Belastung die Tätigkeit des Arztes erschwert und vieles andere mehr.

Die Kompliziertheit dieser Aufgabe fordert vom Arzt größte Gewissenhaftigkeit in allen seinen

Maßnahmen. Seine Sorgfaltspflicht beinhaltet ebenfalls die notwendige Kenntnis der erforderlichen diagnostischen Verfahren, der Behandlungsmöglichkeiten medikamentöser, physikalischer, diätetischer und sonstiger Art, das Wissen um typische oder atypische Krankheitsverläufe und symptomverdeckende Medikamente, seine ständige Qualifizierung u. a. (Mörtl).

So ist es auch zu verstehen, daß eine Fehldiagnose bei *pflichtgemäßem* Verhalten in keinem Fall strafrechtliche Konsequenzen nach sich zieht, weil eine Verantwortungslosigkeit nicht vorliegt.

Strafrechtliche Verantwortlichkeit wegen fahrlässiger Körperverletzung oder fahrlässiger Tötung bei der Vornahme ärztlicher Diagnostik setzt als erstes voraus, daß der Arzt ihm obliegende Sorgfaltspflichten bewußt oder unbewußt durch Tun oder Unterlassen verletzt hat.

Auch aus *kollektivem Handeln von Ärzten* können sich für die Diagnose Probleme ergeben, so beispielsweise bei aufeinanderfolgenden oder parallellaufenden Untersuchungen durch die Vertreter verschiedener Fachbereiche der Medizin. Aus der arbeitsteiligen Aufgliederung des diagnostischen Prozesses auf Spezialisten sollte eigentlich eine erhöhte Zuverlässigkeit im Diagnoseprozeß resultieren. Durch Verständigungs- bzw. Übermittlungsfehler, ungenügende Orientierung der zu übernehmenden Teilaufgabe, unklare Vorstellungen über die übernommenen Verantwortungsbereiche oder Lücken im diagnostisch aufgefächerten Programm können sich jedoch für die Patienten zusätzliche Gefahren ergeben.

Der immer wieder verwendete Begriff des „Kunstfehlers“ bietet durch seine Verallgemeinerung keine Basis für die exakte Bestimmung rechtlich relevanter Pflichtverletzungen.

Die *Aufklärungspflicht über diagnostische Eingriffe* durch den Arzt erfordert, daß dieser über „Empfehlungen zur Patientenaufklärung“, wie sie in der Berufsordnung für die deutschen Ärzte u. a. enthalten sind, informiert ist. Dieser von der Ärztekammer erlassene berufsbezogene Pflichtenkatalog mit dem Status einer Satzung entspricht durchaus einer Vorschrift mit Gesetzeskraft. Dabei werden – anders als bei den Sorgfaltspflichten – die Maßstäbe nicht von der ärztlichen Wissenschaft, sondern von der Rechtsprechung gesetzt.

Der Arzt muß sich darauf einstellen, daß jeder ärztliche Eingriff den juristischen Tatbestand einer Körperverletzung erfüllt.

Dieser Umstand erlaubt es, in der Praxis des Zivil- und Strafrechts gegen eine *„eigenmächtige* Heilbehandlung“ einzuschreiten.

Dabei ist im Sinne der Definition unter „Eingriff“ nicht nur eine Operation, sondern jede invasive diagnostische oder therapeutische Maßnahme sowie die Verordnung bzw. Anwendung von Arzneimitteln zu verstehen. Erst durch die rechtswirksame Einwilligung des Patienten ist die im Heileingriff liegende Körperverletzung gerechtfertigt und straffrei.

Diese *Erfordernis der Einwilligung des Patienten* ist in unserem Rechtssystem Ausdruck des Selbstbestimmungsrechts des Kranken, wobei eine umfassende und irrtumsfreie Aufklärung des Patienten in diesem Zusammenhang Voraussetzung ist. Die Einwilligung des Kranken bildet die Rechtfertigungsschranke, die medizinische Indikation den Rechtfertigungsgrund. Ist keine Eile geboten, so sollte der rechtswirksam aufgeklärte Patient ausreichend Zeit zur freien Entscheidungsfindung haben. Die Aufklärung hat also rechtzeitig und auf keinen Fall etwa nach der Prämedikation zu erfolgen. Bei dringlicher Indikation reduziert sich dieser Zeitraum.

Im Notfall sind sofortige Maßnahmen erforderlich, wobei der behandelnde Arzt voraussetzen darf, was nach geltender Rechtsauffassung „verständigerweise als Wille eines vernünftigen Menschen unter den gegebenen Umständen gelten kann.“ In jedem Fall ist bei der Indikation zu diagnostischen und therapeutischen Eingriffen vom Arzt ein strenger Maßstab anzulegen. Je umfassender der invasive Eingriff, je aggressiver die medikamentöse Behandlung vorgesehen ist, desto überlegter sollte die Indikation gestellt und mit entsprechenden Alternativen verglichen werden. Die jeweiligen Maßnahmen müssen dabei nach ihrem Vorteil gemessen werden, d. h. Nutzen und Risiko sollten in einem vertretbaren Verhältnis zueinander stehen.

Der Patient ist über typische Risiken des Eingriffs zu informieren. Wichtige Inhalte des Gesprächs sind zu fixieren. Die Aufklärung ist durch Unterschrift vom Patienten zu bestätigen oder vor Zeugen vorzunehmen.

Vernunft und Emotionen liegen bei einer solchen Einverständniserklärung nicht selten beim Patienten im Streit. Hierbei entscheidet sich bereits das Verhältnis von Arzt und Patient.

Weiterführende Literatur

Berndt, H.: Wert und Unwert einer Diagnose. Z. ärztl. Fortb. 72 (1978), 517–521

Bleuler, E.: Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung. 5. Aufl., Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1976

Buchborn, E.: Medizin ohne Diagnose? Internist 16 (1975) 61

Bundesärztekammer: Empfehlungen zur Patientenaufklärung. Empfehlungen zu § 1a der Berufsordnung für die deutschen Ärzte. Dt. Ärztebl. 87 (1990) A 1279

Epstein, O. et al.: Clinical Examination. CD-ROM, Mosby, St. Louis 1996

Franz, K., Hansen, K.-J.: Aufklärungspflicht aus ärztlicher und juristischer Sicht. Hans Marseille Verlag GmbH, München 1993

Gross, R.: Medizinische Diagnostik, Grundlagen und Praxis. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1969

Gross, R.: Die geistigen Grundlagen der Medizin. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – Tokio 1985

Gross, R.: Intuition. Dtsch. Ärzteblatt 85 (1988), 22

Kress, H. v.: Das ärztliche Gespräch. Therapie der Gegenwart. 112 (1973) 673

Mattig, H. W.: Komplikationsdichte ärztlicher Eingriffe. 2. Aufl., Volk u. Ges., Berlin 1983

Mörtl, E.: Rechtliche Aspekte zur Diagnose. Z. ärztl. Fortb. 72 (1978) 524–528

Riecker, G.: Grundlagen ärztlicher Entscheidungsfindung. Med.Klinik 88 (1993) 263–271

Seidel, H. M., Ball, J. W., Dains, J. E., Benedict, G. W.: Physical Examination. Mosby, St. Louis 1995

Tegtmeyer-Metzdorf, H., Grundmann, R.: Krankenhausarzt und Recht. Aufklärung, Behandlungsfehler, Dokumentation und Schweigepflicht im Krankenhaus. Bibliomed – Med. Verlagsges. mbH, Melsungen 1990

Zöllner, N., Hadorn, W.: Vom Symptom zur Diagnose. Karger, Basel – München – Paris 1986

2 Therapeutische Grundlagen

R. IHLE, K. POSSINGER, H. RIESS, H. STOBBE, M. TSCHIRNER

2.1 Vorbemerkungen (H. Stobbe) 25
2.1.1 Therapieformen 27

2.2 Therapie unter besonderen Bedingungen 28

2.3 Spezielle Therapieformen 29
2.3.1 Antibakterielle Chemotherapie (R. Ihle) 29
2.3.1.1 Probleme der praktischen Durchführung der Antibiotikatherapie 31
2.3.1.2 Gefahren und unerwünschte Wirkungen der antibakteriellen Chemotherapie 33
2.3.2 Schmerztherapie (M. Tschirner) 35
2.3.2.1 Natur und Einteilung der Schmerzen 35
2.3.2.2 Therapie akuter und chronischer Schmerzen 35
2.3.3 Therapie mit Glucocorticosteroiden (H. Stobbe) 39
2.3.4 Infusionstherapie (R. Ihle) 42
2.3.5 Transfusionstherapie (R. Ihle) 43
2.3.5.1 Blutgruppen 43
2.3.5.2 Kreuzprobe 45
2.3.5.3 Bed-side-Test 47
2.3.5.4 Biologische Probe nach Oehlecker 48
2.3.5.5 Durchführung der Bluttransfusion 48
2.3.5.6 Indikationen zur Bluttransfusion 48
2.3.5.7 Transfusionsstörungen und Transfusionsreaktionen 50
2.3.6 Internistische Tumortherapie (K. Possinger) 51
2.3.6.1 Einführung 51
2.3.6.2 Zytostatika 53
2.3.6.3 Hormone 54
2.3.6.4 Klassifikation, Tumorstadien 58
2.3.6.5 Verlaufsbeurteilung, unerwünschte Wirkungen 59
2.3.7 Therapie der Überempfindlichkeitsreaktion (H. Stobbe) 61
2.3.8 Antithrombotische Therapie (H. Riess) 68
2.3.8.1 Antikoagulantien 68
2.3.8.2 Thrombolytika 71
2.3.8.3 Medikamentöse Thrombozytenfunktionshemmung 73
2.3.8.4 Weitere antithrombotische Medikamente 74
2.3.8.5 Allgemeine Richtlinien und Vorsichtsmaßnahmen 74

Weiterführende Literatur 75

2.1 Vorbemerkungen

H. Stobbe

Die Therapie umfaßt alle heilenden und helfenden Maßnahmen bei einem Kranken. Sie muß wissenschaftlich begründet sein, d. h., ausgehend von den modernen Erkenntnissen über normale und gestörte Funktionsabläufe im menschlichen Organismus sind diejenigen therapeutischen Mittel einzusetzen, die auf Grund einer definierten Wirkung eine Heilung der Krankheit bzw. Wiederherstellung der gestörten Funktion und eine Beseitigung von Befindlichkeitsstörungen bewirken.

Voraussetzungen für eine wissenschaftlich begründete (rationale) Therapie sind die exakte Diagnosestellung sowie Kenntnisse über den möglichen Verlauf einer Erkrankung mit oder ohne Therapie. Bei therapeutischen Entscheidungen ergeben sich typische Probleme, so beispielsweise ein niedriger prädiktiver Wert der Diagnose, ein als zweifelhaft zu wertender Nutzen, ein unzumutbares Risiko, vorliegende Begleitkrankheiten, Wechselwirkungen von Pharmaka, Versorgungsschwierigkeiten unterschiedlichster Ursache und eine unzureichende Erfahrungsqualität des Therapeuten.

Bei der *Umsetzung von Diagnose in Therapie* mußten und müssen (nach F. Nager) gute Ärzte folgende *Hierarchie des Eingreifens* beherrschen: „Zuvorderst eine gekonnte Zurückhaltung, die sich auf ärztlichen Rat und diätetische Maßnahmen beschränkt, die das hippokratische *primum nil nocere* hochhält und der heilkräftigen Natur ganz die Führung überläßt; dann der Einsatz

einfacher, sicherer, gut erprobter und natürlicher Arzneien, möglichst jener *iuvamenta*, die am wenigstens zu *nocumenta* ausarten können; erst am Schluß, wenn dringend geboten, die *drastischen Mittel*, die Panzerschrank-Arzneien und – als ultima ratio – die *heroischen Maßnahmen*. In allen Phasen dieser therapeutischen Reihenfolge braucht es den Mut von schwankender Polypragmasie abzusehen, vielmehr die einmal gewählte Therapie geduldig und konsequent durchzuziehen."

Zur Umsetzung von Diagnose in Therapie gehören *zunächst* die alltäglichen einfachen Handlungsanweisungen (u. a. Bettruhe) und Rezepturen zur Behandlung akuter Schmerzzustände, Maßnahmen der Erstversorgung, studienabgeleitete Anweisungen zur Antibiotikatherapie, zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz usw.

Die allgemeine *Klassifikation therapeutischer Strategien* umfaßt (Riecker):

- Primäre Prävention (u. a. Impfung),
- Sekundäre Prävention (u. a. Thromboseprophylaxe),
- Kausaltherapie (u. a. Antibiotika),
- Nosologisch orientierte Therapie (u. a. Immunsuppression),
- Substitutionstherapie (u. a. Hormone, Vitamine, Flüssigkeitsersatz, Erythrozyten, Thrombozyten),
- Beseitigung von Vitalstörungen (u. a. Kammerflimmern),
- Elimination von Noxen (u. a. Glycosidintoxikation),
- Symptomatische Therapie (u. a. Schmerzstillung),
- Verhütung und Behandlung iatrogener Komplikationen (u. a. vor, während und nach operativen Eingriffen).

Der Arzt wird immer eine kausale Therapie anstreben, d. h. die eigentliche Ursache der Erkrankung zu beseitigen suchen. Noch fehlen für viele Krankheiten kausale Therapiemöglichkeiten (z. B. Arteriosklerose). Vielfach steht eine *symptomatische Behandlung* im Vordergrund. Eine solche Therapie ohne Diagnose wird im Alltag des Arztes zwingend, wenn es gilt, Vitalstörungen wie Schockzustand, Morgagni-Adams-Stokes-Anfall oder Asphyxie zu behandeln. Wenn bei einem septischen Zustand der in die Blutbahn gelangte Erreger, seine Eintrittspforte und der Immunstatus des Patienten nicht aktuell bekannt sind, so ist nach bestimmten empirischen Regeln zu behandeln. Werden durch die unter der Therapie weiterlaufende Diagnostik neue Erkenntnisse über die Krankheit gewonnen, muß die Behandlung den neuen Erfordernissen Schritt für Schritt angepaßt werden.

Ein *Wechsel einer eingeleiteten Therapie* sollte stets gut begründet sein. Diagnoseerweiterung, Besserung oder Verschlechterung im Krankheitsverlauf, das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und andere Gründe werden meist zum Anlaß für eine Änderung des Therapieplans genommen. Ein nur schwach begründbarer Wechsel weist eher auf Ungeduld oder Unsicherheit des Therapeuten hin.

Der *Therapieplan* umfaßt die für einen Patienten individuell festgelegten Behandlungsmaßnahmen. Er berücksichtigt neben der Diagnose spezifische Besonderheiten des betreffenden Patienten wie Alter, zusätzliche Erkrankungen bzw. Funktionseinschränkungen und psychische Eigenheiten. Hierbei ist die Bedeutung eines engen Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient hervorzuheben. Je überzeugender der Arzt als Persönlichkeit und Fachmann dem Kranken gegenübertritt, desto eher wird dieser von der Effektivität einer Behandlung überzeugt sein.

Eine *Strukturierung therapeutischer Strategien* basiert auf den Endergebnissen von Therapiestudien, Konsensuskonferenzen, Metaanalysen und den Daten von Expertenwissen. Kennzeichnende Beispiele sind das standardisierte Vorgehen bei Myokardinfarkt, bei akuten und chronischen Harnwegsinfektionen, bei der akuten Gastrointestinalblutung, bei stadiengerechter Therapie des Diabetes mellitus. Zwingend notwendig wird eine Strukturierung therapeutischer Strategien besonders bei Studien zur Erkundung und Bewertung der Effektivität von neu eingeführten Arzneimitteln oder veränderten Dosierungsvorschlägen bereits bekannter Pharmaka (u. a. Hochdosis-Therapie von Zystostatika). Eine derartige Strukturierung therapeutischer Strategien ist eine unerläßliche Voraussetzung für die Entwicklung rechnergestützter Entscheidungshilfen (Riecker).

Für *aktuelle Therapieentscheidungen sind Prognoseindizes* unter Heranziehung verläßlicher Kriterien von besonderem Wert. So bedingt die Ausbreitungsdiagnostik bei malignen Lymphomen eine Zuordnung der Patienten in eine der drei Prognosegruppen, die entsprechend dem

Grad der Tumorausbreitung jeweils sehr verschiedenen Behandlungsmaßnahmen unterworfen werden (Strahlentherapie, Chemotherapie oder beides kombiniert).

Nach Abschluß einer Behandlung stehen nicht selten Fragen der Nachbehandlung, der regelmäßigen ärztlichen Betreuung, der Wiedereingliederung des Patienten in seine familiäre und berufliche Sphäre (Rehabilitation) und der Vorbeugung neuer Gesundheitsschäden im Mittelpunkt. Alle diese Elemente sind Bestandteil des umfassenden, individuellen Therapieplanes.

Hier ergibt sich auch die Notwendigkeit einer engen Kooperation zwischen verschiedenen Stufen und Einrichtungen der medizinischen Betreuung, wobei *einem* Arzt im Interesse des Patienten eine koordinierende Funktion zukommen muß (Hausarzt, Bereichsarzt usw).

Die *Überwachung der Therapie* schließt körperliche Untersuchungen des Patienten ebenso ein wie labordiagnostische Kontrollen und funktionelle Parameter. Die Therapieüberwachung dient der Effektivitätskontrolle sowie dem Vermeiden möglicher Therapieschäden. Das Überwachungsprogramm wird sich daher entscheidend nach der Therapieform und den daraus möglicherweise resultierenden unerwünschten Nebenwirkungen zu richten haben.

2.1.1 Therapieformen

Entsprechend der im Vordergrund stehenden Methodik lassen sich verschiedene Therapieformen unterscheiden. Die Ausübung einer bestimmten Therapieform ist oft mit einer weitgehenden Spezialisierung ärztlichen Handelns verbunden. Dabei ist zu beachten, daß uns ein Patient als kranker Mensch gegenübersteht, der sich nicht in verschiedene ärztliche „Zuständigkeitsbereiche" aufteilen läßt. Um optimale Therapieresultate zu erzielen, sind alle zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel anzuwenden. Der behandelnde Arzt muß daher die Indikationen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten gut kennen. Ihm obliegt die Verantwortung, den Einsatz dieser Mittel optimal zu veranlassen.

Die *Psychotherapie* strebt eine Beeinflussung der psychischen Funktionsabläufe des Zentralnervensystems an. In Form von Aussprachen, Aufklärung und Überzeugung ist jedes therapeutische Handeln auch Psychotherapie. Der erhebliche Anteil psychischer Faktoren bei der Entstehung von Symptomen, z. B. Schmerzen, ist allgemein bekannt. Ebenso lassen sich psychische Funktionsabläufe für Heilungszwecke ausnutzen. Das bekannteste Beispiel ist der Plazebo-Effekt vieler „Scheinarzneimittel", die keine nachweisbare pharmakologische Wirkung haben. Daneben ist es möglich, auch wirksame Medikamente durch den Plazebo-Effekt bewußt zu verstärken. Hierbei kann sich die Suggestivkraft einer überzeugenden Arztpersönlichkeit voll entfalten. Aufwendigere psychotherapeutische Verfahren sind dem geschulten Spezialisten vorbehalten, der sie bei psychopathologischen Funktionsabläufen einsetzen wird. Auch hier steht die exakte Diagnose vor der Therapie (s. Kap. 4).

Die *physikalisch-diätetische Therapie* (Physiotherapie) nutzt die Wirkung physikalischer Kräfte und von Umwelteinflüssen einschließlich des Klimas (Kurorttherapie) auf den menschlichen Organismus aus. Neben der Beeinflussung gestörter Funktionen kommt ihr ein hoher Stellenwert in der Prophylaxe zu. Über definierte Wirkungen hinaus spielen psychologische Mechanismen eine nicht zu unterschätzende positive Rolle (psychische Entspannung, Wohlbefinden, Milieuwechsel usw).

Der Internist wendet im breiten Maße die *Pharmakotherapie* an. Der wissenschaftliche Fortschritt hat zu einer eindrucksvollen Entwicklung dieser Therapieform geführt. Es handelt sich zugleich um eine der risikoreichsten für den Patienten, da Pharmaka nicht nur erwünschte, sondern auch zahlreiche *unerwünschte Wirkungen* aufweisen können. Die genaue Kenntnis des Medikaments schließt daher eine kritische Abwägung möglicher „Nebenwirkungen" und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ein. Pharmakokinetische Daten (Absorption, Verteilung, Elimination des Pharmakons) können bei einzelnen Patienten infolge gestörter Funktionsabläufe erheblich gegenüber der Norm verändert sein.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind vor allem toxischer Natur. Es kann zu Schäden des Gastrointestinaltrakts, der parenchymatösen Organe (Leber, Niere), des zentralen und peripheren Nervensystems sowie zu Störungen der Blutbildung kommen. Hämatotoxische Wirkungen weisen oft auch eine kanzerogene und leukämogene Komponente auf. Neben den morphologisch faßbaren Organschäden durch Pharmaka kann es auch zu Störungen der Funktionsabläufe kommen (u. a. Regulationsstörungen des Stoffwechsels, des Blutdrucks, des Herzrhythmus usw.). Toxische Arzneimittelwirkungen sind ausgesprochen *dosisabhängig*. *Dosisunabhängige*, unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind meistens allergischer Natur.

Nicht immer bilden sich die toxischen Erscheinungen nach Absetzen des Medikaments zurück. Beispiele hierfür sind:

- irreversible Schäden des Innenohrs nach Streptomycin-Behandlung
- Knochenmarksschädigung nach Chloramphenicol- und Goldbehandlung
- thromboembolische Erkrankungen und pulmonale Hypertonie nach Einnahme von Ovulationshemmern.

Zahlreiche Medikamente führen zu einer Sensibilisierung des Organismus mit nachfolgenden allergischen Reaktionen. Diese können sich an der Haut, an Schleimhäuten und an den Zellen des peripheren Blutes manifestieren. Eindrucksvoll ist die Allgemeinreaktion des Organismus in Form eines „unerklärlichen" Fiebers nach Medikamenteneinnahme („drug fever"), wie man es vom Nitrofurantoin kennt. Schwere akute allergische Reaktionen wie der anaphylaktische Schock, sind vor allem bei der Antibiotikatherapie (Penicilline) bekannt geworden. Verzögerte allergische Reaktionen vom Typ der Serumkrankheit können mit Fieber, Exanthem, Ödemneigung, Lymphknotenschwellung, Arthritis, Vaskulitis, Ikterus und Panzytopenie einhergehen.

Aufgrund seiner pharmakologischen bzw. toxikologischen Eigenschaften läßt sich ein Teil der unerwünschten Wirkungen eines Arzneistoffes voraussagen. Immunologisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen sind jedoch unvorhersehbar. Von *Idiosynkrasie* wird gesprochen, wenn bei einer allergischen Reaktion eine vorausgehende Exposition nicht erkennbar ist. Meistens erfolgte jedoch bereits eine Sensibilisierung, ohne daß dem Patienten eine solche Exposition bekannt ist. Eine Aufnahme des in Frage kommenden Stoffes, der als Antigen eine Sensibilisierung bewirkte, kann erfolgt sein durch Aufnahme von analgetischen Mischpräparaten, die Beimengungen von Konservierungsstoffen zu Nahrungsmitteln, die Gabe von Antibiotika an Schlachtvieh u. a. Pseudoallergische Reaktionen aufgrund genetisch bedingter Diathesen sind von eindeutig allergisch bedingten Empfindlichkeitsreaktionen abzugrenzen.

Auch sogenannte Kollagenosen, zum Beispiel Lupus-erythematodes-ähnliche Krankheitsbilder („Pseudo-L.-e."), sind als unerwünschte Arzneimittelwirkung beschrieben worden. Besonders unübersichtlich können Wechselwirkungen zwischen Medikamenten sein, die gleichzeitig verordnet werden. Zum Teil handelt es sich dabei um Folgen der Erhöhung der freien Serumkonzentration eines Medikamentes durch Konkurrenz am Transporteiweiß (z. B. Albumin). Erhält ein Patient, der indirekte Antikoagulantien oder orale Antidiabetika einnimmt, zusätzlich Analgetika/Antipyretika, können erhebliche Wirkungssteigerungen, die hier mit hämorrhagischer Diathese oder Hypoglykämie einhergehen, auftreten. Diuretika-induzierte Hypokaliämie kann das Auftreten einer Digitalisintoxikation auslösen. So ließen sich zahlreiche Beispiele aufzählen. Sie unterstreichen die hohe Verantwortung des Arztes bei der Durchführung der Pharmakotherapie.

2.2 Therapie unter besonderen Bedingungen

Nicht in allen Situationen ärztlichen Handelns lassen sich therapeutische Maßnahmen nach exakter Diagnosestellung durchführen.

Insbesondere bei der internistischen *Notfalltherapie* (s. Kap. 22) geht es häufig darum, vitale Funktionen (Kreislauf, Herztätigkeit, Atmung usw) aufrechtzuerhalten, ohne daß durch Anamnese und diagnostische Maßnahmen ein genauer Überblick über die Situation des Patienten vor Einleiten der Therapie zu erlangen wäre.

Hier spielen klinische Erfahrungen und Entschlußkraft des Arztes eine entscheidende Rolle. Bei unklaren lebensbedrohlichen Situationen wird es in Einzelfällen auch berechtigt sein, eine therapeutische *Polypragmasie* zu üben, z. B. bei der Anwendung einer hochdosierten antibakteriellen Kombinationstherapie ohne Erregernachweis unter gleichzeitiger Gabe von Glucocorticoiden, Kreislaufmitteln u. a.

Auf der anderen Seite gibt es *schwerkranke Patienten* mit genau bekannter Diagnose, bei denen die ungünstige Prognose nicht mehr zu beeinflussen ist. Dies sind unter anderem Patienten im Endstadium von malignen Systemerkrankungen und metastasierenden Tumoren. Auch wenn Heilung nicht mehr möglich ist, eine kurative Behandlung also sinnlos wäre, sind palliative, d.h. Leiden lindernde Maßnahmen, immer möglich und notwendig. Der Arzt darf diese Situation nicht als „Niederlage" empfinden; der Kranke, dessen Leben zu Ende geht, benötigt nunmehr in besonderem Maße ruhige und intensive Zuwendung. Gerade jetzt sollten die Bedürfnisse des Kranken Behandlung und Pflege be-

stimmen. Den Kranken in dieser Situation nicht allein zu lassen, ist vornehmste Aufgabe des behandelnden Arztes. Der vom Tode gezeichnete Patient wird jede therapeutische Bemühung dankbar registrieren, die seine Leiden lindert. Die Linderung von Schmerzen und Beschwerden wie Atemnot, Übelkeit, Ernährungs- und Verdauungsstörungen ist dabei vorrangig. Ziel ist es, selbst Schwerkranke soweit zu stabilisieren, daß sie auch ihre letzte Phase als lebenswert empfinden, sie so intensiv wie möglich nutzen und schließlich in Geborgenheit sterben können. Die intensivmedizinischen Apparate, die so oft das Leben retten, sollten nicht dann noch laufen, wenn sie nur das Sterben verlängern können. Der Patient darf nie den Eindruck der Aussichtslosigkeit durch hilfloses Verhalten des Arztes vermittelt bekommen.

Bei der Betreuung Sterbender spielt die Verordnung von Sedativa und narkotischen Analgetika eine besondere Rolle. Eine weitgehende Schmerzfreiheit ist für den Patienten in jedem Falle anzustreben.

Dazu ist ein sorgfältiger, überlegter Einsatz der Medikamente in abgestufter Form mit der Möglichkeit der Wirkungssteigerung notwendig (Gewöhnungseffekt beachten!). Erst bei Eintritt des Todes (irreversibler Herzstillstand, vollständiger irreversibler zerebraler Funktionsausfall) ist der Arzt berechtigt, seine therapeutischen Bemühungen einzustellen. Eine willkürliche Verkürzung des Lebens durch medizinische Eingriffe ist unvereinbar mit der ärztlichen Ethik.

Mit zunehmender Lebenserwartung steigt der Anteil der ambulanten und stationären internistischen Patienten, die älter als 65 Jahre sind. Geriatrische Aspekte der Therapie gewinnen daher immer mehr an Bedeutung. Altern ist keine Krankheit, sondern ein physiologischer, involutiver Prozeß, der sich als fortschreitend verringerte Anpassungsfähigkeit des Organismus an Umweltbedingungen äußert. Regulationsvorgänge als Antwort auf verschiedene Reize laufen im Alter meist verzögert ab. Erkennbar ist, daß ältere Menschen gegenüber einigen Pharmaka empflindlicher reagieren.

Bei der Gabe zentralnervös wirkender Pharmaka ist bei alten Menschen mit Sedation oder Verwirrtheit zu rechnen. Auch ist die Elimination der Pharmaka bzw. ihrer Metabolite eingeschränkt oder verzögert, so daß es eher zu relativen Überdosierungen kommen kann. Da die interindividuelle Streubreite der Reaktion auf Pharmaka beim alten Menschen relativ hoch ist, sind altersadaptierte Arzneimitteldosierungen in Tabellenform (wie in der Pädiatrie üblich) nicht möglich.

Bei der häufigen Multimorbidität und der daraus abzuleitenden Erfordernis, eigentlich mehrere Pharmaka zu verabfolgen, sollten sowohl mögliche Interaktionen der Arzneimittel als auch Fehleinnahmen berücksichtigt werden. Infolge des zerebralen Altersabbaus sind derartige *Fehleinnahmen* durch Verwechslung verordneter Pharmaka und *Nichteinnahme* infolge Vergeßlichkeit relativ häufig. Hilfreich sind deutlich lesbare, klare Anweisungen zur Einnahme der Medikamente, wodurch sich solche „Mißverständnisse“ minimieren lassen.

2.3 Spezielle Therapieformen

2.3.1 Antibakterielle Chemotherapie

R. Ihle

Der von Paul Ehrlich geprägte Begriff der Chemotherapie beinhaltet die Behandlung von Infektionen mit Substanzen, die selektiv den Infektionserreger schädigen, ohne körpereigene Zellen oder Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen.

Im allgemeinen werden die nicht in der Natur vorkommenden Substanzen, die Produkte chemischer Synthese sind, als *Chemotherapeutika* bezeichnet.

Unter *Antibiotika* sind von Mikroorganismen (Pilze, Bakterien) gebildete Substanzen, die auf andere Mikroorganismen eine hemmende oder zerstörende Wirkung ausüben zu verstehen.

Ein großer Teil der ursprünglich aus Mikroorganismen isolierten Antibiotika kann heute teilweise oder vollständig synthetisiert werden.

Die *Einteilung der Antibiotika* erfolgt gemäß ihrer chemischen Struktur (u. a. Beta-Lactamantibiotika), ihrer biologischen Herkunft (u. a. Penicillin) oder entsprechend ihrer Wirkungsweise (u. a. Tuberkulostatika, Gyrase-Hemmer).

Therapeutisch verwendete Antibiotika können vom Wirkungstyp her *bakteriostatisch* sein, d. h. sie hemmen die Keimvermehrung nach einer bestimmten Latenzperiode, oder sie wirken *bakterizid* im Sinne einer irreversiblen Keimabtötung.

Bei einer Reihe von Antibiotika ist der Wirkungstyp dosisabhängig, d.h. mit steigender Do-

sierung kann eine bakterizide Wirkung erzielt werden.

Als *Beurteilungskriterien* für Antibiotika werden herangezogen:

- aus dem Bereich Mikrobiologie: Wirkungsaktivität, Wirkungsbreite, Stabilität gegenüber intra- und extrazellulären Beta-Lactamasen,
- aus dem Bereich Pharmakokinetik: Halbwertszeit, Proteinbindung, biliäre und renale Ausscheidung,
- aus dem Bereich unerwünschte Wirkungen: Gemeinsamkeiten verschiedener Antibiotika, Auftreten nur bei bestimmten Patienten,
- aus dem Bereich Pharmakoökonomie: Kosten, Applikationsart, Applikationsfrequenz, Müllanfall.

Von besonderer Bedeutung ist das *Wirkungsspektrum* der Antibiotika. So kann eine selektive Wirkung gegenüber einem bestimmten Erreger vorliegen (z. B. Tuberkulostatika), es können begrenzte Gruppen von Keimen erfaßt werden („Schmalspektrum-Antibiotika“), während besonders umfangreich wirkende Mittel als Breitspektrum-Antibiotika bezeichnet werden.

Die antibakterielle Chemotherapie wird zur Behandlung lokalisierter, zyklischer sowie septischer Infektionskrankheiten eingesetzt.

Die Wirkung des Antibiotikums ist von zahlreichen Faktoren abhängig, die sich vom Erreger, dem Organismus und den Eigenschaften des Antibiotikums herleiten.

Die *Angriffsmöglichkeiten* der Antibiotika im Stoffwechsel der Bakterien liegen vorrangig auf vier Ebenen:

- Hemmung der Biosynthese der Zellwand (Penicilline, Cephalosporine, Vancomycin)
- Veränderung der Permeabilität der Zytoplasmamembran
- Störung der Nukleinsäuresynthese (Metronidazol, Quinalone)
- Störung der Proteinsynthese (Tetracycline, Erythromycin, Clindamycin).

Während die Hemmung der Zellwandsynthese auf Erreger im Vermehrungsstadium wirkt, kommen die Schädigung der Zytoplasmamembran und die Störung der Proteinsynthese auch beim ruhenden Erreger zur Wirkung.

Für die Effektivität der Antibiotika ist die Konzentration am Ort des Krankheitsgeschehens (Infektionsherd) eine wichtige Voraussetzung.

Aus der Höhe des Blutspiegels lassen sich Rückschlüsse auf die *Absorption* des Antibiotikums ziehen. Eiweißbindung, Diffusion in verschiedene Gewebe bzw. Verteilungsräume (Penetration) und Inaktivierung des Antibiotikums beeinflussen seine Wirksamkeit am Ort der Infektion.

Die *Applikation* von Antibiotika richtet sich nach deren Absorbierbarkeit und dem Ort der Infektion. Schlecht absorbierbare Präparate beeinflussen bei oraler Applikation allenfalls Infektionen des Gastrointestinaltraktes. Kann durch orale Applikation kein therapeutisch ausreichender Blutspiegel bzw. Wirkspiegel des Antibiotikums erreicht werden, so stehen parenterale Applikationsformen (intravenös, intramuskulär, intrathekal) zur Verfügung.

Gegenwärtig werden zahlreiche Antibiotika angeboten, die eine gute Liquorgängigkeit aufweisen. Eine intrathekale Applikation erübrigt sich daher bei Meningitiden in den meisten Fällen. Die Liquorgängigkeit verschiedener Antibiotika ist bei einer Meningitis sogar deutlich erhöht.

Die *Elimination* der Antibiotika erfolgt überwiegend biliär und renal sowie über Speichel, Magen- und Darmsaft. Daneben spielen chemische Umwandlungen, z. B. die *Metabolisierung* in der Leber, eine wichtige Rolle.

Es können über die genannten Wege sowohl wirksame Antibiotikakonzentrationen als auch antibiotisch unwirksame Metabolite ausgeschieden werden. Die renale Ausscheidung ist für viele Antibiotika der bestimmende Faktor für Dosis und Dosisintervall.
Der Begriff *Resistenz* geht vom Erreger (Bakterien) aus.

Gelingt es durch übliche Antibiotikakonzentrationen nicht, Wachstum bzw. Vitalität eines Erregers zu beeinträchtigen, so wird er als resistent bezeichnet.

Die „Resistenz“ ist in vielen Fällen dosisabhängig, insbesondere bei den Penicillinen. Man unterscheidet die *natürliche Resistenz* (d. h., der Er-

reger ist von vornherein unempfindlich gegenüber dem verwendeten Antibiotikum) von der *erworbenen Resistenz*, die sich erst unter der antibiotischen Therapie entwickelt. Resistentes Verhalten gegenüber Antibiotika kann von einem Bakterienstamm auf den anderen übertragen werden (*infektiöse Resistenz*, resistenzübertragender Faktor).

Die Mutations-Resistenz entsteht durch sprunghafte Veränderungen der Erbmerkmale in einzelnen Bakterienzellen.

Durch Mutation resistent gewordene Bakterien haben bei Antibiotikabehandlung einen Wachstumsvorteil und können so selektioniert werden.

Bei der *Resistenztestung* werden Keime aus infektiösem Material (Wundabstrich, Sputum, Harn, Faeces usw.) gewonnen und in vitro gegenüber einer Palette verschiedener gebräuchlicher Antibiotika ausgetestet.

Das erhaltene Antibiogramm erlaubt den gezielten Einsatz effektiver Antibiotika.

Nicht immer ist es möglich, das Ergebnis der Keimisolierung und Resistenztestung abzuwarten.

Trotzdem sollte aber immer ein Erregernachweis mit Antibiogramm angestrebt werden, um dann bei evtl. erfolgloser antibiotischer Therapie im weiteren Verlauf der Behandlung auf ein effektives Medikament umsteigen zu können.

Bei den meisten Infektionen verabreicht man ein einzelnes Chemotherapeutikum. Es gibt jedoch eine Reihe von Situationen, wo die Behandlung mit einem Antibiotikum nicht ausreicht, um eine Infektion zu beherrschen. Die Kombination von Chemotherapeutika verlangt eine genaue Kenntnis ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen. Neben Synergismen können auch antagonistische Wirkungen auftreten. Im allgemeinen werden Kombinationen von bakterizid wirkenden Chemotherapeutika bevorzugt. Anerkannte Indikationen der kombinierten Chemotherapie sind die Tuberkulose, schwerste septische Zustände (vitale Indikation!) und das Vorhandensein resistenter Keime, insbesondere Staphylokokken, Proteus und Pseudomonas.

2.3.1.1 Probleme der praktischen Durchführung der Antibiotikatherapie

Vor jeder Antibiotikatherapie steht die korrekte Diagnose, d.h. eine bakterielle Infektion wurde mit hinreichender Sicherheit nachgewiesen.

Bereits aus der Art der Infektion und ihrer Lokalisation ergeben sich erfahrungsgemäß Hinweise auf den Kreis der wahrscheinlichen Erreger.

Eine solche *Erregerzuordnung* ergibt sich aus folgenden Beziehungen (nach Petersdorf):

Pneumonie	Pneumokokken, Mykoplasmen, Legionellen, Haemophilus, M. tuberculosis, Staph. aureus, Viren.
Lungenabszeß	Staph. aureus, Anaerobier, Klebsiellen.
Sinusitis	Pneumokokken, Streptokokken, Haemophilus.
Pharyngitis	Viren, Streptokokken, Gonokokken.
Otitis	Pneumokokken, Haemophilus, Staph. aureus, Streptokokken.
Endokarditis	Streptokokken, Staph. aureus, Enterokokken, gramnegative Stäbchen.
Septische Thrombophlebitis	Staph. aureus, Enterokokken, gramnegative Stäbchen
Gastroenteritis	Salmonellen, Shigellen, Enteroviren, Helicobacter, Staph. aureus, Clostridien, E. coli.
Peritonitis, abdomineller Abszeß, Cholangitis, Cholezystitis	E. coli, Enterokokken, Anaerobier, gramnegative Stäbchen.
Harnwegsinfekte	E. coli, gramnegative Stäbchen, Pseudomonas, Enterokokken.
Urethritis	Gonokokken, Chlamydien, Mykoplasmen, Treponema pallidum.
Arthritis	Staph. aureus, Gonokokken, Streptokokken, gramnegative Stäbchen.
Meningitis	Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus, gramnegative Stäbchen, M. tuberculosis.
Hirnabszeß	Pneumokokken, Anaerobier, Streptokokken.

Im Hinblick auf die *praktische Durchführung* einer Antibiotikatherapie sind folgende Aspekte zu beachten:

- Grunderkrankung, Alter des Patienten
- ambulante oder nosokomiale Behandlung
- vorangegangene Eingriffe
- Nieren- und Leberfunktion, Gerinnungs- und Immunstatus
- Allergische Diathese
- Schwangerschaft
- Begleitmedikation (Wechselwirkung beachten!)

Die Sicherung der Diagnose wird nicht in jedem Fall vollständig erreicht werden können.

Dennoch sollte nach der klinischen Diagnostik (lokale oder Allgemeininfektion, Infektionsort bzw. -herd, Vermutungen über die Art des Erregers aus dem klinischen Bild) immer ein Erregernachweis versucht werden, da allein hierdurch eine absolut gezielte Anwendung von Antibiotika möglich wird (Resistenztestung).

Der behandelnde Arzt kann und muß jedoch nicht das Ergebnis des Antibiogramms abwarten, wenn die klinischen Erscheinungen rasches Handeln erfordern. Andererseits kann es bei erfolgloser Chemotherapie sehr sinnvoll sein, alle Antibiotika abzusetzen und die Möglichkeiten einer Keimisolierung und Resistenztestung auszuschöpfen (einschließlich mehrfacher Blutkulturen).

Daneben ist von Bedeutung, die Wechselwirkungen von Infektionserreger und Abwehrmechanismen des Organismus zu beachten. Dabei stellen sich nicht selten Grundkrankheiten heraus, die das Angehen einer Infektion ermöglichen. Voraussetzung für die antibakterielle Wirksamkeit der meisten Chemotherapeutika ist eine minimale Granulozytenkonzentration im peripheren Blut ($> 0{,}5 \times 10^9$/l). Bei humoraler Abwehrschwäche kann man die Gabe von Antibiotika mit entsprechenden Immunglobulingaben (Gammaglobulin, Intraglobin) kombinieren.

Der Wahl des für die betreffende Situation am besten geeigneten Antibiotikums kommt naturgemäß entscheidende Bedeutung zu. Hierbei gilt es, pharmakokinetische Besonderheiten ebenso zu beachten, wie Wirkung und Nebenwirkung gegeneinander abzuwägen.

Präventive Chemotherapie (Chemoprophylaxe) ist die Anwendung von Chemotherapeutika (Antibiotika) *vor* einer klinischen Manifestation einer lokalen oder generalisierten Infektion.

Da die Wirkung der antibakteriellen Chemotherapeutika sich erst entfalten kann, wenn die Erreger bereits in den Organismus eingedrungen sind, handelt es sich um keine Prophylaxe im engeren Sinne des Wortes; man sollte daher besser von präventiver Chemotherapie sprechen, wie das bei der Tuberkulosebekämpfung allgemein üblich ist.

Im Hinblick auf die Verabfolgung von Antibiotika als *Prophylaxe* sind zu vermerken:

- *Infektionsprophylaxe* (bei Pertussis, Scharlach, Meningokokkenmeningitis, Lues, Tuberkulose, Malaria),
- *Rezidivprophylaxe* (bei rheumatischem Fieber, Endokarditis, Harnwegsinfektion, rezidivierendem Erysipel),
- *perioperative Prophylaxe* (bei Granulozytopenie, unter Immunsuppression, unter Beatmung, nach Aspiration).

Zu beachten ist, daß das Risiko von unerwünschten Wirkungen bei Chemoprophylaxe nicht größer sein sollte als die Risiken einer möglichen Infektion. Auch muß durch bakteriologische Kontrollen sichergestellt werden, daß es infolge der Anwendung von Antibiotika nicht zu einer Selektionierung resistenter Keime kommt, die dann überwuchern können.

Bei Störungen der zellulären Abwehr ist auf die erhöhte Gefahr generalisierter Mykosen zu achten. Bei chirurgischen Patienten hat sich eine generelle Chemoprophylaxe ebenso wenig bewährt wie bei internistischen Patienten auf Intensivtherapie-Abteilungen. Die Indikation ist hier sehr individuell zu stellen.

In lebensbedrohlichen Situationen bei schwersten generalisierten Infektionen gelingt es häufig nicht, vor Beginn der antibakteriellen Chemotherapie eine bakteriologische Absicherung zu erzielen. Man ist dann gezwungen, eine Antibiotikakombination zu wählen, die das breitestmögliche Spektrum aufweist und eine sicher bakterizide Wirkung entfaltet.

Tabelle 2.1 Anwendung von Antibiotika/Chemotherapeutika bei eingeschränkter Nierenfunktion (Richtwerte)

Medikamente	Kreatinin im Serum (µmol/l)	Bemerkungen
Penicilin G,	133–486	keine Dosisreduktion
orale Penicilline	über 486	Anwendung möglich, Verlängerung des Dosisintervalls
Ampicillin	133–486	keine Dosisreduktion
	über 486	Anwendung möglich, Dosisreduktion,
Cephalotin	133–486	bei alleiniger Anwendung keine Dosisreduktion, bei Kombinationsbehandlung mit Gentamycin Nierenschäden möglich
	über 486	Verlängerung des Dosisintervalls
andere Cephalosporine	133–486	genaue Beachtung der Dosierungsrichtlinien, einige Derivate sind nephrotoxisch und daher kontraindiziert
Tetracycline	133–486	nur Doxycyclin zeigt keine Komulationsneigung, bei OTC Gefahr hepatoxischer und nephrotoxischer Nebenwirkungen auch bei Dosisreduktion
	über 486	kontraindiziert
Chloramphenicol	133–486	keine Dosisreduktion
	über 486	bei Anurie nicht über 1,5 g tägl.
Lincomycin	133–486	keine Dosisreduktion
Aminoglycoside	133–486	starke Kumulationsneigung, nephrotoxisch, Verlängerung des Dosisintervalls auf 24–72 h
	über 486	Anwendung nach Dosierungstabellen
Erythromycin	133–486	
	über 486	keine Dosisreduktion
Sulfonamide Trimethoprim	133–486	Dosisreduktion; bei Kreatinwerten über 243 µmol/l vermeiden
Nitrofurantoin Nalidixinsäure	133–486	kontraindiziert, nephrotoxisch

Diese kostspieligen Kombinationsbehandlungen können nur kurzfristig bei den genannten vitalen Indikationen durchgeführt werden.

2.3.1.2 Gefahren und unerwünschte Wirkungen der antibakteriellen Chemotherapie

Ein kritisches Herangehen an die Therapie mit antibakteriellen Chemotherapeutika ist erforderlich, weil zahlreiche Gefahren und „Nebenwirkungen" zu beachten sind. Nicht alle fieberhaften Erkrankungen, z. B. die zahlreichen viralen Infekte, müssen antibiotisch behandelt werden. Es hat also auch bei dieser Therapieform eine exakte Indikationsstellung zu erfolgen.

Die toxischen Wirkungen sind in den meisten Fällen bei genauer Kenntnis des Medikaments voraussehbar. Probleme bereiten manchmal *Wechselwirkungen* mit anderen Medikamenten; vor allem wenn es zu einer Konkurrenz an bestimmten Stoffwechselorten (Leber) oder Ausscheidungswegen (Niere, Leber) kommt.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist besondere Sorgfalt angebracht, da bei vorrangig renal ausgeschiedenen Antibiotika eine ausgesprochene *Kumulationsgefahr* und damit eine erhöhte Toxizität besteht.

Am sichersten kann der Kumulationsgefahr durch Clearance-Bestimmungen und dementsprechende Antibiotikadosierungen begegnet werden. Für die Praxis gilt, daß bis zu einem Kreatininwert von 133 µmol/l (1,5 mg/100 ml) alle Antibiotika-Chemotherapeutika normal dosiert werden können. Bei höheren Kreatininwerten sind nephrotoxische Substanzen ganz zu vermeiden, bei anderen muß nach Gabe einer normalen Initialdosis eine Dosisreduktion bzw. Verlängerung des Dosisintervalls erfolgen (Tabelle 2.1).

Nebenwirkungen der antibiotischen Chemotherapie können sich an verschiedenen Organen manifestieren. Am häufigsten sind Magen-Darm-Unverträglichkeiten, die sich in Form von Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe äußern.

Diarrhoen sind z. T. durch Störungen der normalen Darmflora bedingt. Es können jedoch auch schwere Schleimhautveränderungen bis zu Ulzerationen auftreten (z. B. nach Tetracyclingaben). Stomatitis, Gingivitis, Glossitis und Pharyngitis treten vorwiegend nach Tetracyclinen auf.

Nephrotoxische Nebenwirkungen können die kurzwirkenden Sulfonamide, Aminoglycosidantibiotika, Amphotericin B, Rifampicin, Cotrimoxazol und einige Cephalosporinderivate aufweisen. Neurotoxische und ototoxische Nebenwirkungen sind vor allem nach Nitrofurantoin, Isoniazid, Ethambutol, Gyrase-Hemmern wie Rifampicin und Vancomycin und auch bei ande-

ren Aminoglycosiden wie Gentamycin aufgetreten. Audiometrische und vestibuläre Funktionsprüfungen sind hier für die Therapiekontrolle angebracht. Daneben bestehen Indikations- und Dosisbeschränkungen (Streptomycin).

Neurotoxische Schäden sind auch nach Nitrofurantoin und Chloramphenicol aufgetreten. Intrakranielle Drucksteigerungen fanden sich nach Gaben von Tetracyclinen und Nalidixinsäure.

Hepatotoxische Schäden sind relativ selten. Sie wurden vereinzelt nach Antibiotika (u. a. Ketokonazol, Erythromycin, Fusidinsäure), häufiger bei tuberkulostatischer Behandlung (INH PAS, Rifampicin) gesehen.

Schäden des blutbildenden Systems äußern sich als periphere Zytopenien (Leuko-, Thrombozytopenie, Anämie), die Ausdruck einer schweren Knochenmarkinsuffizienz sein können. Auf die hämatotoxische Wirkung des Chloramphenicols wurde bereits hingewiesen. Aber auch Sulfonamide, Trimethoprim, Nalidixinsäure und andere Antibiotika können knochenmarkdepressiv wirken. Blutbildkontrollen sind daher bei längerfristiger antibiotischer Therapie regelmäßig indiziert.

Penicilline und Cephalosporine können autoimmunhämolytische Anämien und Immunthrombozytopenien verursachen.

Bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel können hämolytische Krisen durch die Gabe von Sulfonamiden, Nitrofurantoin, Nalidixinsäure, Chloramphenicol u. a. ausgelöst werden.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Antibiotika in der Schwangerschaft und während der Laktation geboten.

Sie sollten wegen teratogener Schäden in der Embryonalperiode und anderer toxischer Nebenwirkungen in der Folgezeit auf zwingende Indikationen beschränkt bleiben. Dabei kommen vor allem die Penicilline und eventuell Cefalotin zur Anwendung.

Allergische Nebenwirkungen können isoliert oder mit toxischen gemeinsam auftreten (z. B. hämatologische Nebenwirkungen). Die Schweregrade reichen von der leichten Urtikaria über Asthma-Anfälle, Larynxödem, Serumkrankheit bis zum anaphylaktischen Schock.

Allergische Nebenwirkungen treten leider besonders häufig bei den sonst gut verträglichen Penicillinen auf. Beim Penicillin G rechnet man mit 1–2 % Sensibilisierungen. Bei anderen Präparaten, z. B. Ampicillin, liegt die Allergierate noch wesentlich höher (bis zu 20 %). Der *anaphylaktische Schock* tritt meist einige Minuten nach der Penicillininjektion auf. Nach oraler Therapie wurden nur in seltenen Fällen Schockbilder gesehen. Die Letalität des anaphylaktischen Schocks liegt bei 10 %. Entscheidend ist die rasche Diagnose und Therapie mit Adrenalin, Prednisolon, Calcium, eventuell Beatmung usw.

Abzugrenzen vom anaphylaktischen Schock ist die sofort einsetzende *toxisch-embolische Reaktion* bei versehentlicher intravenöser Injektion von Depot-Penicillinen (*Hoigné-Syndrom*). Typisch hierfür sind neben Schwindelerscheinungen Todesangst, Bewußtseinsverlust, Parästhesien, optische und/oder akustische Halluzinationen. Die Rückbildung erfolgt meist spontan innerhalb von 15–20 min. Es wurden jedoch auch tödliche Ausgänge beschrieben.

Cephalosporine zeigen eine geringere Sensibilisierungsrate als die Penicilline. Bei bestehender Penicillin-Allergie kommt in etwa 10 % der Patienten eine *Kreuzallergie* auch gegen Cefalotin vor.

Zur Vermeidung schwerer allergischer Reaktionen bei bestehender Arzneimittelallergie ist eine sorgfältige Anamnese notwendig.

Biologische Nebenwirkungen der antibakteriellen Chemotherapie umfassen Superinfektionen, Resistenzentwicklung, infektiösen Hospitalismus, die Jarisch-Herxheimer-Reaktion u. a.
Antibiotika wirken nicht nur gegen Erreger, die in den Organismus eingedrungen sind, sondern stören auch die physiologische Schleimhautflora. Insbesondere bei der Anwendung von Antibiotika mit breitem Spektrum (wie Tetracyclinen) kann die Schleimhautflora so beeinträchtigt werden, daß es zur Superinfektion der Schleimhäute mit Pilzen kommt.

Bekannt ist die Soormykose (Candidiasis) der Zunge, der übrigen Mundschleimhäute, sowie von Ösophagus und Magen. Bei resistenzgeschwächten Patienten ist die Gefahr der Soorpneumonie bzw. Soorsepsis besonders groß. Eine exogene Superinfektion bei Antibiotikabehandlung kann durch Staphylokokken (gefährliche Staphylokokkenenteritis!) und gramnegative Keime wie Pyocyaneus und Klebsiellen erfolgen. Diese Probleme stehen in enger Beziehung zu Fragen der Resistenzentwicklung und des infektiösen Hospitalismus.

Das Auftreten von Avitaminosen (Vitamin K, Vitamin-B-Gruppe) unter der Antibiotikatherapie ist früher sicher überschätzt worden. Eine routinemäßige Substitution mit Vitamin-B-Komplex-Dragees, z. B. im Zusammenhang mit einer Oxytetracyclingabe, ist nicht notwendig. Vereinzelt sind hämorrhagische Diathesen durch Vitamin-K-Mangel bedingte Hypoprothrombinämie bei Tetracyclingaben beobachtet worden.

Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion wird durch Endotoxine hervorgerufen, die bei antibiotischer Therapie aus zerfallenen Spirochaeten, Salmonellen, Shigellen und anderen gramnegativen Stäbchen frei werden.

Diese Reaktion wurde erstmalig bei der Therapie der Syphilis beobachtet, wobei insbesondere eine Verstärkung exanthematischer Hauterscheinungen auftreten kann. Allgemeine Symptome sind Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz und Diarrhoe. Bei schweren Verläufen kommt es zu Kreislaufreaktionen bis zum Schock. Hohe Glucocorticoiddosen und eine entsprechende Infusionstherapie sind notwendige therapeutische Maßnahmen.

Die Entwicklung auf dem Gebiet der Antibiotika ist durch eine hohe Dynamik gekennzeichnet. Laufend kommen neue Medikamente auf den Markt und machen z. T. ältere, gut eingeführte Präparate überflüssig. Neben der Steigerung der antibiotischen Wirksamkeit sind vor allem auch veränderte pharmakodynamische Eigenschaften zu berücksichtigen. Das gleiche gilt für unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten. So können die hier aufgeführten Gefahren und unerwünschten Wirkungen der antibakteriellen Chemotherapie nur Beispiele sein und die Vielfalt der Probleme beleuchten. Im Einzelfall hat sich der behandelnde Arzt genau über die Eigenschaften des verordneten Medikamentes zu informieren und den Patienten über mögliche Gefahren der Therapie aufzuklären.

2.3.2 Schmerztherapie

M. Tschirner

2.3.2.1 Natur und Einteilung der Schmerzen

Der Schmerz erfüllt eine wichtige Warnfunktion im Regelsystem des Organismus. Er zeigt an, daß irgendein schädigender Einfluß inneren oder äußeren Ursprungs auf den Körper oder einen Teil davon einwirkt und diesen zu beschädigen oder gar zu zerstören droht. Diese Schädigung, die chemischer oder physikalischer Natur sein kann, löst nun im Organismus eine komplexe Antwortreaktion aus, die *Schmerzreaktion.* Diese beinhaltet wesentlich mehr als nur die im weitesten Sinne unangenehme Schmerzempfindung.

Zur Schmerzreaktion gehören alle Vorgänge, die der Identifikation, Lokalisation sowie der Beseitigung oder Vermeidung der schmerzauslösenden Ursache dienen.

Auch die Verarbeitung des Schmerzerlebnisses zu einer Information, die für das spätere Leben im Gehirn gespeichert wird, ist integrativer Bestandteil des komplexen Reaktionssystems, welches durch Erregung spezialisierter nervaler Rezeptoren, den Nozizeptoren, ausgelöst wird.

Die nozizeptive Reaktion ist also kein passiver Vorgang wie etwa der Ablauf eines Reflexes, sondern sie verkörpert eine aktive Antwort des Organismus auf einen schmerzhaften (nozizeptiven) Reiz.

Der Schmerz ist demnach aufzufassen als eine komplexe aktive Antwort des Organismus auf einen nozizeptiven Reiz, wobei autonome, somatomotorische, affektive, kognitive sowie diskriminative Anteile eine Rolle spielen.

2.3.2.2 Therapie akuter und chronischer Schmerzen

Grundsätzlich ist schon im Hinblick auf die Therapie zwischen akutem und chronischem Schmerz zu unterscheiden.

Therapie akuter Schmerzen

Akute Schmerzen treten im allgemeinen als Symptom einer akuten Erkrankung auf und verschwinden nach spontaner oder therapeutisch gestützter Heilung der Krankheit.

Der Schmerz entspricht in diesen Fällen neben seiner biologischen Funktion oft auch dem Kriterium des diagnostischen Hinweises. Viele Krankheiten sind durch typische Schmerzen charakterisiert. Eine symptomatische Schmerztherapie kommt darum auch dann erst zur Anwendung, wenn die Diagnose gesichert ist und das therapeutische Konzept festliegt. Bei sehr schmerzhaften Erkrankungen (z. B. akuter Myokardinfarkt, akute Pankreatitis oder Trauma) ist eine ausreichende Schmerztherapie unerläßlich, um den *Schmerz als Schockursache* auszuschalten.

Folgende Grundprinzipien der Therapie akuter Schmerzen können formuliert werden:

- Verwendung von Analgetika mit raschem Wirkungseintritt,
- Vorrang den kurzwirkenden Analgetika,
- Vorzug der parenteralen Applikation,
- Vermeidung kumulativer Effekte.

Therapie chronischer Schmerzen

Folgende Bedingungen können zu *chronischen Schmerzen* führen (Chronifizierung von Schmerzprozessen):

- nicht (rechtzeitig) erkannte schmerzauslösende Grundkrankheiten,
- langwierige diagnostische und therapeutische Maßnahmen ohne rechtzeitige und ausreichende Schmerztherapie,
- Inkurabilität der schmerzhaften Grundkrankheit,
- psychosoziale Konfliktsituationen,
- neurotische Fehlentwicklungen.

Der Übergang vom akuten zum chronischen Stadium des Schmerzes ist dabei oft fließend und individuell sehr unterschiedlich. Dementsprechend differieren auch die Kriterien der zeitlichen Zuordnung von Schmerzen. Dennoch ist aus Gründen der Verständigung eine gewisse *Klassifikation der zeitlichen Entwicklung von Schmerzzuständen* erforderlich. Die von der Deutschen Schmerzhilfe empfohlene Einteilung nach klinischen Gegebenheiten berücksichtigt folgende vor allem therapeutisch-praxisrelevanten Erfordernisse:

- akuter Schmerz: Tage bis 1 Woche Dauer,
- protrahierter Schmerz: 1–4 Wochen Dauer,
- chronifizierter Schmerz: Länger als 1 Jahr anhaltend oder rezidivierend,
- Schmerzkrankheit: Chronischer Schmerz mit dadurch ausgelösten psychischen Veränderungen.

Die Entwicklung des chronischen Schmerzes zu einem multifaktoriellen Problem in Abhängigkeit von der Zeitdauer seines Bestehens ist von praktischer Bedeutung. Im Verlaufe des Leidensweges eines Schmerzpatienten kommt es durch häufigen oder langanhaltenden Arbeitsausfall fast immer zu sozialem Abstieg, zu gesellschaftlicher Isolation, zu familiären Konflikten und psychischen Fehlentwicklungen.

Dieser komplexen multifaktoriellen Entwicklung des chronischen Schmerzes hin zur Schmerzkrankheit kann der einzelne Arzt nur selten wirkungsvoll begegnen. In den meisten Fällen wird die interdisziplinäre Zusammenarbeit mehrerer Fachärzte erforderlich, um den Teufelskreis chronischer Schmerzprozesse zu unterbrechen. Dazu haben sich international verschiedene neue Organisationsformen herausgebildet:

- In der *therapieorientierten Schmerzambulanz* arbeiten auf eine Therapieform spezialisierte Ärzte, z. B. Akupunkturisten oder Physiotherapeuten.
- Bei einer *syndromorientierten Ambulanz* handelt es sich z. B. um eine Kopfschmerzsprechstunde einer Nervenklinik.
- In *interdisziplinären Schmerzambulanzen* arbeiten Fachärzte verschiedener Richtungen in einer Einrichtung zusammen unter Anwendung vielseitiger therapeutischer Möglichkeiten.
- Die *Schmerzklinik* ist ein Krankenhaus, das sich auf die interdisziplinäre stationäre Therapie von Schmerzpatienten ausgerichtet hat. Diese Kliniken können ohne enge Zusammenarbeit mit dem Hausarzt nicht auskommen. Häufig ist die Integration der Familie des Schmerzpatienten in das Behandlungskonzept unerläßlich.

Besonders bewährt hat sich die *interdisziplinäre Schmerzkonferenz* zur Vorstellung von Problempatienten. In diesem Gremium treffen sich regelmäßig Schmerztherapeuten in territorialer oder auch institutionaler Zuordnung, um in gemeinsamer Untersuchung und Beratung in Anwesenheit des Patienten nach den optimalen diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen zu suchen.

Die folgenden *Grundprinzipien der medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen* sind zu berücksichtigen:

- *Toleranzentwicklung*
  Im Verlaufe der Langzeitbehandlung mit Analgetika kommt es unausweichlich zur Toleranzentwicklung. Dieser kann wirksam begegnet werden durch:
  Dosiserhöhung,
  Medikamentenwechsel, Stufentherapie.
- *Multifaktorielle Entwicklung*:
  Chronische Krankheiten führen in ihrem Verlaufe oft zu Folge- oder Begleiterkran-

kungen. Dieser Entwicklung sollte Rechnung getragen werden durch geeignete Medikamentenkombinationen. Cave: Keine Kombinationspräparate!

- *Anstieg der Inzidenz unerwünschter Medikamentenwirkungen*:
  Dieser verlangt:
  engmaschige Überwachung des Patienten,
  Aufklärung des Patienten,
  Auswahl der günstigsten Nutzen-Risiko-Relation,
  besondere Aufmerksamkeit den Risikogruppen.

Den *Risikogruppen einer Langzeitbehandlung* mit Schmerzmitteln sind zuzuordnen:

- Säuglinge, Kleinkinder: Unzureichende Entgiftungsfähigkeit durch Unreife wichtiger Organsysteme,
- Schwangere: Gefahr der Störung der Organogenese besonders im ersten Trimenon; Gefahr der Geburtsstörung besonders im dritten Trimenon,
- Allergiker, Ulkuspatienten, Leber-, Nieren-, Stoffwechselkranke (besonders Merkmalträger eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangels),
- Patienten unter Chemotherapie: Engmaschige Kontrolle des hämatopoetischen Systems.

Darüber hinaus sind die vielfältigen Interaktionen der Analgetika zu berücksichtigen. Sie werden vor allem bei chronischem Gebrauch relevant.

Wenn diese Vorbedingungen bedacht werden, kann die medikamentöse Einstellung des Schmerzpatienten mit minimalem Risiko erfolgen. Dabei gelten andere Kautelen als bei der Akutschmerztherapie und zwar:

- Anwendung von langwirkenden Analgetika,
- Verordnung nach einem Zeitschema – *Schmerzprophylaxe*,
- Bevorzugung oraler Applikation,
- Dosis so hoch wie nötig ansetzen – *Schmerztitration*,
- Ausnutzung sinnvoller Analgetikakombinationen,
- Rechtzeitige Steigerung der Wirkstärke – *Stufenprogramm*.

Als Ergebnis einer weltweiten Studie zur Bekämpfung des Krebsschmerzes formulierte die WHO im Jahre 1986 ein umfassendes *Stufenprogramm zur medikamentösen Schmerztherapie*, welches alle Komponenten des Managements des Krebsschmerzes beinhaltet.

Neben der Kausaltherapie, die Strahlentherapie, Hormontherapie, Chemotherapie und Tumorchirurgie umfaßt, wird bereits im Initialstadium der Erkrankung die symptomatische Schmerztherapie empfohlen.

Dazu gehören die medikamentöse Schmerztherapie, therapeutische Lokal- oder Regionalanästhesien, Physiotherapie und Psychotherapie. Im fortgeschrittenen Stadium wird die Therapieempfehlung um die Dauerblockaden der Schmerzleitungsbahnen und den forcierten Einsatz der starken Opioide erweitert.

Der Stufenplan der medikamentösen Schmerztherapie umfaßt drei Stufen:

Stufe 1: *Nichtopioid-Analgetika* – eventuell in Kombination mit Zusatzmedikamenten (Tranquilizer, Antikonvulsiva, Antidepressiva),
Stufe 2: *Schwache Opioide* (Codein, Dihydrocodein, Tramadol, Nefopam, Tilidin) – eventuell in Kombination mit Nichtopioiden und Zusatzmedikamenten,
Stufe 3: *Starke Opioide* (gut geeignet: Morphin und Buprenorphin) in Kombination mit Medikamenten aus den ersten Stufen.

Dieses Stufenprogramm hat sich in der Therapie von malignombedingten Schmerzzuständen so gut bewährt, daß es in zunehmendem Maße auch zur Behandlung von nichtmalignom-bedingten chronischen Schmerzen eingesetzt wird, so z. B. in der medikamentösen Einstellung von schweren degenerativ bedingten Rückenschmerzen.

Auch in der Behandlung von chronischen Schmerzen im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion findet der Stufenplan der medikamentösen Schmerztherapie Anwendung.

Andere Verfahren der Therapie chronischer Schmerzen haben sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten zunehmend neben der klassischen medikamentösen Therapie von Schmerzen durchgesetzt. Sie mußten teilweise lange Zeit um die Anerkennung ihrer Wissenschaftlichkeit ringen. Jedoch hat die neuere Forschung nicht nur Erkenntnisse über Entstehung, Weiterleitung und Verarbeitung von Schmerzen gewonnen, sondern sie hat auch neben völlig neuen Behand-

lungsmethoden Wirkungsmechanismen von alten, bisher „unwissenschaftlichen“ Therapieformen erkannt.

Zu den *neueren Verfahren* sind alle Techniken zu rechnen, die es ermöglichen, die schmerzstillenden Substanzen in die unmittelbare Nähe ihrer Rezeptoren zu bringen. Zu den *alten Therapien* gehören diejenigen, die körpereigene schmerzstillende Regulationen auslösen oder unterstützen.

Dazu gehören die Akupunktur und die verschiedenen Formen der Elektrostimulation.

Blockadetherapie. Bereits in den Jahren nach dem zweiten Weltkrieg wurden in einigen westlichen Ländern und auch in Japan Regionalanästhesien zur Behandlung von chronischen Schmerzen vornehmlich nach Kriegsverletzungen eingesetzt.

Die hohe Effektivität einer regionalen therapeutischen Blockade resultiert aus drei Wirkungen:

1. sichere Analgesie oder Anästhesie durch den sensiblen Block,
2. maximale Muskelentspannung durch den motorischen Block,
3. optimale Durchblutung durch die Blockade des Sympathikus.

Organisatorisch bildeten sich im Laufe der Jahre regelrechte Blockadetherapieabteilungen heraus etwa im Sinne der therapieorientierten Schmerzambulanz, die meistens durch Anästhesiologen geführt werden. Eine solche Spezialisierung hat den Vorteil, daß für bestimmte Eingriffe geübtes Personal zur Verfügung steht. Zu den spezialisierten Anästhesietechniken gehören:

- Plexusanästhesien,
- rückenmarknahe Leitungsanästhesien,
- Sympathikusblockaden.

Diese Spezialisierung sollte unabhängig davon gelten, ob ein einzeitiger oder ein Dauerblock gesetzt werden soll. Die Implantation von Kathetersystemen, auch in Verbindung mit Medikamentenports oder -pumpen zur kontinuierlichen Infusion von Analgetika intrathekal, epidural oder auch intravenös, obliegt ebenfalls einem in der Schmerztherapie versierten Anästhesisten.

Kleinere periphere Blockaden können dagegen auch durch Ärzte anderer Fachrichtungen vorgenommen werden, wenn sie eine spezielle Ausbildung abgeschlossen haben. Letztere sollte unbedingt auch die Beherrschung der zu erwartenden Komplikationen einschließen.

Elektrostimulation. Die seit dem Altertum bekannte Nutzung von elektrischen Reizen zur Schmerzhemmung hat in den letzten zwanzig Jahren eine Perfektion erlangt, die es ermöglicht, über lange Zeiträume hinweg unter stationären wie ambulanten Bedingungen eine suffiziente Schmerzlinderung zu erzielen.

Alle derzeitigen Neurostimulationsverfahren bauen auf der Grundlage der neuronalen Modulation im Rückenmark und im Gehirn auf.

Die einfachste Art, die *transkutane elektrische Nervenstimulation* (TENS), erfolgt über Elektroden unterschiedlicher Form und Größe, die einen pulsierenden Strom auf die Haut übertragen.

Von praktischer Bedeutung sind dabei die Größen Impulsbreite, Frequenz und Stromstärke. Die individuell unterschiedliche optimale Größe dieser Parameter ermöglicht es, durch eine schmerzlose, nebenwirkungsarme Stimulation die Schmerzimpulse an verschiedenen neuronalen Verschaltungsorten zu hemmen.

Diese Methode kann auch vom Patienten zu Hause durchgeführt werden.

Hauptindikationen für TENS:

- degenerativ bedingte Schmerzen,
- postoperative oder posttraumatische Schmerzen,
- Stumpf- und Phantomschmerzen.

Neuralgische Schmerzen sprechen nur in manchen Fällen gut auf TENS an. Leider werden gelegentlich Anfälle geradezu durch TENS provoziert.

Andere Formen der elektrischen Schmerztherapie beruhen auf der direkten Reizung schmerzleitender oder -verarbeitender Strukturen. Dazu zählt die *Hinterstrangstimulation* (DCS – dorsal column stimulation) oder die Stimulation des zentralen Höhlengraus (DBS – deep brain stimulation). Diese jedoch verlangen einen ungleich höheren operativen und technischen Aufwand. So bleiben in der klinischen Routine derzeit die Formen der TENS bestimmend.

Akupunktur. Bei dem Verfahren wird mit einer Nadel ein physikalischer Reiz auf die Haut und tiefer gelegene Gewebestrukturen ausgeübt, der über nerval fortgeleitete Erregungen bestimmte Reaktionen im Organismus auslösen kann.

Rein empirisch wurden im Laufe von Jahrhunderten diese Reaktionen systematisiert und die offensichtlichen Beziehungen zu Organen und Organsystemen zu einer umfassenden Lehre ausgebaut. Den heutigen Kenntnissen der Anatomie und Physiologie des Menschen halten die traditionellen Lehren zwar nicht mehr stand, jedoch gibt es genügend Ansätze und experimentelle Stützen für einen wissenschaftlichen Erklärungsansatz der Akupunktur.

Für die Anwendung der Methode bieten sich hauptsächlich die funktionellen Störungen und deren unmittelbare Folgen an, womit dem Grundgedanken der Akupunktur entsprochen wird, eine gestörte Funktion durch Ausgleich von Energie wieder zu regulieren.

Die traditionellen chinesischen Vorstellungen von einer Krankheit beruhen also auf einem gestörten energetischen Gleichgewicht, welches sich als Über- oder Unterfunktion äußert und im gegebenen Fall Krankheitswert erlangt.

Unter diesen Aspekten ergeben sich folgende *Indikationen:*

- Erkrankungen des Bewegungsapparates,
- Erkrankungen der Atmungsorgane,
- kardiovaskuläre Erkrankungen,
- gastroenterologische Erkrankungen,
- psychische Störungen,
- neurologische Erkrankungen,
- gynäkologische Erkrankungen,
- urologische Beschwerden,
- dermatologische Erkrankungen,
- Störungen der Sinnesorgane.

Der Einsatz dieser billigen, komplikationsarmen und überraschend effektiven Methode in der Therapie chronischer Schmerzzustände, die ja allzuoft auf der Grundlage von funktionellen Störungen entstehen, bietet sich also an.

Für das Akupunkturverfahren sind verschiedene *Anwendungsformen* entwickelt worden:

- klassische Akupunktur mit speziellen Nadeln,
- Elektroakupunktur mit Anschluß von Elektroden an die Nadeln oder vermittels eigen konstruierter Geräte als Elektropunktur,
- Laserpunktur = Stimulation der Akupunkturpunkte mit einem Laser,
- Moxibustion = Abbrennen von Kräutern zur Erwärmung der Akupunkturnadel oder des Akupunkturpunktes direkt.

Der sachgerechte Gebrauch der genannten therapeutischen Möglichkeiten wie auch die frühzeitige Integration spezialisierter schmerztherapeutischer Einrichtungen in das für jeden Schmerzkranken individuell zu erstellende Therapiekonzept können bei vielen Menschen noch Hilfe und Schmerzlinderung bringen. Der Vorrang gebührt jedoch auch auf diesem Gebiet der Medizin der Prophylaxe. Aus der Kenntnis der Mechanismen der Chronifizierung von Schmerzprozessen muß jeder Arzt Möglichkeiten der Schmerzprophylaxe ableiten und in seine diagnostische und therapeutische Strategie integrieren.

2.3.3 Therapie mit Glucocorticosteroiden
H. Stobbe

Die therapeutische Anwendung von Glucocorticosteroiden hat in vielen Bereichen der Medizin große Bedeutung erlangt.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen:

- *Substitutionstherapie* (bei globaler Nebenniereninsuffizienz, sekundärer Nebenniereninsuffizienz als Folge eines ACTH-Mangels bei isolierter kortinotroper Hypophyseninsuffizienz bzw. bei Panhypopituitarismus, Zustand nach totaler Adrenalektomie oder Hypophysektomie)
- *Hemmtherapie* (zur Suppression der ACTH- und Androgenproduktion bei kongenitalem adrenogenitalen Syndrom)
- *pharmakodynamischer Therapie* (mit unphysiologisch hohen Glucocorticoiddosierungen).

Die *pharmakodynamische Therapie* von Glucocorticosteroiden ist grundsätzlich keine kurative sondern stets nur eine symptomatische Behandlung.

Die damit zu erzielenden Erfolge setzen bald nach Beginn der Therapie ein, klingen jedoch nach Absetzen ebenso rasch wieder ab. Der

Ablauf der verschiedensten Krankheiten kann durch Glucocorticosteroide durchaus entscheidend verändert werden. So werden insbesondere die mesenchymalen Reaktionen unterdrückt. Durch die Verabreichung von Glucocorticosteroiden können unter Umständen zu Defektheilungen führende und für einen letalen Ausgang verantwortlich zu machende Komplikationen vermieden oder zumindest Symptome unterdrückt werden. Dabei treten in der Regel keine neuen therapiebedingten unerwünschten Wirkungen auf, die schwerer wiegen als die primär krankheitsbedingten.

Im Vordergrund der *erwünschten Wirkungen* stehen die antiinflammatorischen Effekte und die Immunosuppression.

Bedeutsam ist ferner die *antitoxische und die antiproliferative Wirkung.* Dabei handelt es sich bei der entzündungshemmenden Wirkungskomponente um einen komplizierten, verschiedene Zell- und Enzymsysteme betreffenden Vorgang. Die Verminderung der Permeabilität von Zellmembranen erklärt die antiexsudative Wirkung. Der proliferationshemmende Effekt wird besonders durch die Hemmung des Fibroblastenwachstums erreicht. Bei Entzündungsprozessen wird die Migration und Phagozytosefähigkeit von Granulozyten und Monozyten durch Glucocorticosteroide beeinträchtigt, die Bildung und Reifung von Lymphozyten blockiert sowie die Lymphozytolyse reifer Zellen beschleunigt.

Die Glucocorticosteroide schützen die Zellen vor einer Destruktion durch Substanzen wie Anaphylaxin, Histamin, Serotonin, die bei einer Antigen-Antikörper-Reaktion freigesetzt werden. Die Antikörperproduktion wird nur dann gehemmt, wenn die Proteinsynthese infolge der katabolen Wirkung der Glucocorticosteroide besonders stark vermindert wird. So ist eine Beeinträchtigung der Immunantwort des Organismus unter einer solchen Behandlung teilweise bereits erklärbar, doch dürften noch nicht alle Einflüsse der Glucocorticosteroide auf das Immungeschehen bereits analysiert sein.

Es ist als entscheidender Fortschritt in der Inneren Medizin anzusehen, daß durch Glucocorticoide auch Krankheiten behandelt werden können, die vorher einer symptomatischen Therapie überhaupt nicht oder nur sehr schwer zugänglich waren. Dies gilt besonders für die Autoaggressionskrankheiten wie erworbene autoimmunhämolytische Anämie, autoimmunbedingte Thrombozytopenie, Lupus erythematodes u. a. Aber auch andere Krankheitsgruppen, für die eine symptomatische Behandlung bereits vorlag, sind durch Glucocorticosteroide wesentlich besser zu behandeln. So kann eine derartige hochdosierte Glucocorticoidgabe unter Umständen die einzig lebensrettende Maßnahme sein.

Die antiphlogistische Wirkung der Glucocorticoide geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko (Tendenz zu Hautinfektionen, Aktivierung inapparenter Infektionen, gestörte Wundheilung) einher, wie man es auch vom Morbus Cushing her kennt. Der durch eine Glucocorticosteroid-Langzeitbehandlung bewirkte Einfluß auf das Entzündungsgeschehen bzw. auf die Infektabwehr erfordert bestimmte Vorsichtsmaßnahmen wie die Eliminierung der schädigenden, meist mikrobiellen Noxe, um möglichst krankheitsdominierenden entzündlichen Geschehnissen vorzubeugen. *Der Schweregrad der unerwünschten Wirkung der Glucocorticosteroide wird bestimmt durch:*

- die Höhe der Dosis
- die Dauer der Therapie
- die individuelle Empfindlichkeit des Kranken
- die Interaktion mit anderen Pharmaka und Krankheiten
- die Adaptation der Therapie an die zirkadiane Rhythmik der Cortisol-releasing-factor-ACTH-Cortisol-Produktion
- die Applikationsart.

Als mögliche unerwünschte Wirkungen bzw. Folgen einer Glucocorticosteroidtherapie kommen in Frage:

- *Exogenes Cushing-Syndrom*
  Gewichtszunahme, Cushing-Habitus mit Stammfettsucht, Facies lunata, Striae rubrae, Hautatrophie, Akne, Hirsutismus, vaskuläre hämorrhagische Diathese, Osteoporose, arterielle Hypertonie, Natriumretention, Ödeme, negative Kalium- und Calciumbilanz, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Störungen der Sexualfunktion und Menstruation, Myopathie, Wachstumsstörungen bei Kindern, Leukozytose, Eosinopenie, Lymphozytopenie
- *Hemmung der ACTH-Sekretion*
  funktionelle Inaktivität der NNR, strukturelle Atrophie der NNR, mangelhafte Streßreaktion, nach Absetzen NNR-Insuffizienz
- *Sonstige unerwünschte Wirkungen*
  mangelhafte Infektresistenz, Exazerbation einer Tuberkulose, Blockierung von Immun-

vorgängen, Ulcus pepticum mit Perforation und Blutung, Störung der Wundheilung, Appetitsteigerung, Antriebssteigerung, Euphorie, Unruhe, Psychose, Hauterythem, Thromboseneigung, Glaukomprovokation, fetale Mißbildung

- *Probleme bei Absetzen der Therapie*
  Rezidiv des behandelten Symptoms bzw. der Krankheit, Glucocorticoidentzugssyndrom, Vaskulitis, Pannikulitis (subkutane Knötchen), Hirndruck, Erbrechen, Kopfschmerzen, Krämpfe, Paresen, Somnolenz („Pseudotumor cerebri").

Allgemein sind unerwünschte Wirkungen im Verlauf einer Glucocorticoidtherapie bei großer individueller Variabilität in erster Linie vom Produkt *tägliche Dosis* × *Zeitdauer der Behandlung* abhängig. In diesem Zusammenhang ist der *Begriff „Cushing-Schwellendosis"* von praktischer Bedeutung.

Sie entspricht derjenigen Dosis, die bei längerer Anwendung gerade kein klinisch erkennbares exogenes Cushing-Syndrom hervorruft.

Bestimmte unerwünschte Wirkungen wie Psychose, Ulcus pepticum, Glaukom werden auf eine bestehende individuelle Disposition zurückgeführt.

Ein Effekt jeder Langzeit- bzw. Dauertherapie von Glucocorticosteroiden ist die Entwicklung einer Nebenniereninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und der dadurch bedingten Hemmung der ACTH-Sekretion.

Die funktionelle Suppression bei Kurzzeit-Therapie ist von einer strukturellen Atrophie der Nebennierenrinde bei Langzeit-Therapie gefolgt.

Wird aus den verschiedensten Gründen eine Langzeit-Therapie abgebrochen oder (nach Unfall, Operation o. ä.) zu rasch beendet, so ist diese Komplikation in Erwägung zu ziehen. Ein derartiger akuter Cortisolmangel wirkt sich besonders unter Streßbedingungen durch Kreislaufversagen lebensgefährdend aus. Gerade weil der äußere Aspekt dieser Kranken eher dem einer Nebennierenüberfunktion entspricht, wird vom Arzt das Vorliegen einer möglichen Nebenniereninsuffizienz oft nicht in Betracht gezogen.

Eine Glucocorticoidtherapie kann beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren, bei denen unerwünschte Wirkungen gehäuft auftreten, kontraindiziert sein.

Deshalb ist bei Anamnese und Befunderhebung nach entsprechenden Symptomen, Syndromen oder Krankheiten zu fahnden (u. a. Tuberkulose, Cholezystitis, Stoffwechselstörungen wie Osteoporose, Diabetes mellitus, Adipositas, Glaukom, Hochdruck, Thromboseneigung und psychische Krankheiten).

Besonders bei einer nur kurzdauernden Behandlung sollte der mit Glucocorticosteroiden zu erzielende Effekt gegen mögliche Risiken durch unerwünschte Wirkungen abgewogen werden.

Unter bestimmten Bedingungen (u. a. schwerer infektiös-toxischer Schock, schwerer Status asthmaticus, Glottisödem, gewisse inhalative Vergiftungen mit Lungenödem) eine Behandlung mit sehr hohen Dosierungen von Glucocorticosteroiden in Form einer kurzfristigen Stoßtherapie (über maximal 2–3 d) zu empfehlen.

Die *Anwendungsformen* der Glucocorticosteroide sind unterschiedlich: Bei inneren Erkrankungen ist die orale Verabreichung das Standardverfahren. Eine *parenterale* (intravenöse, intramuskuläre, intrathekale) Applikation ist möglich. Eine lokale Therapie erlaubt das Heranbringen hoher Hormonkonzentrationen an den Krankheitsherd bei gleichzeitiger Reduktion der unerwünschten Wirkungen. Dies erfolgt bei der *intraartikulären* Injektion von Glucocorticosteroid-Kristallsuspensionen, deren Wirkungsdauer von der Größe der Kristalle bestimmt wird. Auch eine *rektale* Einlaufbehandlung in Form von Verweilklysmen ist (bei bestimmten Formen der Kolitis) möglich. Die *Inhalationstherapie* ist ein relativ risikoarme Behandlungsform bei Asthma bronchiale.

Behandlungen mit Glucocorticosteroiden über einige Wochen dienen entweder der Therapie von schweren Erkrankungen mit relativer Selbstheilungstendenz oder der Überwindung von akuten bzw. subakuten Schüben bei chronischen Grundleiden.

Eine Anfangsdosis von 75–100 mg/d wird bis zu einer merkbaren Besserung beibehalten. Danach wird die Dosis stufenweise bis zu einer „Erhal-

tungsdosis“ reduziert, die die Krankheitserscheinungen gerade noch ausreichend unterdrückt. Soll die Therapie beendet werden, schleicht man sich in kleinen Dosisschritten aus.

Als *Langzeittherapie* ist eine über mehr als 12 Wochen fortgeführte Behandlung zu bezeichnen. Eine Verabfolgung auf Lebenszeit entspricht einer *Dauertherapie.*

Für beide Formen sind – wegen der zu erwartenden hohen Rate an unerwünschten Wirkungen – möglichst niedrige Tagesdosen zweckmäßig. Eine Dauerdosis über 15 mg/d Prednisolon ist in diesem Rahmen im allgemeinen nur bei vitaler Indikation gerechtfertigt. Diese Kranken bedürfen besonders sorgfältiger, in kürzeren Abschnitten vorzunehmender Kontrolluntersuchungen. Um unerwünschte Wirkungen bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticosteroiden möglichst gering zu halten, sollte folgendes beachtet werden:

- Therapie entsprechend dem zirkadianen Rhythmus: gesamte Tagesdosis auf einmal am Morgen
- alternierende Therapie: doppelte Tagesdosis jeden 2.d morgens
- intermittierende Therapie: 3–4 d in Einzeldosen über den Tag verteilt, 3–4 d keine Behandlung.

Für die *Substitution* sind die natürlichen Glucocorticosteroide Cortisol (=Hydrocortison) und Cortison die Mittel der Wahl.

Chronische primäre und sekundäre NNR-Insuffizienz erfordern Dosierungen von 20–30 mg Cortisol/d bzw. 25–37,5 mg Cortisonacetat/d. Entsprechend der physiologischen Inkretion bei zirkadianem Rhythmus ist morgens die Hälfte, mittags ein Drittel und abends ein Sechstel zu geben. Bei NNR-Insuffizienz ist zusätzlich ein Mineralocorticoid zu verabreichen. Bei einer Substitution mit adäquaten Dosierungen sind unerwünschte Wirkungen nicht zu erwarten.

Für die *pharmakodynamische Therapie* werden die Standardpräparate Prednison und Prednisolon bevorzugt.

Die pharmakologischen Wirkungen der verschiedenen Derivate weisen gewisse qualitative Abweichungen hinsichtlich der Provokation von unerwünschten Wirkungen auf. Neben diesen Differenzen erfordern die quantitativen Aspekte besondere Aufmerksamkeit, da die Wirkungsäquivalenzen (in Form von Quotienten bezogen auf Prednisolon) zu beachten sind (Tab. 2.2).

Tabelle 2.2 Cushing-Schwellendosis, Äquivalentdosis und Halbwertzeit von Glucocorticoiden

Glucorticoid	Cushing-Schwellen-dosis (mg)	Äquivalent-dosis (mg)	Halbwertszeit (min)
Cortisol	40	40	100
Prednison/ Prednisolon	10	10	200
Methyl-Prednisolon	8	8	188
Triamcinolon	8	8	300
Dexamethason	2	2	200
Paramethason	4	4	
Fluocortolon	15	10	

Prednison leitet sich vom Cortison, Prednisolon vom Cortisol ab. Die Änderung im Steroidmolekül hat zu einer weitgehenden Eliminierung der Mineralocorticoidwirkung geführt. Natriumretention und Kaliumverlust treten nur noch bei sehr hohen Dosierungen auf. Bei Methyl-Prednisolon (und Methylen-Prednison) entspricht die antiphlogistische Wirkung etwa der des Prednisolons. Triamcinolon zeichnet sich durch eine 9α-Fluorierung sowie eine 16α-Hydroxylierung aus. Dadurch wird die Entzündungshemmung weiter verstärkt, die unerwünschten Wirkungen nehmen jedoch zu, so daß es sich nicht zur Langzeit- bzw. Dauerbehandlung eignet. Dexamethason und Betamethason sind stereoisomere Verbindungen mit 9α-Fluorierungen und Methylgruppen in C 16. Die entzündungshemmende Wirkung ist hier stark ausgeprägt und die mineralotropen Eigenschaften sind weitgehend aufgehoben, jedoch kommt es ebenfalls für eine Langzeitbehandlung nicht in Betracht. Beim Fluorcortolon liegt auch eine fluorierte Verbindung vor, die sich vom Mineralocorticoid Corticosteron ableitet, wobei die antiphlogistischen Effekte dem Prednisolon entsprechen.

2.3.4 Infusionstherapie

R. Ihle

Die Verabreichung größerer Flüssigkeitsvolumina als intravenöse Tropfinfusion wird im klinischen Sprachgebrauch als Infusionstherapie bezeichnet.

Die Gabe größerer Flüssigkeitsvolumina erfolgt vorrangig

- bei Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts
- aus hämodynamischer Indikation (Schockbehandlung)
- zur parenteralen Ernährung
- zur Langzeitapplikation bestimmter Pharmaka (meist im Rahmen von Intensivbehandlungen).

Während einfache Störungen im Wasserhaushalt klinisch meist leicht zu diagnostizieren sind (Exsikkose, Ödemneigung), lassen sich die häufigeren kombinierten Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts nur unter Hinzuziehung von Laborbefunden sicher einordnen. Viele lebensbedrohliche Zustände können unter gezieltem Einsatz der Infusionsbehandlung im Rahmen des Therapieplanes erfolgreich behoben werden.

Die Anwendung der Infusionstherapie setzt die Kenntnis physiologischer Verhältnisse im Wasser- und Elektrolythaushalt voraus.

An Hand dieser physiologischen Daten hat eine *Berechnung* der erforderlichen Wasser- und Elektrolytmengen zur Korrektur stärkerer Normabweichungen für den einzelnen Patienten zu erfolgen.

Besondere Beachtung ist dabei den *Bilanzproblemen* zu schenken (Wasser- und Elektrolytverluste, Nierenfunktion usw.).

Bei normaler Nierenfunktion können täglich 1000–2000 ml „physiologischer" Elektrolytlösungen wie sie zur Langzeitapplikation bestimmter Pharmaka (Antibiotika, Zytostatika) verwendet werden, ohne engmaschige Laborkontrollen der Serumelektrolyte, der Osmolarität, des Säure-Basen-Status usw. infundiert werden.

Für die intravenöse Infusion stehen zahlreiche Lösungen zur Verfügung, die in Glasflaschen bzw. Kunststoffbehältern aufbewahrt werden.

Ebenso wie die Lösungen müssen alle zur Infusion verwendeten Materialien (Infusionsbesteck) steril und pyrogenfrei sein. Die in den Infusionsbestecken vorhandene Tropfkammer ermöglicht eine Kontrolle der Infusions-(Tropf-)Geschwindigkeit, die durch Schraubklemmen oder andere Drosselungsvorrichtungen korrigiert werden kann. Für bestimmte Indikationen haben sich Dosierpumpen bzw. Dosierautomaten bewährt.

Der Flüssigkeitsspiegel in der Tropfkammer sollte 2–3 mm über dem eingebauten Filter stehen, um Luftembolien zu vermeiden. Fehlt ein Filter in der Tropfkammer, so sollte der Flüssigkeitsspiegel etwa auf die Mitte der Kammer eingestellt werden.

Zur Bedeutung von Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts bei den verschiedenen Erkrankungen finden sich weitere Ausführungen im Kap. 14.

2.3.5 Transfusionstherapie
R. Ihle

Die Therapie mit Blut- und Blutbestandteilkonserven dient dazu, fehlendes Blut bzw. fehlende Blutkomponenten zu ersetzen.

Unerwünschte Wirkungen und hoher finanzieller und organisatorischer Aufwand fordern dringend eine wissenschaftlich begründete Indikationsstellung für die Übertragung von Blutkonserven. Voraussetzung für die erfolgreiche Verwendung von Blut- und Blutbestandteilkonserven waren die fundamentalen Entdeckungen über das Vorhandensein erythrozytärer Gruppenmerkmale, der sog. Blutgruppen, und einer Reihe blutgruppenspezifischer Antikörper im Serum.

Während der *Stellenwert der Eigenblutspende* (autologe Bluttransfusion) von den operativen Fachbereichen hoch eingeschätzt wird, sind die Anwendungsmöglichkeiten bei inneren Erkrankungen recht begrenzt. Die Indikation betrifft überwiegend terminlich geplante operative Eingriffe, bei denen ein stärkerer Blutverlust zu erwarten ist.

Voraussetzung der Entnahme einer Eigenblutspende sind Ausgangswerte für Hämoglobin über 7,4 µmol/l bzw. für Hämatokrit über 34.

Die Eigenblutspende ist besonders bei Vorliegen einer seltenen Blutgruppe, irregulärer Antikörper bzw. Unverträglichkeit gegenüber Plasmaproteinen zu empfehlen. Sie verhindert eine Alloimmunisierung (Human Leucocyte Antigen, HLA) sowie Transfusionszwischenfälle bzw. die Wiederholung (eventuell früherer ungeklärter) Transfusionsreaktionen.

2.3.5.1 Blutgruppen

Unter Blutgruppen verstehen wir alle erblichen Merkmale des Blutes.

Nach der Lokalisation dieser Merkmale bzw. ihren Eigenschaften und Nachweismöglichkeiten lassen sich verschiedene Einteilungsprinzipien unterscheiden:

zelluläre Merkmale

- erythrozytäre, durch Antigen-Antikörper-Reaktion nachweisbare Merkmale
- erythrozytäre Enzymmerkmale
- leuko- und thrombozytäre Merkmale,

Serum-Merkmale

Bei diesen Merkmalen handelt es sich um chemisch mehr oder weniger gut definierte Molekülgruppen (z. B. Rezeptoren auf der Erythrozytenmembran), die in spezifischer Weise mit korrespondierenden Antikörpern reagieren. Die Strukturaufklärung der Blutgruppenmerkmale ist Gegenstand weltweiter Grundlagenforschung. Es handelt sich dabei vorrangig um Glycolipoide, Mucoide, Glycoproteine und Polysaccharide. Die determinanten Gruppen, die für die Antikörperbindung verantwortlich sind, konnten weitgehend aufgeklärt werden (z. B. N-Acetyl-D-galactosamin, D-Galactose, L-Fucose, N-Acetylneuraminsäure usw.).

Das AB0-Blutgruppensystem wurde 1900 von Karl Landsteiner entdeckt und in den folgenden Jahren weiter präzisiert. Man kann folgende vier Gruppen mit entsprechender Häufigkeit in unserer Bevölkerung unterscheiden:

Blutgruppe	*Relative Häufigkeit*	*Sonderformen, Varianten*	*Relative Häufigkeit*
A	44 %	A_1	etwa 80 % von A
B	13 %	A_2	etwa 20 % von A
AB	3 %		
0	40 %		

Die Erythrozyten der A-Untergruppen unterscheiden sich vor allem in ihrem Gehalt an A- und an H-Substanz. Entsprechend dem Vererbungstyp hat man auch von „starkem“ und „schwachem“ A gesprochen. Die Bildung von Antikörpern gegen H-Substanz, die sich ebenfalls auf den 0-Erythrozyten findet, ist ebenso selten wie das Auftreten von Anti-A_1, so daß in der Transfusionspraxis die Untergruppen von A nicht berücksichtigt werden müssen.

Der Nachweis der A- und B-Blutgruppensubstanzen an den Erythrozytenoberflächen erfolgt mittels Agglutinationsmethoden.

Erythrozyten der Blutgruppe 0 haben keine agglutinable Substanz A oder B an ihrer Oberfläche. Agglutinierende Antikörper gegen Blutgruppen (Isoagglutinine) finden sich physiologisch im Serum gesunder Normalpersonen nach folgendem Muster:

Blutgruppe	*Isoagglutinin im Serum*
A	Anti-B (β)
B	Anti-A (α)
AB	–
0	Anti-A (α) und Anti-B (β)

Unabhängig von der agglutinierenden Eigenschaft der Isoagglutinine, die zum Blutgruppennachweis dient, kommt es durch Einwirkung dieser Antikörper in vivo zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Lyse von Erythrozyten.

Diese Lysinaktivität gilt es zu beachten, wenn Blut der Blutgruppe 0 in Notfällen für Empfänger der Blutgruppen A, B oder AB bereitgestellt werden muß.

1940 entdeckte Landsteiner, diesmal gemeinsam mit Wiener, als zweites für Bluttransfusionen sehr bedeutsames Merkmalsystem den Rhesus-Faktor (Rh). Experimentell wurden Kaninchen und Meerschweinchen mit Erythrozyten des Affen Macacus rhesus immunisiert. Der dabei erhaltene Antikörper reagierte ebenso wie mit dem Affenerythrozyten mit etwa 85 % menschlicher Blutproben (Rh-positiv), während 15 % der Probanden eine negative Reaktion aufwiesen (Rh-negativ).

Später stellte sich heraus, daß dieses neue Merkmalssystem eine komplizierte Struktur aufweist. Bis heute sind verschiedene Terminologien in Gebrauch, die zum Teil aus unterschiedlichen Hypothesen zur Vererbung dieser Merkmale resultieren. Für die Transfusionsserologie sind eine Reihe von Begriffen von größerer Bedeutung:

Antigen	*Antikörper*	*Sonderformen, Varianten*
C	Anti-C	D^u = schwache D-Eigenschaft
D = Rh	Anti-D	Cw = besonderes Allel des C-Gens

Antigen	*Antikörper*	*Sonderformen, Varianten*
E	Anti-E	Rh_{Null} = Fehlen sämtlicher Rh-Antigene.
c	Anti-c	
d (?)	Anti-d (?)	
e	Anti-e	

Träger von D^u sind als Empfänger wie Rh-negativ (d), als Spender wie Rh-positiv (D) zu behan-

deln. Unter Berücksichtigung der Allele auf den homologen Chromosomen des diploiden Chromosomensatzes ergeben sich die verschiedensten Genotypen, z. B. CDe/CDe, cDe/cDe, cde/cde usw. Es ist verständlich, daß hierdurch mannigfache Immunisierungsmöglichkeiten gegeben sind, die insbesondere bei polytransfundierten Patienten eine Rolle spielen.

Die Bedeutung des Rh-Systems für die Entstehung der Neugeborenen-Erythroblastose (Morbus haemolyticus neonatorum) wird in den Lehrbüchern der Kinderheilkunde dargestellt.

Neben dem AB0- und dem Rh-System sind zahlreiche andere Blutgruppensysteme bekannt. Da aber nur äußerst selten Transfusionsstörungen durch Unverträglichkeiten in diesen Systemen auftreten, ist eine routinemäßige Bestimmung dieser Antigene nicht notwendig. Mit einer sorgfältig durchgeführten Kreuzprobe kann das Auftreten von erythrozytären Unverträglichkeiten weitgehend ausgeschlossen werden.

Zur Blutgruppenbestimmung dienen Testseren und Testerythrozyten, die nach einem bestimmten Schema mit den Erythrozyten und dem Serum des Probanden zusammengebracht werden (Abb. 2.1).

Man arbeitet in der Regel mit dem agglutinierenden Ansatz, d. h. Erythrozyten werden als Suspension in 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgeschwemmt verwendet. Agglutinierende (komplette) Antikörper reagieren mit Erythrozyten im Kochsalzmilieu.

Der Umfang der Untersuchungen zur Bestimmung der Rh-Eigenschaften richtet sich nach den klinischen Erfordernissen. In der Regel wird man sich mit dem Nachweis bzw. fehlenden Nachweis des D-Merkmals begnügen. Für diese Untersuchung sollten Testseren verschiedener Hersteller verwendet werden. Für den Nachweis der Rh-Antigene wird meist im konglutinierenden Milieu (Zusatz von AB-Mischseren, Rinderalbumin, Gelatine usw.) gearbeitet, da die Rh-Antikörper häufig nur unter Zusatz kolloidaler Substanzen reagieren (inkomplette Antikörper). Seit einigen Jahren sind Computer-bestückte Laborautomaten zur Blutgruppenanalytik im Einsatz. Auch die Anwendung monoklonaler Antiseren hat zu einer wesentlichen Optimierung der Diagnostik geführt.

2.3.5.2 Kreuzprobe

Die Kreuzprobe prüft die Verträglichkeit zwischen Spender- und Empfängerblut. Dabei werden Erythrozyten des Spenders mit Empfängerseren (Major-Test) und Serum des Spenders mit Empfängererythrozyten (Minor-Test) zusammengebracht.

Vom Empfänger wird aus Nativblut, das nicht älter als 24–48 h sein darf, eine 5%ige Erythrozytensuspension in NaCl-Lösung sowie mit Supplement-RL (Konglutininmilieu) hergestellt.

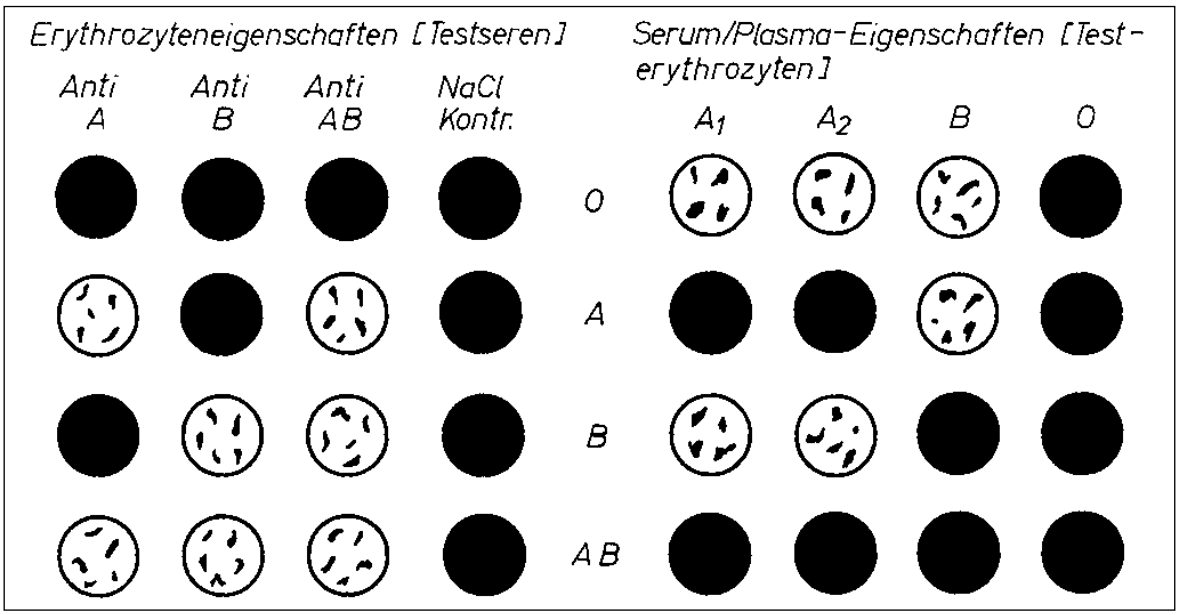


Abb. 2.1 Blutgruppenbestimmung im AB0-System (Schema)

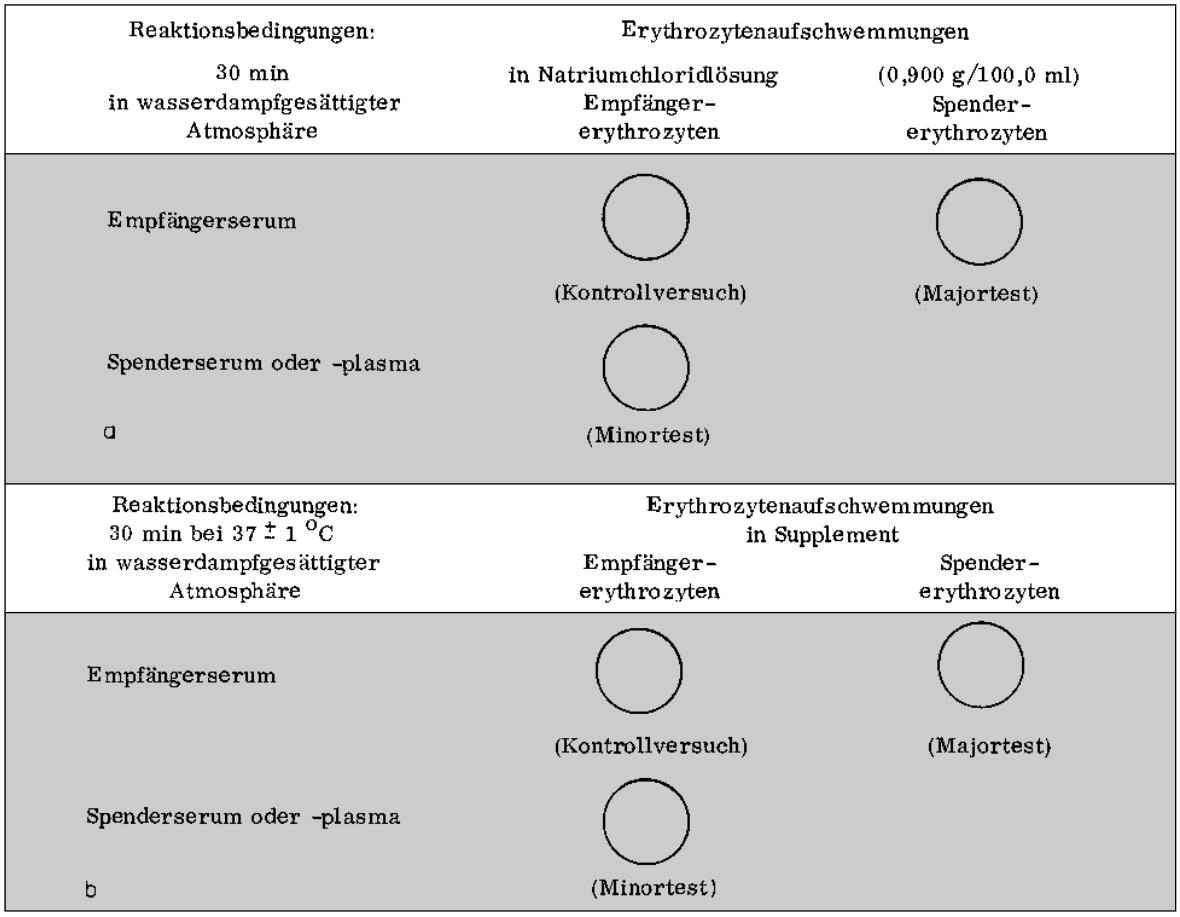


Abb. 2.2 Durchführung der Kreuzprobe

a) Ansatz im NaCl-Milieu
b) Ansatz im Supplementmilieu

Auf zwei Testplatten wird die Probe durchgeführt (Abb. 2.2 a und b). Auf der ersten Testplatte wird ein Tropfen Empfängerserum mit einem Tropfen Empfänger-Erythrozyten-Suspension in NaCl-Lösung gemischt (dient als Kontrolle, z. B. im Falle einer Autoagglutination). Daneben wird ein Tropfen Empfängerserum mit einem Tropfen Spender-Erythrozyten-Suspension in NaCl-Lösung zusammengegeben (Major-Test). Darunter ist ein Tropfen Spenderserum und ein Tropfen Empfänger-Erythrozyten-Suspension in NaCl-Lösung zusammenzugeben (Minor-Test). Man bringt die Testplatte in eine wasserdampfgesättigte Atmosphäre (feuchte Kammer) bei 18–25 °C und liest nach 30 min das Ergebnis ab: Es darf bei guter Verträglichkeit weder eine Agglutination noch eine Hämolyse nachweisbar sein (Kreuzprobe negativ).

Auf einer zweiten Testplatte wird ein entsprechender Ansatz unter Hinzufügung von Supplement (Konglutininmilieu) zur Erythrozytensuspension hergestellt. Die Inkubation erfolgt 30 min bei 37 °C in wasserdampfgesättigter Atmosphäre. Danach erfolgt die Ablesung wie bei der ersten Testplatte.

Die Kreuzprobe erfaßt im Kochsalzmilieu zahlreiche agglutinierende Antikörper (z. B. Anti-A, Anti-B), im Supplementtest werden inkomplette Antikörper angezeigt (z. B. Anti-D, Anti-C, Anti-E). Daneben gibt es jedoch eine Reihe von vorrangig inkompletten Antikörpern die erst durch zusätzliche Techniken nachgewiesen werden können.

Besondere Bedeutung hat die Kreuzprobe, die mit dem indirekten Coombs-Test ergänzt wird, bei mehrfach transfundierten Patienten.

Sie sollte in dieser Form immer zur Erfassung sog. irregulärer Erythrozytenantikörper durchgeführt werden. In bestimmten Fällen ist eine Befunderweiterung durch Fermenttests (Papain, Trypsin, Bromelin) notwendig, bei denen es

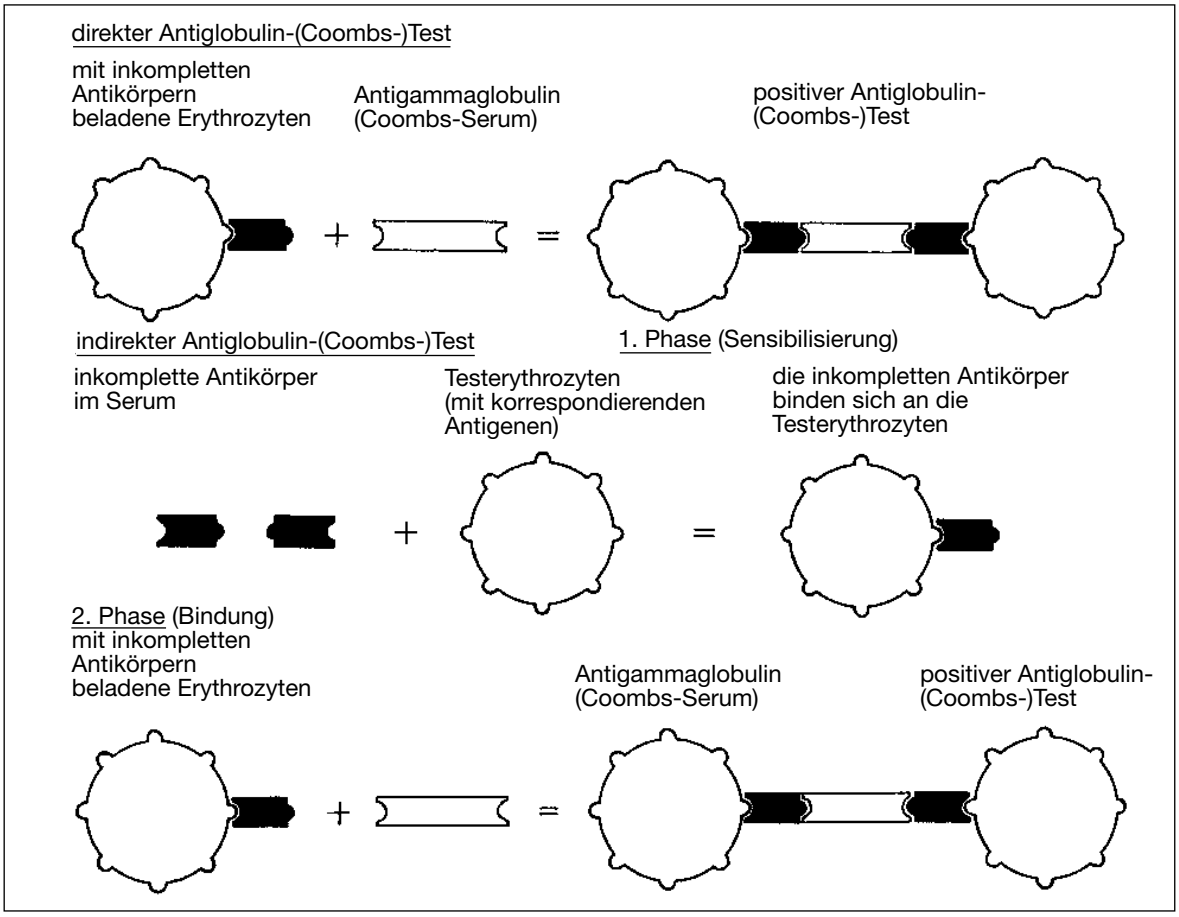


Abb. 2.3 Direkter und indirekter Antiglobulintest

durch enzymatische Eigenwirkung auf die Erythrozytenmenbran zur Freilegung von Rezeptoren (Antigenen) kommt.

Das Prinzip der *Coombs-Tests* geht aus der Abbildung 2.3 hervor. Eine Reihe inkompletter Antikörper binden sich zwar spezifisch an antigene Rezeptoren der Erythrozytenmembran, führen aber nicht zur Agglutination. Durch Zugabe eines Anti-Human-Immunglobulin-Serums (Coombs-Serum) kann die Antikörperbeladung der Erythrozyten durch eine Agglutinationsreaktion sichtbar gemacht werden.

Sind die Erythrozyten bereits mit Antikörpern beladen, so erfolgt nach Zugabe von Coombs-Serum eine Agglutinationsreaktion (= direkter Coombs-Test).

Sollen zirkulierende inkomplette Antikörper nachgewiesen werden, so muß erst eine Testerythrozytensuspension (z. B. Spendererythrozyten) angeboten werden, an die sich die Antikörper binden können.

Danach erfolgt durch Zugabe von Coombs-Serum die Sichtbarmachung der Antigen-Antikörper-Reaktion mittels Agglutination (= indirekter Coombs-Test).
Für vortransfusionsserologische Untersuchungen ist demnach der negative Ausfall der Kreuzprobe, erweitert durch den negativen indirekten Coombs-Test, von entscheidender Bedeutung.

2.3.5.3 Bed-side-Test

Zur Vermeidung von Verwechselungen bei der Kreuzblutentnahme bzw. auf den verschiedenen Transportwegen wird am Krankenbett (bed side) noch eine zusätzliche Kontrolle eingeschoben.

Hierbei sollen vor allem gefährliche hämolytische Transfusionsreaktionen durch Unverträglichkeiten im AB0-System ausgeschlossen werden. Der Bed-side-Test wird nach folgendem Schema durchgeführt:

Testserum	Je ein Tropfen Blut	
	aus der Konserve	vom Empfänger
Anti-A	0	0
Anti-B	0	0

Es können Objektträger mit Hohlschliff oder besondere Testkarten (gute Dokumentationsmöglichkeit!) verwendet werden. Nach Mischen des Blutes mit dem Antiserum kann das Ergebnis in 3–5 min abgelesen werden. Bei Übereinstimmung der AB0-Gruppen zwischen Spender und Empfänger zeigen die obere und die untere Reihe in unserem Schema das gleiche Agglutinationsbild. Auf die Haltbarkeit der Testseren ist unbedingt zu achten. Der Bed-side-Test ersetzt natürlich keinesfalls die vorschriftsmäßig durchzuführende vollständige Kreuzprobe.

2.3.5.4 Biologische Probe nach Oehlecker

Bei übereinstimmenden Blutgruppen und negativer Kreuzprobe wird eine zusätzliche Absicherung vor Transfusionszwischenfällen durch die biologische Vorprobe nach Oehlecker erreicht.

Bei dieser Probetransfusion läßt man 10–20 ml Konservenblut rasch intravenös dem Empfänger einlaufen, danach drosselt man die Transfusionsgeschwindigkeit stark (langsam weitertropfen). Treten nach 5 min keine Transfusionsreaktionen bei dem Empfänger auf, kann die erforderliche Tropfenzahl pro min eingestellt werden.

2.3.5.5 Durchführung der Bluttransfusion

In der Regel werden Blut- und Blutbestandteilkonserven vom Depot angefordert. Die Durchführung der Kreuzprobe obliegt erfahrenen medizinisch-technischen Mitarbeitern, die von Ärzten überwacht werden. Bei der Entnahme von Blutproben zur Bestimmung der Blutgruppe und für die Kreuzprobe ist auf eine sorgfältige Beschriftung der Röhrchen zu achten, um Verwechselungen unbedingt zu vermeiden.

Vor Anlegen einer Transfusion, die eine ärztliche Handlung ist, hat sich der transfundierende Arzt vom negativen Ausfall der Kreuzprobe, der Übereinstimmung von Konservennummer und Blutgruppe auf der Konservenflasche (bzw. -beutel) und den Begleitscheinen zu überzeugen.

Er führt dann direkt am Bett des Patienten den Bed-side-Test durch.

Zur Transfusion kommt fast ausschließlich der intravenöse Zugangsweg in Betracht. Hierfür stehen sterile Transfusionsbestecke aus Plastik zur Verfügung.

Innerhalb des Transfusionssystems befindet sich eine Tropfkammer mit einem Filter, der eventuell in der Konserve vorhandene Koagula bzw. größere Aggregate zurückhält. Der Flüssigkeitsspiegel in der Tropfkammer soll 3 mm über dem Filter stehen, um Luftembolien sicher zu vermeiden.

Für die Venenpunktion müssen relativ große Kanülen gewählt werden, um die notwendige Fließgeschwindigkeit zu erreichen. Die Fließeigenschaften verschiedener Blutbestandteilkonserven können jedoch sehr unterschiedlich sein.

Die Durchführung von Bluttransfusionen setzt die Kenntnis der bestehenden Rechtsvorschriften einschließlich der „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion“ voraus.

2.3.5.6 Indikationen zur Bluttransfusion

Die Therapie mit Blut- und Blutbestandteilkonserven dient dazu, fehlendes Blut bzw. fehlende Blutkomponenten zu substituieren.

Der Begriff der Substitution weist eine klare Indikationsstellung aus, womit fragwürdige Anwendungen von Blutkonserven (allgemeine Roborierung, Umstimmungstherapie, prophylaktisch vor operativen Eingriffen usw.) von vornherein ausgeschlossen werden.

Kontraindikationen können nur individuell unter Beachtung der vitalen Indikation festgelegt werden.

Hierfür kommen in Betracht: schwere kardiale Dekompensation, akute Linksherzinsuffizienz, Lungenödem, schwere Hypertonie, thromboembolische Erkrankungen, Hirnödem, ausgedehnte Pneumonien, Peritonitis, Ileus. Während in früheren Jahren vorrangig Vollblutkonserven (400 ml Blut + 100 ml Stabilisatorlösung) undifferenziert eingesetzt wurden, bemüht man sich heute um eine *gezielte Hämotherapie.*

Vollblut findet vor allem bei mittlerem akuten Blutverlust (über 1 l) mit Volumenmangelschock Anwendung.

Bei höheren akuten Blutverlusten (Massivtransfusionen) muß häufig Frischblut verwendet wer-

den, das nicht älter ist als 24–48 h, um Störungen im Hämostasepotential zu vermeiden. Bei Verwendung älterer Konserven kann es zu transfusionsbedingten Thrombozytopenien kommen.

Für die *Erythrozytensubstitution* stehen Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung, die durch Entfernen von Plasma aus Vollblutkonserven gewonnen werden. Ist die Entfernung der restlichen Plasmaanteile sowie von Leukozyten und Thrombozyten notwendig, so wird die Erythrozytensuspension 1- bis 3mal mit geeigneten Elektrolytlösungen aufgeschwemmt, erneut zentrifugiert und der Überstand entfernt (gewaschenes Erythrozytenkonzentrat).

Erythrozytenkonzentrate finden in Kombination mit frisch gefrorenem Plasma und anderen Infusionslösungen zunehmend Anwendung bei größeren Blutverlusten (z. B. bei Operationen).

Bei aplastischen Anämien steht die Volumenregulation nicht im Vordergrund, hier geht es ausschließlich um die Sauerstofftransportfunktion. Wegen der durch eine chronische Anämie verursachten Schäden an inneren Organen (z. B. Herzmuskel) und der mit einer Anämie einhergehenden Leistungsinsuffizienz erscheint es sinnvoll, Richtwerte für die Erythrozytensubstitution zu geben.

Der „kritische“ Hämoglobinwert, bei dessen Unterschreitung eine Transfusion notwendig wird, liegt meist bei 60–80 g Hb/l, jedoch gibt es durchaus individuelle Schwankungen.

Bei Patienten mit korpuskulär bedingten hämolytischen Anämien (Enzymdefekte, Hämoglobinopathien) sind zusätzliche Aspekte zu berücksichtigen (z. B. verbesserte Sauerstoffausnutzung im Gewebe bei Pyruvatkinasemangel, hohe Thromboemboliegefahr bei Sichelzellhämoglobin). Die Wundheilung wird durch den Hämoglobinwert nicht beeinflußt.

Das relative Zellpackungsvolumen (Hämatokrit) stellt einen wichtigen Regelparameter für die Abgabe eigener Erythrozyten aus dem Knochenmark dar. Man wird daher insbesondere bei aplastischen Syndromen nicht bestrebt sein, durch Transfusionen normale Hämoglobinkonzentrationen zu erreichen.

Die *Substitution von Leukozyten* hat sich aus einer Reihe von Gründen nicht als Routinemethode durchgesetzt. Einerseits bestehen technische Probleme bei der Gewinnung ausreichender Leukozyten-(Granulozyten-)Mengen. Daneben gibt es komplizierte Probleme der immunologischen Verträglichkeit (z. B. HLA-System) sowie ein hohes Risiko der Infektionsübertragung bei immunsupprimierten Patienten wie z. B. die Cytomegalievirusinfektion.

Bei insgesamt zurückhaltender Indikationsstellung kann bei folgender Situation eine Granulozytensubstitution sinnvoll sein: therapieresistente Sepsis (bakteriell, mykotisch) bei ausgeprägter Agranulozytose mit Werten unter $0{,}5 \times 10^9$/l.

Eine vorhergehende antibiotische bzw. fungistatische Therapie sollte mindestens 48 bis 72 h durchgeführt worden sein. Die Agranulozytose ist durch verminderte Bildung von Granulozyten und nicht etwa durch erhöhten Umsatz wie bei Immunzytopenien bedingt. Die Aussicht auf Remission der Agranulozytose sollte als weitere Voraussetzung der Granulozytensubstitution vorhanden sein, d. h. Zustände bzw. Krankheiten mit eindeutig infauster Prognose sind von dieser Therapieform auszuschließen.

Für die *Thrombozytensubstitution* stehen folgende Präparate zur Verfügung: Frischblutkonserven, thrombozytenreiches Frischplasma, Buffy coat (leukozyten- und thrombozytenreiche „Speckhaut“, die sich bei Zentrifugation an der Erythrozyten-Plasmagrenze ablagert) und Thrombozytenkonzentrate. Die Konzentration an Thrombozyten in den einzelnen Präparaten nimmt in der Reihenfolge der Aufzählung zu, die Transfusionsvolumina verringern sich entsprechend.

Eine Unterscheidung in therapeutische und prophylaktische Thrombozytensubstitution ist ebenso problematisch wie die Festlegung auf bestimmte Grenzwerte, bei deren Unterschreitung unbedingt zu substituieren ist. Hierbei sind vor allem die Dynamik eines eventuell auftretenden Thrombozytenabfalls sowie die gesamte Krankheitssituation des Patienten zu berücksichtigen.

Ein erhöhter Thrombozytenverbrauch (bei Immunthrombozytopenie, Verbrauchskoagulopathie) ist in der Regel als Kontraindikation für einen primären Thrombozytenersatz anzusehen. Bei längerfristigen Thrombozytensubstitutionen treten ebenfalls komplizierte immunologische Verträglichkeitsprobleme auf.

Die Anwendung von *Plasmafraktionen* (Albumin, Gammaglobulin, gerinnungsaktive Fraktionen) erfolgt bei sehr speziellen Indikationsstellungen und wird in den Spezialkapiteln abgehandelt.

2.3.5.7 Transfusionsstörungen und Transfusionsreaktionen

Als Transfusionsstörungen werden alle unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie mit Blut- und Blutbestandteilkonserven bezeichnet. Transfusionsreaktionen sind unerwünschte Nebenwirkungen, die während oder bis zu 24 h nach Transfusionsbeginn auftreten (vorgeschriebene Beobachtungsfrist des Patienten!).

Transfusionsstörungen und -reaktionen sind am günstigsten nach ätiologischen Gesichtspunkten einzuteilen:

1. hämolytische Transfusionsreaktionen
2. Transfusionsreaktionen infolge Alloimmunisierung gegenüber Leukozyten-, Thrombozyten- bzw. Histokompatibilitätsantigenen
3. allergische Transfusionsreaktionen („Eiweißunverträglichkeit“)
4. bakterielle Kontamination
5. Verunreinigung durch Pyrogene
6. Volumenüberlastung („Übertransfusion“)
7. Luftembolie
8. Zitratintoxikation
9. Kaliumintoxikation
10. Azidose
11. Infektionen (u. a. Hepatitis, AIDS, Lues, Malaria)
12. Eisenüberladung.

Während es sich bei den unter 1.–10. aufgeführten unerwünschten Wirkungen vorrangig um zeitlich rasch einsetzenden Reaktionen handelt, sind die unter 11. und 12. genannten ausgesprochene Spätwirkungen, insbesondere die Eisenüberladung bei langfristiger Erythrozytensubstitution.

Die Häufigkeit von gemeldeten Transfusionsreaktionen liegt bei 1 % bezogen auf die Anzahl der Transfusionseinheiten. Die häufig lebensgefährlichen *hämolytischen Transfusionsreaktionen* sind in den letzten Jahren zur Seltenheit geworden. Es dominieren zahlenmäßig die *nichthämolytischen* febrilen Transfusionsreaktionen.

Das klinische Bild der hämolytischen Transfusionsreaktion ist abhängig von der Menge der transfundierten inkompatiblen (unverträglichen) Spendererythrozyten, der Antigenstärke der Spendererythrozyten, vom Titer, der Beschaffenheit bzw. den Eigenschaften des Antikörpers beim Empfänger.

Eine massive, sofort einsetzende Hämolyse findet sich vor allem bei AB0-Unverträglichkeiten. Beim Empfänger treten Frösteln, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Rückenschmerzen, Beklemmungsgefühl und Blutdruckabfall auf. Bei schweren Formen findet sich eine ausgeprägte Schocksymptomatik.

Laboruntersuchungen zeigen einen freien Hämoglobinspiegel von über 50 mg/l Serum, eine Hämoglobinurie, einen Abfall des Haptoglobinspiegels im Serum, Erhöhung der LDH im Serum, des Serumkaliums, Bilirubins und Eisens.

Gefürchtete Komplikationen sind neben dem Schock ein akutes Nierenversagen sowie das Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie (Freiwerden thromboplastischen Materials aus den hämolysierten Erythrozyten). Beim narkotisierten Patienten kann die Blutungsneigung infolge Verbrauchskoagulopathie erstes Symptom eines hämolytischen Transfusionszwischenfalls sein.
Voraussetzung für eine optimale Therapie der Transfusionsreaktionen ist eine rasche Einordnung, wobei die Unterscheidung hämolytisch – nichthämolytisch an erster Stelle steht. Die Transfusion ist sofort zu unterbrechen.

Die Venenkanüle muß selbstverständlich liegenbleiben und durch sofortiges Anschließen einer Infusionslösung offen gehalten werden. Eine Blutentnahme vom Empfänger, Sammelurin, die Konserve bzw. Gefäße mit Restblut werden zur blutgruppenserologischen Untersuchung und weiteren Klärung des Zwischenfalls aufbewahrt. Die Indikation für hohe Glucocorticosteroiddosen, z. B. 200 mg Prednisolut®, ist fast immer gegeben. Zur schnellen Coupierung eines Schüttelfrostes ist die langsame intravenöse Injektion von 50–100 mg Pethidin-HCl (auf 10–20 ml verdünnt) oder 1–2 ml Procain-HCl 2%ig geeignet, wobei auf einen etwaigen Blutdruckabfall zu achten ist.

Bei Schocksymptomatik ist eine Volumensubstitution sinnvoll, die mit künstlichen Plasmaersatzmitteln durchgeführt werden kann (z. B. Infukoll M 40-Infusionslösung®).

Die Gabe von Vasokonstriktiva wie Noradrenalin geht mit der Gefahr einer verminderten Nierenperfusion einher. Ein beginnendes Nierenversagen wird zunächst mit einer entsprechenden Infusionstherapie angegangen (Mannitol 10- bis 20%ig, Furosemid-Na bis 300 mg). Kommt die Diurese nicht in Gang, und steigen die harnpflichtigen Substanzen im Serum kontinuierlich an (Kreatinin 0,88–1,32 mmol/l, Harnstoff 70 bis 105 mmol/l, Hyperkaliämie über 6,5 mmol/l), so muß eine Dialysebehandlung ins Auge gefaßt werden (evtl. Verlegung in ein entsprechendes Zentrum!).

Die *nichthämolytischen* febrilen Transfusionsreaktionen entstehen überwiegend durch Unverträglichkeiten gegenüber Leukozytenantigenen, seltener durch Serumeiweißunverträglichkeiten.

Die Gabe von Corticosteroiden, Antihistaminika, Calciumthiosulfat und Sedativa sind hier wirksame therapeutische Maßnahmen. Das gilt auch für die allergischen Transfusionsreaktionen, die mit Hautquaddeln, seltener mit Quincke-Ödem einhergehen. Bei *bakteriell* bedingten Zwischenfällen ist neben der Schockbehandlung sofort die Therapie mit Breitbandantibiotika einzuleiten, die evtl. später nach Resistenztestung gefundener Keime modifiziert werden kann.

Die Vermeidung der *Transfusionshepatitis*, die durch sorgfältige Spenderüberwachung geschieht, ist ein vorrangiges Anliegen des Transfusionsdienstes. Ein entscheidender Faktor ist dabei die Gewinnung freiwilliger, unentgeltlicher (Rot-Kreuz-)Blutspender.

Bei jahrelanger Erythrozytensubstitution ist eine *Eisenüberladung* des Körpers, die Transfusionshämosiderose, unausweichlich.

Sie geht mit ähnlichen Erscheinungen wie die primäre Hämochromatose einher. Besonders ungünstig wirkt sich die Kombination von Transfusionshepatitis und Hämosiderose aus (Pigmentzirrhose der Leber!). Durch Gabe von Chelat-Komplexbildnern (wie Desferrioxamin) wird versucht, der Eisenüberladung und ihren Folgen vorzubeugen.

2.3.6 Internistische Tumortherapie

K. Possinger

2.3.6.1 Einführung

Unter dem Sammelbegriff *Krebs* werden bösartige Tumoren, die durch *unkontrollierte Zellneubildung* entstehen, zusammengefaßt. Vermutlich geht die Bezeichnung Krebs auf den griechischen Arzt Galen (129–199 n. Chr.) zurück. Synonym wird die aus dem Griechischen stammende Bezeichnung „Neoplasma“ (griech.: Neubildung) verwandt. Der Begriff „Onkologie“, basiert auf dem griechischen Wort „onkos“ (geschwollen) und umfaßt die Lehre von den Geschwulstkrankheiten.

Bösartige Tumoren lassen sich in zwei Hauptgruppen einteilen, *Karzinome* und *Sarkome*.

Als Karzinome bezeichnet man alle soliden, bösartigen Tumoren, die aus epithelialen Geweben hervorgehen, als Sarkome bösartige Tumoren des Binde- oder Stützgewebes.

Leukämien und maligne Lymphome sind als Untergruppen der Sarkome einzustufen, da sie entwicklungsgeschichtlich ebenfalls vom Mesoderm abstammen.

Verschiedenste karzinogene Faktoren können über mehrere Entwicklungsschritte durch Änderungen des genetischen Codes zur Entstehung maligner Zellen führen. Werden diese Zellen durch die körpereigene Immunabwehr nicht erkannt und abgetötet, so entsteht nach fortgesetzter Zellteilung schließlich ein *Tumor*.

Klinisch ist ein solcher Prozeß in der Regel erst ab einer Größe von etwa 0,5–1 cm nachweisbar. Da sich die Anzahl der Zellen mit jedem Teilungsschritt verdoppelt, sind von der primären Tumorzelle her rein rechnerisch nur etwa 30 Zellteilungsschritte erforderlich, um diese Größe zu erreichen. Allerdings hat sich dabei die Tumormasse bereits auf etwa 10^9 Tumorzellen vergrößert. Während der gesamten Phase des Tumorwachstums, die sich bis zum Zeitpunkt der Nachweisbarkeit über Monate, Jahre oder sogar Jahrzehnte erstrecken kann, können sich Zellen von der Muttergeschwulst ablösen, über die Blutbahn oder die Lymphe in andere Körpergewebe gelangen und dort *Metastasen* bilden. Hieraus wird klar, daß auch beim frühesten klinischen Tumornachweis in der Regel erst die Spätphase des Tumorwachstums erfaßt wird.

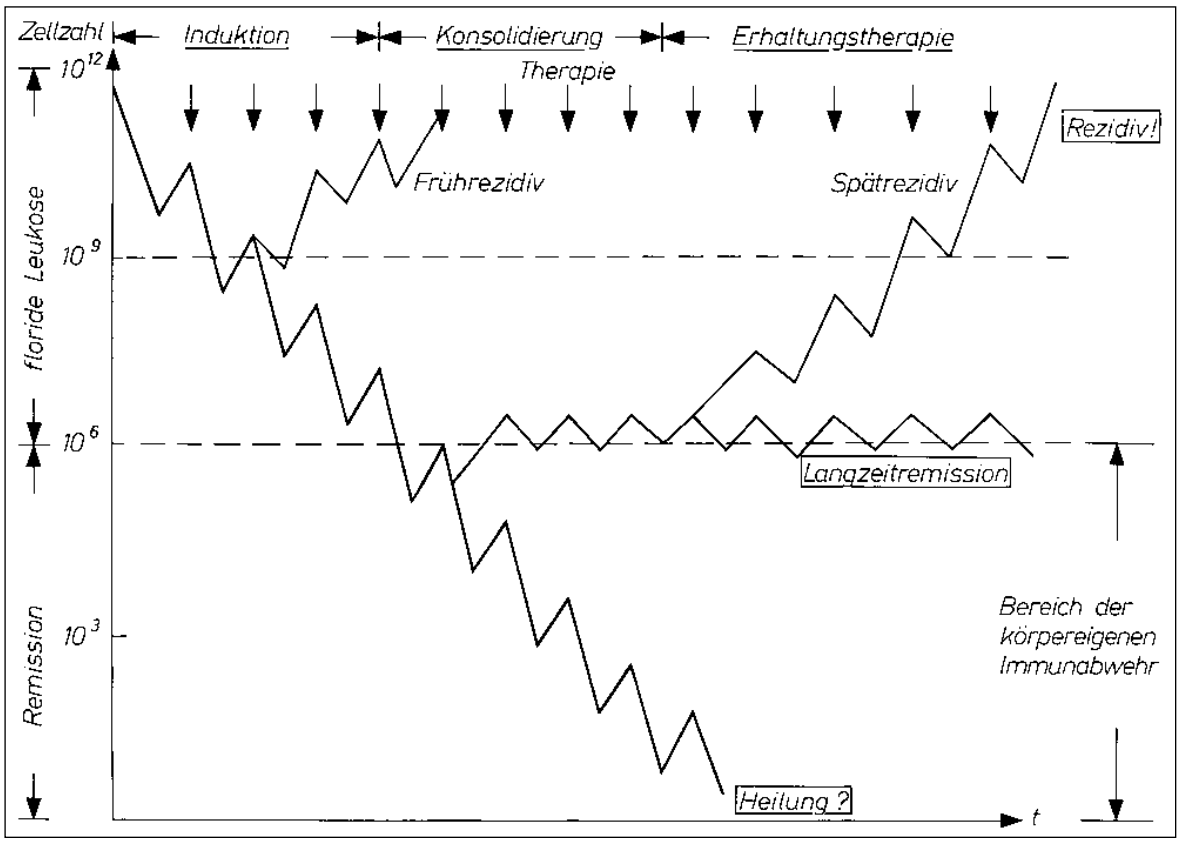


Abb. 2.4 Beeinflussung des Tumorzellenwachstums entsprechend der Konzeption von Skipper

Untersucht man die funktionelle Aktivität von Zellen in einem Zellverband, so lassen sich verschiedene Fraktionen finden: eine ruhende, nicht an der Zellteilung teilnehmende Fraktion (Q), eine weitere, momentan ruhende Fraktion (G_0), aus der Zellen in die Proliferationsfraktion übertreten können, und schließlich die Fraktion der sich teilenden Zellen (Proliferationsfraktion P).

Während durch chirurgisches und radiotherapeutisches Vorgehen sämtliche drei Zellfraktionen erfaßt werden, zerstört die zytostatische Chemotherapie im wesentlichen nur die Zellen der Proliferationsfraktion. Dies bedeutet, daß hierdurch immer nur ein bestimmter Prozentsatz an Tumorzellen vernichtet werden kann.

Um möglichst viele Tumorzellen zu zerstören, müssen zytostatische Tumortherapien deshalb mehrfach über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.

Zu beachten ist, daß mit zunehmender Tumormasse die Proliferationsfraktion abnimmt. Deshalb muß bei chemotherapieempfindlichen Tumoren möglichst frühzeitig mit der zytostatischen Therapie begonnen werden, teilweise sogar schon vor *(neoadjuvant)* der lokalen Behandlung des Primärtumors (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mammakarzinom) oder nach Entfernung des Primärtumors *(adjuvant)*, selbst wenn noch keine weiteren Tumormanifestationen erkannt werden können (z. B. Mammakarzinom, Kolonkarzinom, osteogenes Sarkom).

Besonders wichtig für den Erfolg einer Chemotherapie ist die Höhe der jeweils applizierten Dosis und das *Dosisintervall* (Abb. 2.4).

Ein optimales Therapie-Timing kann zur steten Reduktion der Tumormasse führen, im Idealfall zu deren gänzlichem Verschwinden (Modell nach Skipper).

Ist der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Therapiestößen zu groß, so kommt es auf längere Sicht zu keiner Minderung der Tumormasse, da zwischen zwei Therapiephasen zu viele Tumorzellen wieder nachwachsen können.

Wird der Zeitabstand noch größer gewählt, kommt es sogar zu einem überschießenden Tumorwachstum, obwohl der Tumor durchaus auf die Chemotherapie anspricht.

Um möglichst viele Tumorzellen bei jeder Zytostatikagabe zu vernichten, werden gleichzeitig mehrere Zytostatika *(Polychemotherapie)* verabreicht, die die Tumorzellen in unterschiedlichen Phasen des Zellteilungszyklus schädigen.

Durch den Einsatz von Zytostatika können eine Reihe früher tödlicher Erkrankungen *geheilt* werden (akute Leukämien, M. Hodgkin, hochmaligne Lymphome, Hodentumoren, Chorionkarzinome). Auch bei Mammakarzinomen, kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Kolonkarzinomen und osteogenen Sarkomen scheinen durch den adjuvanten Einsatz zytostatischer Therapien Heilungen in begrenztem Umfang möglich. Verlängerungen der Überlebenszeit und Besserung tumorbedingter Beschwerden sind bei Plasmozytomen, chronischen Leukämieformen, Ovarialkarzinomen, metastasierten Mammakarzinomen und gastrointestinalen Tumoren möglich. Hirntumoren, Nierenzellkarzinome und Melanome sprechen dagegen nur wenig auf zytostatische Behandlung an.

Zur systemischen Behandlung von Malignomen werden vorwiegend Zytostatika und Medikamente, die in den Hormonhaushalt eingreifen, eingesetzt.

2.3.6.2 Zytostatika

Zytostatika schädigen weitgehend unspezifisch benigne und maligne proliferierende Zellen.

Benigne Zellen verfügen im Gegensatz zu malignen über geeignete Reparaturmechanismen, die zytostatikabedingte Schäden zu reparieren vermögen.

Erste experimentelle Untersuchungen über den zytotoxischen Effekt alkylierender Substanzen wurden bereits 1932 in Frankreich durchgeführt. Man fand, daß diese Substanzen mit Zellkernbestandteilen reagieren und die Zellen in der Folge absterben. Medikamente dieser Substanzgruppe gehören heute zu den wichtigsten Zytostatika. Sie binden mit ihren Alkylgruppen an die DNS, vernetzen sie und bedingen so zytotoxische Schädigungen der DNS-Replikation.
Antimetabolite wie Methotrexat, 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurin, Cytosin-Arabinosid und Difluoro-Deoxycytidin gleichen in ihrem chemischen Aufbau Substanzen, die im normalen Zellstoffwechsel wichtige Funktionen erfüllen. Die Zelle vermag das in der chemischen Anordnung lediglich gering von der Normalform des Stoffes abweichende Zytostatikum nicht von den natürlichen Vorbildern zu unterscheiden, baut sie wie die normale Grundsubstanz ein und geht schließlich daran zugrunde.

Zur Gruppe der *zytostatischen Antibiotika* zählen Substanzen wie Doxorubicin, Mitoxantron, Bleomycin oder Dactinomycin. Diese Stoffe, Stoffwechselprodukte von Schimmel- und Strahlenpilzen, reagieren ebenfalls mit den Kernsubstanzen der Tumorzellen und bewirken so deren Zelltod.

Zu den *Vinca-Alkaloiden* zählen Medikamente wie Vinblastin, Vincristin und Vindesin. Sie werden aus der Immergrünpflanze Vinca rosea gewonnen und blockieren die Zelle in der Phase der Teilung, wenn die Chromosomen von der Kernspindel zur Vorbereitung der Teilung an die Zellränder positioniert werden (Spindelgifte). Eine ähnliche Wirkungsweise zeigen auch Paclitaxel oder Taxotere, die aus der Rinde bzw. den Nadeln einer speziellen Eibenart gewonnen werden.

Als äußerst wirksam haben sich *Schwermetall-Zytostatika* (cis-Platin, Carboplatin) bei Ovarial-und Hodenkarzinomen erwiesen. Sie wirken ähnlich wie Alkylanzien.

Die wichtigsten *Zytostatika* sind:

Alkylanzien	Melphalan
	Chlorambucil
	Cyclophosphamid
	Ifosfamid
	Procarbazin
	Busulfan
	Lomustin (CCNU)
	Carmustin (BCNU)
Schwermetall-Zytostatika	Cisplatin
	Carboplatin
Antimetabolite	Methotrexat
	5-Fluorouracil
	6-Mercaptopurin
	2-Deoxycoformycin
	5-Fluoro-2-deoxyuridine (FUdR)
	Cytosin-Arabinosid
	Difluoro-Deoxycytidin
	Hydroxyharnstoff
Alkaloide	Vincristin
	Vinblastin
	Vindesin
	Paclitaxel

Antibiotika	Bleomycin
	Daunomycin
	Doxorubicin
	Idarubicin
	Mitoxantron
	Mitomycin C

Die wesentlichen *Nebenwirkungen* zytostatischer Therapiemaßnahmen sind in Tabelle 2.3 aufgeführt.

Allgemein bedingen sie durch die Supprimierung der Leukozytenneubildung ein erhöhtes Infektionsrisiko und durch die Reduktion der Thrombozytenzahl eine vermehrte Blutungsbereitschaft.

Mehrheitlich gehen sie weiterhin mit Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen und Mucositis einher.

2.3.6.3 Hormone

Hormone sind für das Wachstum hormonabhängiger Tumoren wie dem Prostata- und Mammakarzinom von ausschlaggebender Bedeutung. Therapeutisch versucht man deshalb entweder die körpereigene Hormonproduktion zu unterdrücken oder die Interaktion zirkulierender Hormone mit ihren zellulären Rezeptoren zu behindern.

Das Ausmaß des Ansprechens („Remissionsraten“) hängt insbesondere beim Mammakarzinom weniger von der gewählten hormonellen Therapiemaßnahme, sondern vielmehr von patientenbezogenen Faktoren, wie der Höhe des Estrogen- und insbesondere des Progesteronrezeptorgehalts der Tumorzellen, dem Alter bzw. Menopausenstatus der Patientinnen, der

Tabelle 2.3 Antineoplastische Substanzen und ihre unerwünschten Wirkungen

Substanz	Hämatotoxizität		allgemeine Toxizität		Spezifische Toxizität
	Leukozytopenie	Thrombozytopenie	Übelkeit/ Erbrechen	Haarausfall	
Alkylanzien					
Melphalan	+++	+++	+	+	Allergie
Chlorambucil	++	++	+	+	Fieber, Allergie
Cyclophosphamid	++	++	++	+	Uro-, ZNS-Tox.
CCNU/BCNU	+++	+++	++	+	Lungenfibrose, Nieren-, Lebertox.
Schwermetalle					
Cisplatin	++	++	+++	+	Nieren-, Neuro-, Ototoxizität
Carboplatin	++	++	++	+	Nieren-, Neuro-, Ototoxizität
Antimetabolite					
5-Fluorouracil	+	+	+	+	Schleimhaut-, Neurotoxizität, Durchfall Myokardischämie
Cytosin-Arabinosid	+++	+++	++	+	Schleimhaut-, Leber-, Lungen-, Neurotoxizität
Methotrexat	++	++	+	+	Schleimhaut-, Nieren-, Lungen-, Neurotox
6-Mercaptopurin	+	+	–	–	Leber-, Schleimhauttox.
Alkaloide					
Vincristin	+	–	–	+	Neurotox., SIADH
Vindesin	++	+	(+)	+	Neurotox., SIADH
Vinblastin	++	+	+	+	Neurotox., SIADH
Antibiotika					
Idarubicin	+++	+++	+(+)	+	Kardio-, Schleimhauttox.
Doxorubicin	++	++	++	++	Kardio-, Schleimhauttox.
Daunorubicin	+++	+++	+(+)	++	Kardio-, Schleimhauttox.
Mitomycin C	+++	+++f	++	(+)	Nierentox., Hämol. urām. Syndrom
Mitoxantron	++	++	+	–	Kardio-, Lebertox.

Dauer des rezidivfreien Intervalls und der Anzahl und Art tumorös infiltrierter Organe ab. Für die Auswahl eines Medikamentes sind deshalb in erster Linie Ausmaß und Grad der Nebenwirkungen ausschlaggebend.

Hormonelle Therapien

Therapieform	Art/ Substanzgruppe	Medikamente
ablativ	Ovarektomie Radiomenolyse Orchiektomie (Adrenalektomie) (Hypophysektomie)	
additiv	GnRH-Analoga	Goserelin Buserelin Leuprorelin
	Antiandrogene	Flutamid Cyproteronacetat
	Estrogene	Polyestradiol-phosphat Fosfestrol-Tetranatrium
	Anti-Estrogene	Tamoxifen Droloxifen
	Aromatasehemmer	Aminoglutethimid 4-OH-Androstendion
	Gestagene	Medroxy-progesteronacetat Megestrolacetat
	Antiprogestine	Mifepriston Onapriston

Die wachstumshemmende Wirkung von Hormonen auf einzelne Tumorarten konnte bereits 1896 nachgewiesen werden. Man fand, daß die Eierstockentfernung bei einer Patientin mit Brustkrebs eine langandauernde Rückbildung des Tumors bewirkte. In späteren Jahren zeigte sich, daß auch andere Tumoren (Prostatakarzinom, Endometriumkarzinom) gut auf hormonelle Maßnahmen ansprechen.

Man unterscheidet bei Hormontherapien zwischen *ablativen* und *additiven* Maßnahmen: Unter ablativen Maßnahmen versteht man die Ausschaltung hormonaktiver Organe wie z. B. der Eierstöcke, der Nebennierenrinde, der Hypophyse oder der Hoden, während man unter additiven Maßnahmen die medikamentöse Beeinflussung des Hormonmilieus versteht.

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) ist für die Regulation der Ovarial- und Testesfunktion von zentraler Bedeutung. Es wird im Hypothalamus gebildet.

Seine pulsatile Ausschüttung unterliegt der Regulation durch die Höhe des Estrogen- bzw. Testosteronspiegels im Blut. Durch die hypothalamische Inkretion von FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) reguliert es wiederum die ovarielle Estrogen- bzw. testikuläre Testosteronproduktion.

Die Isolierung und Strukturanalyse von GnRH führte zur gezielten Entwicklung von Substanzen, die eine reversible medikamentöse Kastration ermöglichen.

Geringfügige Änderungen seiner Dekapeptidstruktur führen zu erheblichen Änderungen der biologischen Wirkung: die Substitution von D-Aminosäuren in Position 6 bedingt eine deutliche Steigerung der biologischen Wirksamkeit, der Ersatz von Glycin durch Ethylamid in Position 10 vermindert die Rezeptordissoziation. Synthetisch hergestellte GnRH-Analoga verbinden deshalb höhere Wirksamkeit mit längerer Wirkdauer. Während die Langzeitanwendung von GnRH-Analoga bei prämenopausalen Patientinnen zu einem signifikanten Abfall der Estrogenspiegel führt, kommt es initial kurzfristig zu einer erhöhten LH- und Estradiol-Ausschüttung. Tumorprogressionen, wie sie unter dieser Therapie bei Patienten mit Prostatakarzinomen beobachtet wurden, sind bei Patientinnen mit Mammakarzinomen bisher nicht aufgetreten. Bereits innerhalb von acht Wochen nach Therapiebeginn liegen bei etwa 80 % aller Patientinnen die Estradiolspiegel im Blut im Bereich postmenopausaler Werte. Die größten klinischen Erfahrungen liegen derzeit mit den Substanzen Buserelin und Goserelin vor. Neben der Mammakarzinombehandlung wurden sie erfolgreich zur Therapie von Endometriosen, Leiomyomen des Uterus, Pubertas praecox und Prostatakarzinomen eingesetzt.

Ihre Hauptwirksamkeit entfalten GnRH-Analoga beim Mammakarzinom der prämenopausalen Patientin. Die Wirkung von GnRH-Analoga ist der einer chirugischen Kastration gleich zu setzen.

GnRH-Analoga zeichnen sich sämtlich durch eine sehr gute Verträglichkeit und geringe Nebenwirkungsrate aus. Zwar finden sich erwar-

tungsgemäß bei der Mehrheit der prä- und perimenopausalen Patientinnen als Zeichen des Estrogenentzugs Hitzewallungen und Libidominderung, doch klagen weniger als 10 % aller Frauen über andere Wirkungen wie Übelkeit, trockene Vagina, Hypotonus, Depressionen und Schlafstörungen.

Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms erbringt die Gabe von GnRH-Analoga gleiche therapeutische Ergebnisse wie die bilaterale Orchiektomie.

Während es nach der bilateralen Orchiektomie innerhalb von 24 Stunden zu einem signifikanten Abfall der Testosteronspiegel kommt, werden nach GnRH-Gabe entsprechend niedrige Testosteronspiegel erst nach zwei Wochen erreicht. Während dieser Zeit muß zusätzlich ein Antiandrogen verabreicht werden, um die tumorstimulierende Wirkung der passager vermehrten Testosteronausschüttung zu blockieren.

Zur Medikamentengruppe der Anti-Estrogene gehören nichtsteroidale und steroidale Substanzen. Das derzeit bestuntersuchte nichtsteroidale Anti-Estrogen der Triphenylethylen-Gruppe ist Tamoxifen.

Für die anti-estrogene Wirksamkeit scheint die Alkylaminoethoxy-Seitenkette, die an den Estrogenrezeptor bindet, verantwortlich zu sein. Die durch diese kompetitive Bindung hervorgerufene Unterdrückung der Estradiol-spezifischen Zellstoffwechselstimulation wird als Hauptwirkmechanismus der Anti-Estrogene angesehen. Durch die Bindung der Anti-Estrogene an den zytoplasmatischen Estrogenrezeptor wird dieser in seiner Konformation verändert; damit bleibt die metabolische Antwort, d.h. die Wachstumsstimulation in Folge erhöhter Transskriptionsrate aus. Die Zellen werden in der frühen G1-Phase des Zellzyklus arretiert, was zu einer Minderung der Proliferationsrate bzw. Abnahme des S-Phasen-Anteils führt. Die Produktion lokaler Wachstumsfaktoren wie z. B. die Synthese des wachstumshemmenden Faktors TGF β (Transforming-Growth-Factor-β) wird durch Anti-Estrogene gesteigert, während die des wachstumsfördernden Faktors TGF α vermindert wird. TGF β supprimiert das Wachstum aller Tumorzellen, unabhängig von ihrem Estrogenrezeptorstatus. Die zellulären EGF- (Epidermal-Growth-Factor) und IGF- (Insulin-like-Growth-Factor) Rezeptoren werden vermindert, so daß den entsprechenden proliferationsstimulierenden Faktoren EGF und IGF weniger Interaktionspartner zur Verfügung stehen.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom konnte die Wirksamkeit von Anti-Estrogenen in adjuvanter und palliativer Situation vielfach belegt werden.

Nebenwirkungen treten nur bei etwa 8 % der Patienten auf: Neben geringen gastrointestinalen Beschwerden wie Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen können Trockenheit der Schleimhäute, Vaginitis, Ödeme und Hitzewallungen auftreten. Vereinzelt wurde über Depressionen, Gewichtszunahme, passagere Thrombo- und Leukozytopenie und Hyperkalzämie berichtet. Retina- und Cornea-Schädigungen werden erst bei hohen Tamoxifen-Dosierungen oder langdauernder Einnahme niedrigerer Dosen gefunden.

Dosierungen zwischen 20 und 90 mg pro Tag führen sämtlich zu Remissionsquoten zwischen 30 und 40 %. Auch die hochdosierte Tamoxifengabe zu Behandlungsbeginn (loading-dose) erbringt im Vergleich zur konventionellen Dosierung keine Wirksamkeitssteigerung. Eine Dosis von 20 mg/Tag p. o. ist sowohl für die adjuvante als auch für die palliative Therapie ausreichend. Das Fehlen belastender Nebenwirkungen führte zum breiten Einsatz von Tamoxifen als erste hormonelle Behandlungsmaßnahme bei postmenopausalen Patientinnen.

Nicht steroidale und steroidale Aromatasehemmer gewinnen bei der Behandlung hormonabhängiger Tumoren zunehmend an Bedeutung.

Der derzeit klinisch verfügbare nichtsteroidale Aromatasehemmer Aminoglutethimid (AG) ist als unspezifischer Aromatasehemmer einzustufen, da neben der beabsichtigten Hemmung der Aromatisierung von Androstendion zu Estron auch die adrenale Steroidsynthese beeinträchtigt wird. AG blockiert verschiedene von Cytochrom P-450 abhängige Hydroxylierungsschritte und zusätzlich die Thyroxinsynthese. Die Blockierung der adrenalen Steroidsynthese führt zu einer Senkung des Aldosteron- und Cortisolspiegels. Bei normaler Hypophysenfunktion kommt es reflektorisch innerhalb von 3 bis 7 Tagen zu einer vermehrten ACTH-Inkretion. Der suppressorische Effekt von AG auf die Steroidsynthese wird dadurch ausgeglichen. AG kann bei einer Dosierung zwischen 250 bis 500 mg/Tag p. o. auch ohne Corticoidsubstitution verabreicht werden; allerdings sollte vor Einleitung

einer AG-Therapie die Hypophysenfunktion geprüft werden. Unabhängig von der Aromatisierungshemmung führt AG zu einer Erhöhung des Estrogenmetabolismus, einhergehend mit einer ausgeprägten Absenkung der Estrogen- und Estrogensulfatspiegel im Blut. Steigerung des Estrogenmetabolismus und Aromatasehemmung sind in ihrer therapeutischen Wirksamkeit wahrscheinlich gleich bedeutend. Patientinnen mit Weichteil- und schmerzenden Knochenmetastasen scheinen besonders gut auf eine AG-Therapie anzusprechen. Nebenwirkungen sind Benommenheit, Schwächegefühl, Schlaflosigkeit, Ataxie, Schwindel, Exantheme und Induktion einer hypothyreoten Stoffwechsellage.

Neuere steroidale Substanzen wie 4-Hydroxyandrostendion und (Formestan) inhibieren in erheblich stärkerem Ausmaß und sehr viel spezifischer die Aromatasereaktion. Die Nebenwirkungen sind entsprechend geringer.

Gestagene vermindern die hypophysäre Inkretion von FSH, LH und ACTH.

Dies führt zu einer Verminderung der Cortisol-, DHEAS-, Androstendion-, Testosteron-, Estron-, Estradiol- und Estronsulfatspiegel im Blut. Besonders ausgeprägt ist die Absenkung der Estron- und Estronsulfatspiegel unter Megestrolacetat (MGA). Auch die SHBG-, und CBG-(Corticosteroid-bindendes Globulin)-Spiegel sinken deutlich ab; diese Wirkung scheint unter Medroxyprogesteronacetat stärker ausgeprägt zu sein. Gestagene reagieren auf zellulärer Ebene mit Progesteronrezeptoren, besitzen aber auch Affinität zu Corticoid- und Androgenrezeptoren. Die Ausbildung von Progesteron-Progesteronrezeptorkomplexen bewirkt eine Verminderung der Estrogen- und Androgenrezeptorsynthese („down regulation“). Die Wirksamkeit von Gestagenen als hormonelle Erst- oder Folgetherapie wurde vielfach belegt. Zwar zeigen randomisierte Studien bei hochdosierter MGA-Gabe (Medroxyprogesteronazetat) (> 1000 mg/-Tag, p. o.) verglichen mit anderen Hormontherapien höhere Remissionsquoten, die Überlebenszeiten sind jedoch gleich. Die teilweise gravierenden Nebenwirkungen gestagener Behandlungsmaßnahmen sind überwiegend durch ihre unspezifische Bindung an Corticoid- und Androgenrezeptoren bedingt. So kommt es zur Entwicklung einer Facies lunata, zu vermehrtem Schwitzen, Völlegefühl, Obstipation, Gewichtszunahme, Tremor, Muskelkrämpfen, Dyspnoe, Depressionen, Vaginalblutungen, Phlebitis und Pruritus.

Gestagene werden gelegentlich zur Behandlung fortgeschrittener Prostatakarzinome eingesetzt.

Sie führen zwar nicht wie Estrogene zu einer Gynäkomastieentwicklung, doch bedingen sie ebenfalls Ödeme und thromboembolische Komplikationen.

Antiprogestine stellen eine neue Substanzgruppe zur Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms dar.

Die wichtigsten Vertreter sind Mifepriston und Onapriston. Zur Entfaltung ihrer therapeutischen Wirkung ist die Bindung an zelluläre Progesteronrezeptoren notwendig. Im Gegensatz zu Gestagenen vermindern Antiprogestine die Estrogenrezeptorsyntheserate nicht. Sie führen selbst in estrogenfreiem Milieu zu einer Arretierung der Tumorzellen in der G_0–G_1-Phase des Zellteilungszyklus. Darüber hinaus scheinen sie in Tumorzellen Differenzierungsprozesse einleiten zu können.

Antiandrogene werden zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt.

Die bekanntesten Vertreter sind Cyproteronacetat und Flutamid. Cyproteronazetat ist ein synthetisches Steroid mit starker antiandrogener und gestagener Wirkung. Aufgrund seiner gestagenen Wirkungskomponente werden die hypothalamisch-hypophysären Rückkopplungsmechanismen blockiert, so daß es neben der peripheren antiandrogenen Wirkung auch zu einer Verminderung der Gonadotropinausschüttung und daraus resultierend zu einer Verminderung der Testosteronsynthese kommt. Als Antiandrogen verdrängt Cyproteronacetat Androgene kompetitiv aus der Rezeptorbindung und verhindert die Translokation des Hormon-Rezeptor-Komplexes zum Zellkern. Da eine Cyproteronacetat-Langzeittherapie mit einer vermehrten Prolaktinausschüttung einhergeht und somit die Möglichkeit der Proliferationsstimulation von Prostatakarzinomzellen besteht, sollte gleichzeitig ein Antiprolaktin (Bromocriptin) verabreicht werden. Flutamid, Nilutamid und Casodex sind spezifische Antiandrogene. Sie blockieren nicht nur die prostatazellulären, sondern auch die hypothalamischen Androgenrezeptoren. Hieraus resultiert bei belassenen Hoden eine vermehrte LH- und Testosteronausschüttung, weswegen Libido und Potenz im Gegensatz zu allen anderen androgendepri-

vierenden Maßnahmen erheblich weniger unterdrückt werden. Gynäkomastie und Übelkeit sind häufige, Alkoholintoleranz und verminderte Dunkeladaption des Auges seltene Nebenwirkungen von Antiandrogenen. Durch die kurze biologische Halbwertszeit besteht bei Unterbrechung der Medikamenteneinnahme das Risiko einer raschen Verschlechterung der Krankheitssituation.

Estrogene werden heute nur noch selten zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und des postmenopausalen Mammakarzinoms eingesetzt.

Sie belegen im Hypothalamus Estrogen- und Testosteron-Bindungsareale und blockieren so die Freisetzung von LH. Gleichzeitig wird die Prolaktinsekretion gehemmt. Weiterhin scheinen Estrogene die DNA-Polymerase, die 5-alpha-Reduktase und die testikuläre Testosteronproduktion direkt zu supprimieren.Über eine Steigerung der SHBG-Synthese in der Leber führen sie zu einer Absenkung von freiem Testosteron und Estrogen. Diskutiert wird auch eine direkte zytotoxische Schädigung von Tumorzellen. Zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wurde vor allem Diethylstilbstrol (DES), ein nichtsteroidales Estrogen eingesetzt. Unter der Dosierung von 3 mg DES pro Tag kann eine komplette Suppression der Testosteronsynthese erreicht werden. Die Gabe von 1mg DES pro Tag unterdrückt die Testosteronsynthese zwar nicht völlig, aber hat die gleiche therapeutische Wirksamkeit bei signifikant selteneren lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen. Das Estrogenderivat Fosfestrol wird auch heute noch gelegentlich bei langsamem Prostatakarzinomverlauf und Vorliegen schmerzhafter Knochenfiliae angewandt. Die Infusion von 1200 mg Fosfestrol pro Tag über einen Zeitraum von 10 Tagen kann in diesen Fällen zu überraschend schneller Schmerzlinderung und Befindensbesserung führen.

Patienten mit kardiovaskulärem Risiko, Übergewicht, Leberfunktionsstörungen oder sehr raschem Krankheitsverlauf sollten nicht mit Estrogenen behandelt werden.

In der Tumortherapie finden *Androgene* nur noch sehr begrenzt Verwendung. Bei der Behandlung metastasierter Mammakarzinome können gleiche Therapieeffekte durch weniger nebenwirkungsreiche Substanzen, wie z. B. Anti-Estrogene, erzielt werden.

Der genaue Wirkmechanismus der Androgentherapie beim Mammakarzinom ist unbekannt. Diskutiert wird eine Verminderung der FSH- und LH-Produktion, sowie auf zellulärer Ebene eine Suppression der Estrogenrezeptorexpression. Die therapeutische Effektivität von Androgenen entspricht beim hormonabhängigen Mammakarzinom der anderer hormoneller Behandlungsmaßnahmen. Wegen belastender Nebenwirkungen wie Blutdruckanstieg, Ödemneigung, Übelkeit, Hirsutismus und gelegentlich auftretender Alopezie sollte auf diese Behandlung möglichst verzichtet werden.

Die Wirkung der Corticosteroide wird therapeutisch bei der Behandlung von Patienten mit Lymphomen, Leukämien, Mamma- und Prostatakarzinomen genutzt. Bei der Behandlung von malignen Lymphomen und speziellen Leukämieformen kann die lymphoklastische und proliferationshemmende Wirkung von Corticoiden Remissionsquoten und Remissionsdauern deutlich verbessern.

Bei metastasierten Mamma- und Prostatakarzinomen ist theoretisch ein gewisser therapeutischer Effekt durch eine corticoid-induzierte hypophysäre Blockierung der ACTH-Sekretion und vermehrte TGF-ß-Ausschüttung zu diskutieren; objektive Remissionen des Tumorgeschehens lassen sich allerdings nicht nachweisen. Hirnfiliae mit perifokalem Ödem und klinischen Zeichen der Hirndrucksteigerung stellen einen weiteren onkologischen Indikationsbereich für eine Corticosteroidbehandlung dar.

2.3.6.4 Klassifikation, Tumorstadien

Um *Tumorausbreitungsstadien* allgemein verbindlich zu definieren, wurde von der Internationalen Union gegen den Krebs (UICC) ein einheitliches Schema, das *TNM-System*, entwickelt.

Primärtumor T
(T = Tumor)

T0	kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ (Tumorzellen haben die Basalmembran noch nicht durchbrochen)
T1, T2, T3, T4	Stadieneinteilung in Bezug auf Tumorgröße und Eindringen in die Umgebung

Regionäre Lymphknoten N
(N = nodus lymphaticus)

N0	kein Lymphknotenbefall nachweisbar
N1, N2, N3	zunehmender Lymphknotenbefall und Eindringen in die Umgebung

Fernmetastasen M
(M = Metastase)

M0	kein Hinweis auf Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Die TNM-Klassifikation maligner Tumoren stellt eine Kurzbeschreibung für Größe und Ausdehnung von Tumoren dar.

Primär wurde diese Einteilung zur Definition klinisch faßbarer Stadien erarbeitet. Die wesentlich exaktere postoperative TNM-Einteilung wird nach histologischer Aufarbeitung des Primärtumors und der regionären Lymphabflußstationen getroffen und mit dem Buchstaben p zusätzlich gekennzeichnet (z. B. pT1, pN0). Darüber hinaus wird häufig eine histologische Gradeinteilung der Malignität (G I–IV) durch Abschätzung der Entdifferenzierung der Zellen angegeben.

Um die *klinische Wirksamkeit* und die *Toxizität* eines Medikamentes zu definieren, wurden von der WHO verbindliche Bewertungskriterien erarbeitet. Zur Beurteilung des Therapieerfolges werden *meßbare* und *beurteilbare* Krankheitsmanifestationen herangezogen. Meßbare Tumormanifestationen müssen in zwei Ebenen ausmeßbar sein. Die Tumorgröße wird bestimmt durch die Multiplikation des größten mit dem darauf senkrecht stehenden Durchmesser. Liegen mehrere Tumorläsionen vor, wird die Summe der Tumorgrößen aller Einzelläsionen angegeben. Als beurteilbare Tumormanifestationen gelten alle nicht in zwei Ebenen vermeßbaren Herde wie z. B. Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge und der Pleura.

2.3.6.5 Verlaufsbeurteilung, unerwünschte Wirkungen

Zur Beurteilung des Verlaufs einer Tumorerkrankung finden folgende Begriffsdefinitionen Verwendung:

Komplette Remission (CR)
Vollständige Rückbildung aller meßbaren bzw. nicht meßbaren, aber auswertbaren Tumorbefunde, dokumentiert durch zwei mindestens 4 Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen.

Partielle Remission (PR)
Tumorrückbildung um 50 % oder mehr (Zahl und/ oder Größe); kein Auftreten neuer Metastasen, bestimmt durch Untersuchungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 4 Wochen.

Tumorwachstumsstabilisierung / No change (NC)
Tumorrückbildung um weniger als 50 % bzw. Tumorwachstum um maximal 25 %; kein Auftreten neuer Metastasen, bestimmt durch Untersuchungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 4 Wochen.

Progression / progressive disease (PD)
Auftreten neuer Tumorläsionen oder mehr als 25 %ige Größenzunahme der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden.

Relaps
Wiederauftreten oder neuerliches Fortschreiten bekannter Metastasen bei Patienten, die eine objektive Remission hatten.

Zunahme der Summe der Produkte der Durchmesser aller gemessenen Metastasen um mehr als 25 % gegenüber den Meßwerten, die z. Zt. der maximalen Regression ermittelt worden waren.

Als *objektive Remission* wird die Summe von kompletten und partiellen Remissionen bezeichnet.

Während die Dauer einer kompletten Remission vom Zeitpunkt des Eintrittes der CR bis zum Zeitpunkt des Nachweises der Progression angegeben wird, gilt als Dauer einer partiellen Remission die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt des Nachweises der Progression. Als progressionsfreies Intervall wird bei Patienten mit CR, PR und NC die Zeitdauer vom Therapiebeginn bis zum Nachweis der Progression gewertet.

Zur genaueren Beschreibung der Intensität von unerwünschten Wirkungen wird nach Übereinkunft der WHO eine Graduierung von 0 bis 4 verwendet. Sie wird auch für die Beurteilung der Beeinflussung von Laborparametern herangezogen (Tab. 2.4).

Um den Allgemeinzustand von Patienten mit malignen Erkrankungen einzustufen wird neben der WHO-Klassifizierung häufig noch der Index nach Karnofsky verwendet.

Die möglichst genaue Einstufung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist notwendig, da sie eng mit der therapeutischen Effektivität einer systemischen Therapie korreliert und da Verlaufsbeurteilungen die Auswirkungen der Behandlungsmaßnahmen erfassen lassen (s. Kap. 1.10).

Tabelle 2.4 Graduierung toxischer, unerwünschter Wirkungen (WHO)

Nebenwirkungsintensität (Grad 0–4)					
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
Stomatitis	keine	Wundgefühl Rötung	Ulzera feste Kost möglich	Ulzera flüssige Kost notwendig	orale Ernährung nicht möglich
Übelkeit/ Erbrechen	keine	Übelkeit, kein Erbrechen	vorübergehendes Erbrechen	antiemetische Therapie nötig	intraktables Erbrechen
Durchfall	keiner	vorübergehend <= 2 Tage	mäßig >2 Tage	Therapie notwendig	hämorrhagische Dehydratation
Obstipation	keine	gering	Therapie notwendig	Subileus	Ileus
Proteinurie	keine	<0,3g/100ml	0,3–1,0g/100ml	>1,0 g/100 ml	nephrotisches Syndrom
Hämaturie	keine	mikroskopisch	makroskopisch	Gerinnselbildung	obstruktive Uropathie
Pulmonale Toxizität	keine	geringe Symptomatik	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Patient an Bett gefesselt
Allergie	keine	Ödem	Bronchospasmus	Bronchospasmus, Therapie notwendig	Anaphylaxie
Hauttoxizität	keine	Rötung	trockene Desquamation Bläschen, Juckreiz	nässende Desquamation, Ulzeration	exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Haarverlust	keiner	gering	fleckförmige Alopezie	kompletter Haarverlust, reversibel	kompletter Haarverlust, irreversibel
Bewußtseinszustand	klar	vorübergehend getrübt	Somnolenz tagsüber <50 %	Somnolenz tagsüber >50 %	Koma
periphere Neurotoxizität	keine	Parästhesien / verminderte Sehnenreflexe	Parästhesien / Muskelschwäche	intolerable Parästhesien / motorische Funktionsminderung	Lähmung
Ototoxizität	keine	geringer Hörverlust	mäßiger Hörverlust	starker Hörverlust	kompletter Hörverlust
Fieber	kein	t <38 °C	t 38–40 °C	t > 40 °C	Fieber- und Blutdruckabfall
Infektion	keine	gering, keine Therapie	orale Antibiotika notwendig	parenterale Antibiotika notwendig	Sepsis (unbeherrschbar)
Herzrhythmusstörungen	keine	Ruhe-Sinus-Tachykardie >110/min	monotope VES Arrhythmie	multifokale VES	Ventrikeltachykardie
Kardiale Funktionsstörung	keine	asymptomatisch	vorübergehende Dysfunktion, keine Therapie	Dysfunktion, spricht auf Therapie an	Dysfunktion, spricht nicht auf Therapie an
Blutung	keine	Petechien	geringer Blutverlust	starker Blutverlust	bedrohlicher Blutverlust
Hämoglobin (g/100ml)	≥11	9,5–10,9	8,0–9,4	6,5–7,9	<6,5
Leukozyten ($x10^9$/l)	≥ 4.0	3.0–3.9	2.0–2.9	1.0–1.9	<1.0
Thrombozyten ($x10^9$/l)	≥100	75–99	50–74	25–49	<25
Kreatinin (N = Norm)	<1,25×N	1,26–2,5×N	2,6–5,0×N	5,1–10×N	>10×N
LDH	<1,25×N	1,26–2,5×N	2,6–5,0×N	5,1–10×N	>10×N
Bilirubin ges.	<1,25×N	1,26–2,5×N	2,6–5,0×N	5,1–10×N	>10×N
GOT/GPT	<1,25×N	1,26–2,5×N	2,6–5,0×N	5,1–10×N	>10×N

2.3.7 Therapie der Überempfindlichkeitsreaktion

H. Stobbe

Überempfindlichkeitsreaktion und Allergie sind gleichwertige Sammelbezeichnungen für Krankheiten, die im Rahmen der immunologischen Abwehr des Organismus durch an sich unschädliche exogene Antigene (Allergene) ausgelöst werden. Sie stellen sich bevorzugt an den „Grenzbereichen zur Außenwelt", also an Haut und Schleimhäuten, ein, treten jedoch auch mit ausgeprägten Allgemeinerscheinungen auf.

Die Allergie setzt eine Sensibilisierung durch ein spezifisches Antigen voraus. Diese Sensibilisierung kann in jedem Lebensalter erworben werden. In einer ersten Phase werden Makrophagen, die Antigen-präsentierenden Zellen, sowie T- und B-Lymphozyten aktiviert und entsprechende Antikörper gegen das Antigen produziert. Die Antigen-reaktiven T-Zellen vermehren sich im Sinne einer klonalen Expansion. Das immunologische Gedächtnis bewirkt, daß es bei einem erneuten Kontakt mit dem Antigen zu einer besonders intensiven, im Vergleich zum normalen immunologischen Mechanismus überschießenden, „allergischen" Reaktion kommt. Die dabei auftretenden klinischen Symptome werden durch die Art der allergischen Immunantwort bestimmt. So wurde zunächst eine Frühreaktion (Soforttyp, immediate type hypersensitivity) und eine Spätreaktion (Spättyp, delayed type hypersensitivity) unterschieden, womit die Zeitdauer des Auftretens von Krankheitszeichen nach dem Antigenkontakt bezeichnet wurde.

Eine nach der Art der Immunreaktion vorgenommene Klassifikation durch die Immunologen Coombs und Gell unterscheidet vier verschiedene Typen. Bei der Vielfalt der klinischen Erscheinungsbilder allergischer Reaktionen sind jedoch nicht in jedem Fall scharfe Abgrenzungen möglich und Kombinationen verschiedener Typen eher häufig, so daß auch dieses Schema neueren Anforderungen nicht immer genügt.

Zum *Typ I* (auch Anaphylaxie- oder Reagintyp) gehören allergische Reaktionen vom Soforttyp. Sie treten auf, wenn ein Antigen (Allergen) mit durch B-Zellen produzierten IgE-Antikörpern reagiert. Diese sind an Mukosa- und Bindegewebsmastzellen sowie zirkulierende Blutbasophile gebunden. Die Antigen-Antikörper-Reaktion bewirkt durch Mastzelldegranulierung Abgabe präformierter Mediatoren wie Histamin.

Sekundär schließen sich dieser Reaktion weitere Zellen an, die wiederum eine Synthese und Ab-

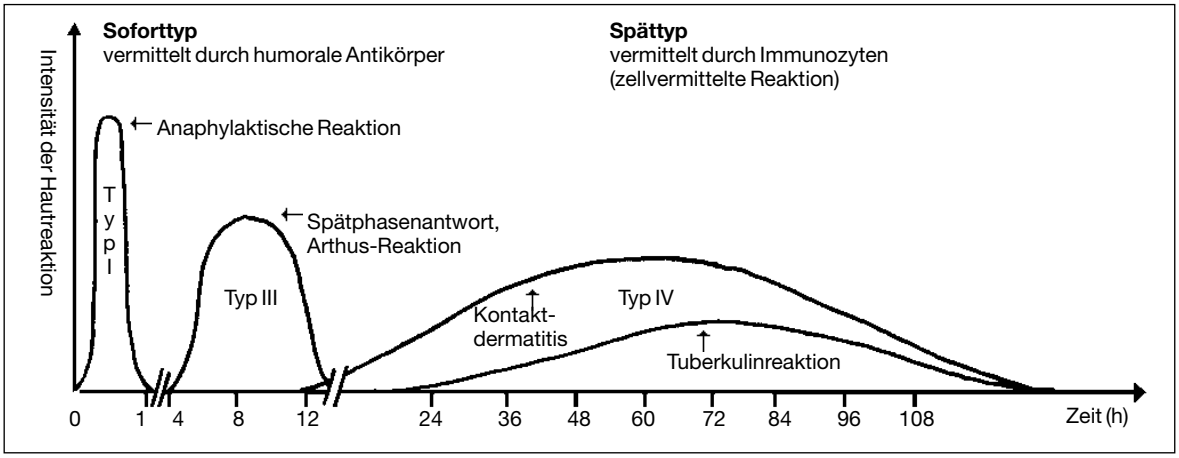


Abb. 2.5 Immunologische Reaktionstypen. Zeitliches Auftreten und Art des Verlaufs kennzeichnen Haupttypen der Überempfindlichkeitsreaktion. Spätphasenantwort und Arthus-Reaktion ähneln sich in ihrem zeitlichen Ablauf. Der Sofortreaktion sind Krankheitsbilder wie Asthma bronchiale, Rhinitis allergica, anaphylaktischer Schock, Urticaria, allergische Reaktionen nach Bienen- und Wespenstichen sowie auf bestimmte Medikamente und Nahrungsmittel zuzuordnen. Die dermatologische Leitmorphe ist die Quaddel. Typ III, Arthus-Reaktion bzw. Immunkomplextyp werden klinisch durch Serumkrankheit, Erythema nodosum, Erythema exudativum multiforme, Immunkomplexkrankheiten u. a. gekennzeichnet. Die dermatologische Leitmorphe ist die Kokarde. Typ IV, die zellvermittelte Reaktion bzw. die Allergie vom Spättyp, zeigt sich klinisch in Form von allergischem Kontaktekzem, host-versus-graft-Reaktion, Tuberkulose, Brucellose, Lepra, Gummata, Mykosen, Mumps, Infiltrationen nach Injektionen von Insulin u. a. Dermatologische Leitmorphe: Papulo-Vesikel, Papel.

gabe von Mediatoren aus Mastzellen provozieren. Die IgE-Antikörper sensibilisieren weitere Mastzellen. Die Reaktionen spielen sich vorwiegend im Bereich der Schleimhautoberflächen und der regionalen Lymphknoten ab und bewirken dort mehr oder wenige starke entzündliche Reaktionen. Durch Rezeptoren an Mastzellen und Blutbasophile gebunden gelangen IgE-Antikörper mit dem Kreislauf in den gesamten Organismus. Dadurch können in Minutenfrist anaphylaktiksche Reaktionen mit ausgeprägten Allgemeinerscheinungen hervorgerufen werden.

Für diese *Typ-I-Reaktion* vom Soforttyp wird auch der Begriff der *Atopie* verwendet. Sie spielt bei der Gruppe der atopischen Erkrankungen die wesentliche Rolle. Typische Beispiele für Krankheitsbilder, für die die Typ-I-Reaktion verantwortlich ist, sind u. a.:

- der anaphylaktische Schock (u. a. auf Bienen- oder Wespenstiche)
- die Rhinitis allergica (der „Heuschnupfen“)
- die Conjunctivitis allergica
- das Asthma bronchiale allergicum
- Nahrungsmittelallergien
- die allergische Urtikaria.

Die durch Sensibilisierung bewirkte Allergenpotenz eines Stoffes ist nur für solche Individuen pathogen, die genotypisch durch eine entsprechende Konstitution auf Atopie festgelegt sind. So unterliegt die Produktion von IgE einer genetischen Kontrolle. Hohe Serum-IgE-Antikörperspiegel werden rezessiv vererbt. Außerdem soll die Allergie-spezifische IgE-Antwort durch Immune-response-Gene gesteuert werden.

Es gibt Hinweise, daß die Anlage zu atopischen Erkrankungen bei 10–20 % der Bevölkerung vorliegt. Offenbar ist es in den vergangenen Jahren zu einer Zunahme der aufgezeigten Krankheitsbilder in den industrialisierten Ländern gekommen, ohne daß bestimmte exogene Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden können. Für Deutschland wird eingeschätzt, daß sich die Zahl der asthmakranken Kinder in wenigen Jahrzehnten mehr als verzehnfacht hat. Auch steigen die Todesfälle an Asthma bronchiale ständig an, jedoch konnte eine einzelne gesicherte Umweltnoxe (Smog?, Dieselabgaspartikel?) bisher nicht dafür verantwortlich gemacht werden. Nach 1989 näherte sich die relative Häufigkeit von Kranken mit atopischen Zustandsbildern in den Ländern der früheren DDR der in den alten Bundesländern innerhalb von drei Jahren an. Insgesamt gehört das Asthma bronchiale derzeit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in den industrialisierten Ländern.

Anamnese und klinisches Bild sind beim Allergiker ausschlaggebend für die Diagnosestellung. Spezifische Laborwerte sind diagnostisch bzw. differentialdiagnostisch zweitrangig.

So korrelieren hohe IgE-Werte deutlich mit dem Vorliegen einer Atopie; ein normaler Serumwert schließt jedoch eine allergische Erkrankung nicht aus.

Reaktionen vom Typ II entstehen durch die Bindung freier zytotoxischer Antikörper (IgG-Subtypen, IgA, IgM) an Antigene, die an der Zellmenbran von Erythrozyten, Leukozyten ode Thrombozyten angelagert oder regelrechte Bestandteile deren Zelloberflächen sind.

Bei den Allergenen kann es sich beispielsweise um Fremdantigene, so u. a. um Viren, oder um Arzneimittelkomponenten handeln, die als Haptene mit der Zellwand bzw. der Zellmembran verbunden sind. Die Antigen-Antikörper-Reaktion bewirkt eine Komplementkaskade, wodurch eine Zerstörung der antigentragenden Zelle resultiert, d.h. es kommt zur „Immunzytopenie“.

Durch die Reaktion der auf der Zellmembran lokalisierten Antigene mit den Immunglobulinen bilden sich häufig *Immunkomplexe,* die ebenfalls nach Aktivierung des Komplementsystems eine Zytolyse der antigentragenden Zellen herbeiführen.

Die *Typ-III-Reaktion* wird auch als Immunkomplextyp bezeichnet, weil dabei die über Lunge, Haut oder Verdauungstrakt aufgenommenen Antigene die Bildung von Antikörpern der IgG-, IgM- und IgA-Klasse herbeiführen, mit denen sie lösliche Immunkomplexe in großer Menge bilden.

Diese lagern sich an Gewebsstrukturen an und bewirken eine Komplementaktivierung, wodurch wiederum Granulozyten angelockt werden, die die Immunkomplexe phagozytieren. Dabei kommt es zur reichlichen Freisetzung von Entzündungsmediatoren und proteolytischen

Enzymen, die eine Schädigung des betreffenden Gewebes in Form einer leukozytär-nekrotisierenden Entzündung mit Ödembildung und Induration hervorrufen. Die eigentliche Ursache für diese pathogene, überschießende Immunkomplexreaktion ist nicht bekannt.

Das Auftreten von Immunkomplexen im Gewebe mit der dabei auftretenden Entzündung, gefolgt von Ödemen, Hämorrhagien und Nekrosen nach intradermaler Injektion eines Antigens bei einem sensibilisierten Tier wird nach dem Erstbeschreiber als *Arthus-Reaktion* bezeichnet.

Der Typ-III-Reaktion sind Krankheitsbilder wie Immunkomplexnephritis, Penicillinallergie, allergische Alveolitis, Erythema nodosum, Erythema exsudativum multiforme und Serumkrankheit zuzuordnen.

Die *Typ-IV-Reaktion*, auch Spättyp-Reaktion genannt, ist durch zellvermittelte Immunmechanismen gekennzeichnet. Sie beruht auf der Reaktion des Antigens mit den sensibilisierten T-Lymphozyten, die entsprechende spezifische Rezeptoren an ihrer Oberfläche aufweisen.

Die Sensibilisierung wird duch verschiedenste Antigene und Haptene ausgelöst. Klinisch bedeutungsvoll sind besonders solche Sensibilisierungen, die im Verlauf mikrobieller Infektionen erfolgen. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang Tuberkulose, Brucellose, Streptokokken- und Pneumokokkeninfekte sowie Erkrankungen durch Viren und Parasiten. Erkrankungen, bei denen die Typ-IV-Reaktion das klinische Bild bestimmt, sind die Tuberkulose mit ihren Verkäsungen und nachfolgenden Kavernenbildungen, die Lues mit der Ausbildung von Gummata, weiterhin Mykosen, Brucellose sowie die host-versus-graft-Reaktion im Rahmen der Transplantationssimmunologie. Weitere klinische Beispiele für die Typ-IV-Reaktion sind u. a. das vielfach beruflich bedingte chronisch-allergische Kontaktekzem und manche Arzneimittelexantheme.

Für die Erkennung einer Typ-IV-Reaktion werden bevorzugt *Hautteste* herangezogen. Beim *Tuberkulintest* kommt es nach intrakutaner Injektion zunächst zu einer passageren Lokalreaktion. Beim Vorhandensein zellulärer Antikörper bildet sich nach 24–48 Stunden ein tastbares Infiltrat, das aus Lymphozyten, Epitheloidzellen und Langhans-Riesenzellen besteht. Mehr als 6 mm im Durchmesser große Infiltrate gelten als positiv, d.h. eine Sesibilisierung gegenüber Mykobakterien liegt vor.

Krankheiten durch Überempfindlichkeitsreaktionen manifestieren sich bei disponierten Menschen in vielen Fällen im ersten Lebensjahr in Form ekzematöser Hautveränderungen als *Neurodermitis atopica* („Milchschorf“). Bereits in den ersten Lebensmonaten lassen sich bei diesen Kindern serologische Hinweise auf eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen erhalten. Hier ergeben sich bereits Anhaltspunkte für später zu erwartende Sensibilisierungen auch gegenüber Inhalationsallergenen.

Die *Rhinitis allergica* tritt meist erstmals bei Jugendlichen auf, und zwar bevorzugt saisonal infolge einer Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen.

Die Beobachtung, daß die aerogene Pollenverbreitung zur Zeit der Blüte gewisser Gräser und Bäume die Beschwerden auslöst, die in Form von Juckreiz in der Nase, starkem Niesreiz, wäßriger Sekretion und Schwellungen der Nasenschleimhaut auftreten, hat im Volksmund zur Bezeichnung „Heuschnupfen“ geführt. Pollenflugkalender und Hinweise in lokalen Radiosendern geben Anhaltspunkte für die Art der die Erkrankung auslösenden Pollen. Die Symptome können aber auch ganzjährig bestehen, so daß eine polyvalente Sensibilisierung anzunehmen ist. Häufig gehen die lokalen Symptome mit Kopfschmerzen, Schmerzen im Bereich der Nasennebenhöhlen und im Rachen sowie starken Allgemeinbeschwerden einher. Kranke mit saisonaler Rhinitis wissen aus Erfahrung, wann sie im Frühjahr oder Sommer von den ihnen bereits bekannten Symptomen befallen werden. Bei der ganzjährigen Rhinitis allergica, die von der vasomotorischen Rhinitis abzugrenzen ist, sollte nach Allergenen in der Wohnung oder am Arbeitsplatz gefahndet werden. Hausstaubmilben, Schimmelpilze, Berufsstäube sind Beispiele für die zahlreichen in Betracht kommenden Allergene.

Die *Conjunctivitis allergica*, die vielfach mit der Rhinitis allergica assoziiert ist, geht mit Juckreiz, Fremdkörpergefühl, verstärkter Tränensekretion und ausgeprägter Hyperämie der Konjunktivalgefäße einher.

Die Lider sind geschwollen und es besteht Lichtempfindlichkeit.

Das *Asthma bronchiale allergicum* ist durch akut auftretende, anfallsweise Luftnot mit vorwiegend exspiratorischer Ventilationsbehinderung gekennzeichnet (s. auch Kap. 7.2.3.2).

Dabei wird die obstruktive Ventilationsstörung durch vermehrte und gestörte Schleimsekretion, Abschilferung von Schleimhautepithelien, entzündlich bedingte Brochialschleimhautschwellung und vor allem durch Spasmen der Bronchialmuskulatur hervorgerufen. Außerdem kommt es zur Vasodilatation mit verstärkter Gefäßpermeabilität und der Ausbildung von perivaskulärem Ödem, so daß Bronchioli und kleine Bronchien verlegt werden können.

Im Asthmaanfall findet sich ein ausgeprägte Dyspnoe mit den Zeichen der Verteilungsstörung, der alveolären Hypoventilation mit Hyperkapnie und der schweren Ventilationsstörung mit akutem Emphysem.

Bei längerem Bestehen tritt zusätzlich eine chronische obstruktive Bronchitis auf.

Unterschieden werden intrinsic und extrinsic Asthma. Dem *intrinsic Asthma*, d.h. dem nichtatopischen endogenen Asthma bronchiale, sind das Infekt-assoziierte Asthma, das Anstrengungsasthma (u. a. Kaltluft als Reiz), das toxisch irritative Asthma, die Asthmaformen infolge der Verabfolgung von Analgetika vom Morphintyp, aber auch psychisch bedingte sowie pathogenetisch unklare Krankheitsbilder zuzuordnen. Das *extrinsic Asthma* bezeichnet das atopische, exogene, konstitutionsallergische Asthma bronchiale. Aber auch hier finden sich Infekte als Schrittmacher der Sensibilisierung.

Als Antigene für das allergische Asthma bronchiale fungieren überwiegend die Inhalationsallergene.

Ihr Umfang ist unzählbar. Sie sind meistens organischer (tierische und pflanzliche Allergene), aber auch nichtorganiser Herkunft (chemische Allergene). Die tierischen Allergene umfassen vorwiegend Haare, Schuppen und Exkremente, die pflanzlichen Allergene treten vorwiegend als Stäube auf. Ein Katalog der häufigsten Inhalationsallergene enthält Hinweise zur „natürlichen“ und beruflichen Exposition sowie Angaben zu Herkunft, Art, Exposition, Vorkommen, Verwendung und Beruf (Fuchs). Besonders häufig sind Pollen, Pilzsporen, Hausstaubmilbe, Tierepithelien und -haare. Relativ selten ist die Sensibilisierung durch Nahrungs- und Arzneimittelallergene auf den Blutweg.

Bei einer Einordnung des Asthma bronchiale entsprechend der Klassifikation nach Coombs und Gell handelt es sich um den Typ I (Soforttyp) und den Typ III (Immunkomplex- bzw. Arthus-Typ): Nach Inhalation des spezifischen Allergens kommt es bereits 10–20 min danach (IgE-vermittelt) zu entsprechender Symptomatik; oder die Krankheitszeichen treten erst 4 bis 13 Stunden nach Inhalation des Antigens als verzögerte Reaktion (IgG-vermittelt) auf.

Vielfach findet sich anfangs als Ausdruck einer Sensibilisierung durch inhalative Allergene eine Überempfindlichkeitsreaktion in Form einer Rhinitis und Konjunktivitis und erst nach Monaten oder Jahren „schleichen sich die asthmatischen Symptome langsam über das Stadium einer allergischen Bronchitis ein“ (Fuchs). Im Laufe von Monaten und Jahren nimmt die asthmatische Dyspnoe langsam zu, und die anfallsfreien Intervalle werden kürzer.

Auch bei Eliminierung des ursprünglich auslösenden Allergens können bei Vorliegen einer „asthmatischen Bereitschaft“ andere chemische, physikalische oder psychische Faktoren die Überempfindlichkeitsreaktion auslösen, d. h. es ist im Verlauf der Erkrankung zu einer polyvalenten Sensibilisierung gekommen.

Für die *Diagnostik* des allergischen Asthma bronchiale sind expositionsbezogene Anamnese und spezielle Untersuchungsverfahren zur Abklärung der allergischen Entstehungsweise und spezifischen Auslösung notwendig.

Eine expositionsbezogene Anamnese kann bereits zur Erkennung des pathogenen Allergens führen, so daß eine entsprechende Prophylaxe bzw. eine Antigenkarenz veranlaßt werden kann. Provokationsproben am reagierenden Manifestationsorgan können die klinische Aktualität von hautpositiven Allergenen ergänzen. Recht weit entwickelt wurden Haut- und Schleimhautproben, die für die Diagnostik herangezogen werden können. Anamnestisch verdächtige Allergene sind durch einen solchen „Bestätigungstest“ zu überprüfen. Mit einer Batterie von Extragruppen werden im Rahmen von „Suchtests“ die vielfältigen Möglichkeiten eingeengt, die letztlich das Ziel haben, durch „Einzeltests“ das pathogene Allergen einzukreisen.

Nicht immer können negative Hautreaktionen das in Betracht kommende Allergen grundsätzlich ausschließen. So sind Abbaustufen von Nahrungsmitteln oder Metaboliten von Arzneimitteln, die die Sensibilisierung bewirken, durch Hauttestung meist nicht zu erfassen.

Bei Kenntnis der auslösenden Ursache, d.h. des spezifischen Antigens, ist eine *Allergenkarenz* die beste Prophylaxe und die einzig kausale Therapie, die konsequent vorzunehmen ist, wenn die Möglichkeit einer Eliminierbarkeit des Antigens gegeben ist.

Das Verfahren stößt beim Kranken nicht immer auf das richtige Verständnis, da dieser oft nicht einsehen will, daß selbst geringste Mengen eines Allergens in der Lage sind, allergische Reaktionen herbeizuführen. Doch gibt es viele Beispiele, daß bereits Spuren eines Allergens sogar über „Zwischenträger" bei entsprechender Disposition und großer Allergenpotenz eine Überempfindlichkeitsreaktion bewirken können. Vielfach sind es „Beistoffe" in den heute angebotenen Nahrungsmitteln, die als Allergene in Betracht kommen. Der Deklarierungszwang auf der handelsüblichen Verpackung soll hier gewisse Auskünfte vermitteln und bereits Sensibilisierte warnen.

Außer der Beseitigung des Antigens aus der Umgebung des Patienten kann auch der Patient aus der Umgebung herausgenommen werden. Eine derartig erforderliche Allergenkarenz bedeutet bei berufsbedingten Allergien in der Konsequenz einen Berufswechsel.

Zweckmäßig erscheint eine Wohnraumsanierung, um Gegenstände zu eliminieren, die auf Grund einer jahrzehntelangen Erfahrung mit bestimmten Allergenen assoziiert sind.

Dies betrift besonders Federbetten, Felle, Zimmerpflanzen, Teppiche und Matratzen. Es ist sicher nicht immer einfach, auf liebgewordene Haustiere wie Kanarienvogel oder Hund zu verzichten, deren Haare bzw. Federn, Schuppen, Exkremente oder Milben als inhalative Allergene in Betracht kommen.

Nicht erwünschte „Haustiere" wie Silberfischchen, Staubläuse und Hausstaubmilben sind ebenfalls durch hochpotente Allergene gekennzeichnet. Da häufig bereits eine polyvalente Sensibilisierung vorliegt, wird eine nur auf ein Allergen ausgerichtete Karenz wirkungslos bleiben müssen.

Der frühzeitige Versuch einer Antigenkarenz ist deshalb geboten, weil die atopisch Erkrankten dazu tendieren, aus einer monovalenten eine polyvalente Allergie zu entwickeln.

Alle diese Maßnahmen erfordern eine gute Compliance, so daß Hinweise, Beratung und Unterstützung des Patienten durch den behandelnden Arzt unverzichtbar sind.

Auch unspezifische Reize sind möglichst zu reduzieren, da diese bei bronchialer Hyperreagibilität die Schleimhaut ungünstig beeinflussen. Dies gilt sowohl für chemische inhalative Einflüsse wie Smog, Rauch und Motorabgase als auch für physikalische Einwirkungen (u. a. Kaltluft). Die Reize durch chronische Infekte sollten ausgeschaltet werden. Dies betrifft die sorgfältige Sanierung einer chronischen Bronchitis oder einer Nasennebenhöhlenentzündung.

Neuere *Antihistaminika* (u. a. Terfenadin) sind in der Lage, einen gewissen protektiven Effekt bei allergischer Rhinitis und saisonalem und leichterem Asthma im Hinblick auf die asthmatische Sofortreaktion auszuüben. Für die Spät- und Entzündungsreaktion ist keine überzeugende Wirkung nachweisbar. Auch Ketotifen ist ausschließlich zur Prophylaxe bei allergischer Rhinitis, Konjunktivitis und allergischen Hauterkrankungen empfohlen. Zu Beginn der Anwendung von Antihistaminika sollte die Basisbehandlung mit Bronchodilatatoren, Theophyllin oder Glucocorticoiden zunächst fortgeführt werden. Müdigkeit und Kopfschmerzen begrenzen meist eine langfristige Anwendung der Antihistaminika.

Die sogenannten *Mastzellblocker* haben als topisch wirksame Substanzen große praktische Bedeutung in der Behandlung der atopischen Erkrankungen erlangt. Sie greifen offenbar an der Mastzelloberfläche an, hemmen die Mastzelldegranulation und damit die Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren. Anwendung finden Dinatriumcromoglycat (DNCG) und Cromoglicinsäure.

Die Mastzellblocker begrenzen auch die Abgabe von Mediatoren anderer Zellen, insbesondere der Eosinophilen. Die Anwendung der Substanzen erfolgte ausschließlich lokal als Augentropfen, Nasentropfen oder -spray, Inhalationslösung, Dosieraerosol, Inhalationskaspel, Suspension und Treibmittel. Offenbar wird durch DNCG auch die Reflexbronchokonstriktion

teilweise gehemmt. Insgesamt ist die Wirkung auf Bronchokonstriktion und bronchiale Hyperreaktivität aber begrenzt. Ein gewisser Vorteil ist die Möglichkeit der wiederholten Anwendung bei weitgehendem Fehlen von unerwünschten Wirkungen. Für die Behandlung akuter Asthmaanfälle sind die Mastzellblocker ungeeignet, so daß ihre Anwendung auf Prophylaxe und Therapie leichter und mäßig ausgeprägter Asthmaformen begrenzt bleibt. Dabei sollte ein individuell unterschiedliches Ansprechen beim Patienten einkalkuliert werden. Auch ist die Zeit bis zum eigentlichen Behandlungseffekt von Patient zu Patient unterschiedlich (2–6 Wochen).

Für die antientzündliche Basistherapie des Asthma bronchiale in seiner mittelschweren und schweren Ausprägung stehen die *Glucocorticoide* bevorzugt als inhalative Applikation zu Verfügung.

Durch Inhibierung der Phosphorlipase-A-2-Freisetzung in Entzündungszellen wird der Arachidonsäurestoffwechsel gehemmt und damit auch Leukotrin und die Prostaglandinsynthese sowie die Freisetzung des Plättchen-aktivierenden Faktors begrenzt. Durch seine katabole Wirkung wird insgesamt die Proteinbiosynthese gehemmt. Dies bedingt im Rahmen des lymphatischen Immunsystems, daß die Glucocorticoide bei entsprechender Dosierung die Antikörperbildung im Sinne einer „Immunsuppression“ unterdrücken.

Der begrenzende Einfluß auf die Zytokin- und Interleukinsynthese der T-Lymphozyten wirkt sich in einer verlangsamten Abwehrsituation aus und erklärt die entzündungshemmende Wirkung der Glucocorticoide. Ihre Anwendung wird von vornherein durch eine Reihe von Gegenanzeigen eingeengt (siehe Kap. 2.3.3). Nebenwirkungen treten praktisch in allen Bereichen auf: Haut (Striae rubrae, Petechien, Steroidakne, verzögerte Wundheilung), Muskel und Skelett (Muskelschwäche, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen), Augen (Glaukom, Katarakt), Psyche (Psychosen, Euphorie), Verdauungstrakt (Ulcus ventriculi, Pankreatitis), Innere Sekretion, Stoffwechsel (Wachstumsverzögerung, Stammfettsucht, Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, Atrophie der Nebennierenrinde, Störungen der Sexualhormonsekretion), Kreislauf (Hypertonie), Gefäßsystem (Thrombophilie, Vaskulitis).

Durch die Entwicklung von Glucocorticoiden zur inhalativen Applikation lassen sich die unerwünschten Wirkungen deutlich reduzieren, wenn die Menge der inhalativen Substanz 800–1000 µg/Tag nicht überschreitet.

Eine derartige Menge entspricht einem Prednisonäquivalent von 5–10 mg/Tag bei oraler Therapie. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit einer effektiven Dauertherapie bei mittelschwerem und schwerem Asthma bronchiale. Für die inhalative Applikation sind Inhalierhilfen erforderlich. Im Anschluß an die Inhalation ist der Mund zu spülen, um Reste der Glucocorticoide zu entfernen und dadurch einer Candidose der Mundhöhle vorzubeugen. Eine gleichzeitige orale Glucocorticoidtherapie ist möglichst bald zu reduzieren.

Unter den Bronchodilatatoren sind die *β2-Sympathikomimetika* am wirksamsten. Weiterhin hemmen sie die Mastzelldegranulation, wodurch sich der günstige Effekt auf die asthmatische Sofortreaktion erklärt.

Neuere langwirkende β2-Mimetika beeinflussen zudem die asthmatische Späreaktion. Auf die Steigerung der bronchialen Reagibilität unter einer längeren Monotherapie von β2-Sympathikomimetika ist hinzuweisen. Ungünstige extrapulmonale Nebenwirkungen ließen sich auf sehr hohe Dosierungen und eine inadäquate Monotherapie zurückführen. Sicher sind β2-Sympathikomimetika bei leichtesten Asthmaformen und im akuten Asthmaanfall zur raschen Broncholyse oder kombiniert mit Glucocorticoiden und/oder DNCG durchaus indiziert.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Substanzen mit hoher β2-Spezifität ergeben sich durch das Vorliegen von β2-Rezeptoren in einigen Gefäßgebieten, durch deren Stimulation es zu Vasodilatation mit Blutdruckabfall und reflektorischer Tachykardie kommt.

Zu den in der Behandlung des Asthma bronchiale seit langem bekannten Substanzen gehört auch das *Theopyllin*.

Die bronchospasmatische Wirkung des Theophyllins und seiner Derivate ist sehr ausgeprägt. Weitere Eigenschaften sind ein immunmodulierender Einfluß auf immunkompetente Zellen sowie eine atemstimulierende und zwerchfellkontraktionsfördernde Wirkung.

In vitro hemmt es die Phosphordiesterase, doch kann mit den therapeutisch wirksamen Dosierungen ein entsprechender Effekt nicht erklärt werden, so daß andere, bisher noch nicht bekannte Mechanismen für den Behandlungserfolg in Frage kommen. Auf Grund seiner Eignung für eine intravenöse Therapie (langsame intravenöse Injektion oder als Infusion) ist es bei gleichzeitiger Verabfolgung von wasserlöslichen Glucocorticoiden besonders für die Behandlung des Status asthmaticus geeignet. Bekannt ist die enge therapeutische Breite von Theopyllin, die durch zusätzlich verabfolgte Medikamente leicht verändert wird. Trotz der Einschränkungen durch Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Hypokaliämie infolge seiner diuretischen Wirkung, Störungen im Bereich des Verdauungstrakts) ist Theopyllin weiterhin eine häufig gebrauchte Substanz in der Therapie des Asthma bronchiale. Dies gilt besonders für die retardierten Präparate sowie als zusätzliche Therapie zur Verbesserung eines ungenügenden Behandlungseffekts von inhalativen Glucocorticoiden und β2-Sympathikomimetika.

Der *Sekretolyse* kommt beim Asthma bronchiale besondere praktische Bedeutung zu, so daß eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine Anfeuchtung der Atemluft sowie die Verabfolgung von Sekretolytika zu gewährleisten ist.

Die *physikalische Behandlung*, die Atemgymnastik sowie Training der Atmungs-, Bauch- und Rückenmuskulatur einbezieht, ist nicht zu vernachlässigen.

Unter *Hyposensibilisierung*, auch „Immuntherapie“ oder „Desensibilisierung“ genannt, versteht man die subkutane Applikation des Allergens, gegen das beim Patienten eine Überempfindlichkeit besteht, in zunächst unterschwelligen, allmählich ansteigenden Konzentrationen bis zum Erreichen einer „Erhaltungsdosis“. Darunter wird Symptomenfreiheit, Beschwerderückgang oder das Ausbleiben systemischer Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum verstanden.

Der Ursprung von Maßnahmen zur Hyposensibilisierung geht auf Beobachtungen zurück, daß bei Versuchstieren nach überstandenem anaphylaktischen Schock für ein bis zwei Wochen trotz erneuter Allergenzuführung keine zweite anaphylaktische Reaktion erzielt werden konnte. Im Rahmen der therapeutisch genutzten Hyposensibilisierung beim Menschen wird versucht, Antikörper zu erzeugen, die nicht der IgE-Klasse zuzuordnen sind bzw. nicht zytophil reagieren. Bei einem Atopiker besteht die Möglichkeit, daß die durch Provokation erzeugten nichtzytotropen Antikörper auf Grund ihrer Zirkulation im Blut eher mit dem Antigen reagieren oder eine höhere Avidität als die zellgebundenen IgE-Antikörper besitzen, so daß es lediglich zur Immunkomplexbildung kommt und die Degranulierung der Mastzellen und Blutbasophilen weitgehend ausbleibt.

Das Ziel der Hyposensibilisierung ist es, den Zustand der Überempfindlichkeit zu mildern. Das Verfahren hat sich in der Behandlung der Rhinitis allergica und der Insektengiftallergie (bei letzterer 90%ige Erfolgsrate) eindeutig als wirksam erwiesen. Auch beim allergischen Asthma bronchiale sind in einem hohen Prozentsatz klinische Besserungen zu erreichen. Eine Hyposensibilisierung ist vor allem bei den Inhalationsallergenen angezeigt, bei denen auf Grund ihres ubiquitären Vorkommens (u. a. Pollen, Milben) eine Allergenkarenz praktisch nicht möglich ist. Stets kommen nur schwere Verlaufsformen für die recht aufwendige, unter Umständen über Monate konsequent durchzuhaltende Therapie in Betracht. Die Allergenaustestung sollte möglichst keine polyvalente Allergenisierung ergeben haben. Auf Grund der Erfahrung werden geeignete Allergene (u. a. Pollen, Hausstaubmilbe, Schimmelpilze, Insektengifte) und fragliche geeignete Allergene (Tierhaare, Berufsstäube, Hausstaub, Nahrungsmittel) unterschieden. Die Erfolgsaussichten sind trotz der langdauernden Therapie mit regelmäßigen Injektionen nicht sicher. Bei der Verwendung wäßriger Allergenextrakte sind Injektionsabstände von 3–7 Tagen einzuhalten. Mit Semidepot-Extrakten betragen die geforderten Intervalle 7–14 Tage.

Mit Nebenwirkungen ist bei dem Verfahren zu rechnen. Die unerwünschte Symptomatik ist breit gefächert und umfaßt Lokalreaktionen (Schwellung, Granulombildung) und auch systemische Komplikationen im Sinne anaphylaktischer Zustandbilder (Asthma, Tachykardie, Schock). Für die Durchführung einer Hyposensibilisierung sollten nur gereinigte und biologisch standardisierte Allergenextrakte herangezogen werden. Die praktische Durchführung dieses mit anderen Injektionstherapien nicht vergleichbaren Behandlungsverfahrens sollte wegen der besonderen Risiken ausschließlich allergologisch erfahrenen Ärzten vorbehalten bleiben.

2.3.8 Antithrombotische Therapie
H. Riess

Die medikamentöse antithrombotische Therapie im Sinne der primären Thromboembolieprophylaxe hat die Prävention thromboembolischer Komplikationen wie z. B. in Risikosituationen perioperativ oder bei Vorhofflimmern zum Ziel. Bei bereits manifester Thromboembolie sollen die Thromboseprogression oder embolische Komplikationen verhindert werden (sekundäre Thromboembolieprophylaxe).

Hierzu werden in der Regel Antikoagulantien oder thrombozytenfunktionshemmende Medikamente verwendet. Bei manifester Thromboembolie kann darüber hinaus durch die Verwendung von Thrombolytika die Auflösung des thrombotischen Materials mit Wiedereröffung der betroffenen arteriellen (z. B. Myokardinfarkt) oder venösen (z. B. Beckenvenenthrombose) Gefäßregion versucht werden.

2.3.8.1 Antikoagulantien

Substanzen, die die Bildung bzw. Wirkung von plasmatischen Gerinnungsfaktoren hemmen und damit die Fibrinbildung verzögern bzw. verhindern, werden als Antikoagulantien bezeichnet.

Die Therapie mit Antikoagulantien ist bei den in der Tabelle 2.5 zusammengestellten Situationen angezeigt. Neben diesen allgemein akzeptierten Indikationen wird im klinischen Alltag die Therapie mit niedrig dosierten Heparindosen zur primären Thromboembolieprophylaxe nicht nur perioperativ, sondern auch in anderen thrombosegefährdeten Situationen, so bei bettlägerigen Patienten mit Herzinsuffizienz, durchgeführt. Dabei ergänzt die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe die allgemeinen physikalischen Maßnahmen wie Mobilisation, Krankengymnastik, Kompression der unteren Extremitäten.

Primär wird meist Heparin aufgrund seiner unmittelbaren Wirksamkeit nach parenteraler Applikation als Antikoagulans verwendet, die längerfristige Antikoagulation wird durch orale Antikoagulantien aufrecht erhalten.

Heparine. Die antikoagulatorische Wirkung von Heparin ist an die ausreichende Verfügbarkeit von Antithrombin III (AT III) gebunden. In Gegenwart von Heparin erfolgt die Inaktivierung der Serinproteasen der plasmatischen Gerinnung – insbesondere Faktor Xa und Thrombin (FIIa) – vielfach beschleunigt (vgl. Kap. 12). Der Heparinkofaktor II (vgl. Kap. 12) besitzt für die Heparinwirkung vergleichsweise geringe klinische Bedeutung.

Das *unfraktionierte Heparin* (UFH) stellt ein Gemisch unterschiedlich langer Mucopolysaccharide mit einem Molekulargewichtsbereich zwischen 5000 und 30 000 Dalton dar, das bevorzugt aus Lunge und Intestinum von Schweinen gewonnen wird. Nach intravenöser Applikation ergibt sich dosisabhängig eine Plasmahalbwertszeit von 1–2 Stunden. Durch Abtrennung niedermolekularer Anteile aus UFH und durch Depolymerisation des UFH entstehen niedermolekulare Heparinpräparationen mit einer Molekulargewichtsverteilung zwischen etwa 3000 und 9000 Dalton. Das Verhältnis der Anti-Xa-Aktivität zur Anti-IIa-Aktivität dieser „low molecular weight heparins“ (LMWH) in Gegenwart von Antithrombin III ist unterschiedlich für verschiedene Präparationen. Orientierend kann ein Verhältnis von 4:1 angegeben werden (UFH 1:1). Nach intravenöser Applikation beträgt die Plasmahalbwertszeit von niedermolekularem Heparin zwei bis vier Stunden. Nach subkutaner Gabe

Tabelle 2.5 Indikationen und Kontraindikationen der Antikoagulantientherapie

Indikationen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
primäre Thromboseprophylaxe – perioperativ („low dose“) – extrakorporale Zirkulation (therapeutisch) – Zustand nach künstlichem Gefäß- oder Klappenersatz (therapeutisch) – Vorhofflimmern (therapeutisch)	Blutungsneigung – manifeste Blutung – hämorrhagische Diathese (Ausnahme: – Verbrauchskoagulopathie) – floride Magen-/Darm-Ulcera – maligner Hypertonus – ZNS-Eingriff/-Blutung (2–4 Wochen)
sekundäre Thromboembolieprophylaxe – Phlebothrombose – Lungenembolie – arterielle Thromboembolie („progressive stroke“)	– Organ-, Liquor-, Arterienpunktion (1 Woche) Verschiedenes – mangelnde Patientencompliance – fehlende Laborkontrollmöglichkeit – Schwangerschaft (Cumarine)

werden niedermolekulare Heparine auch bei niedriger Dosierung weitestgehend resorbiert, während unfraktioniertes Heparin in dieser Situation eine deutlich geringere Bioverfügbarkeit besitzt. Bei therapeutischer Dosierung entspricht die Bioverfügbarkeit subkutan applizierten Heparins nahezu der bei intravenöser Applikation. Heparin wird in Leber und Niere inaktiviert und renal ausgeschieden. Heparin bindet aufgrund seiner Azidität an eine Vielzahl basischer Proteine, insbesondere an den aus aktivierten Blutplättchen freigesetzten Plättchenfaktor 4.

Als wirksame *primäre Thromboembolieprophylaxe* – vorwiegend perioperativ – hat sich die *niedrig dosierte Heparintherapie* („low dose heparin“) mit 10 000–15 000 Einheiten UFH täglich in zwei bis drei Portionen subkutan appliziert bzw. die einmal tägliche subkutane Applikation von LMWH bewährt. Diese medikamentöse Prophylaxe reduziert die postoperative Thromboseinzidenz ohne das perioperative Blutungsrisiko merklich zu erhöhen.

Die niedrig dosierte Heparintherapie benötigt, abgesehen von regelmäßiger Zählung der peripheren Thrombozyten (s. u.), keine Laborkontrollen. Bei hohem Thromboembolierisiko sind in Abhängigkeit von der Art und dem Ausmaß der Operation diese Formen der Prophylaxe nicht ausreichend wirksam, so daß gegenwärtig eine individualisierte UFH-Therapie mit Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) an die Grenze des oberen Referenzbereiches zu empfehlen ist.

Zur therapeutischen Antikoagulation mit UFH wird eine Verlängerung der PTT auf das eineinhalb bis zweifache des oberen Referenzwertes angestrebt. In der Regel erfolgt die therapeutische Heparintherapie durch intravenöse Applikation eines Bolus von 5000 (bis 10 000) Einheiten UFH, gefolgt von einer Dauerinfusion mit etwa 1200 Einheiten pro Stunde.

Im weiteren wird die Dosis PTT-kontrolliert adaptiert. Alternativ zur PTT kann die Thrombinzeit zur Kontrolle der Heparintherapie herangezogen werden. Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, daß die PTT-kontrollierte Heparintherapie auch durch subkutane Applikation entsprechender Dosen zwei- bis dreimal täglich mit mindestens gleichwertigem Nutzen/Risikoverhältnis durchgeführt werden kann. In Kürze ist auch mit der Zulassung der LMWH mit ein- bis zweimal täglicher, subkutaner Applikation zur therapeutischen Antikoagulation bei venösen Thrombosen zu rechnen. Hierbei kann u. U. bei subkutaner Applikation gewichtsadaptierter Dosen auf eine laboranalytische Kontrolle mit Dosisanpassung weitgehend verzichtet werden. Aufgrund der vergleichsweise gesteigerten Anti-FXa-Aktivität der LMWH sind Thrombinzeit und PTT zur Laborkontrolle nicht geeignet. Es besteht die Möglichkeit, durch modifizierte Gerinnungszeitteste bzw. die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität im Plasma die LMWH-Wirkung laboranalytisch zu erfassen.

Bei therapeutischer Antikoagulation ist trotz Beachtung der Kontraindikationen (Tab. 2.6) mit schweren und schwereren *Blutungskomplikationen* bei etwa 1 % der Patienten zu rechnen. Als eine ernste Nebenwirkung ist die Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HAT) aufzuführen, bei der man zwei Typen unterscheidet. Der Typ I tritt bei etwa 5 % der Heparinbehandlungen auf und äußert sich in einem passageren gering- bis mäßiggradigen Absinken der Thrombozytenzahlen bei Therapiebeginn. Der bei weniger als 1 % der Patienten auftretende klinisch bedeutsame Typ II ist immunologisch vermittelt und führt meist 5–14 Tage nach Beginn der Heparintherapie zu schweren Thrombozytopenien, nicht selten mit Absinken der Thrombozytenzahl auf unter 50×10^9/l. Diese HAT Typ II kann mit thromboembolischen Komplikationen verbunden sein (White-Clot-Syndrom). In vitro läßt sich das Vorliegen Heparin-assoziierter thrombozytärer Antikörper nachweisen. Die regelmäßige Kontrolle der peripheren Blutplättchenzahl und die Beendigung der Heparintherapie mit Übergang zu alternativen Methoden der Antikoagulation (z. B. Heparinoid, Hirudin, ist bei der HAT Typ II notwendig. Neben diesen klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen sind gelegentlich *Unverträglichkeitsreaktionen* (z. B. Pruritus und Anstieg der Transaminasen) zu beobachten. Bei länger dauernder Heparintherapie kann es zur *Alopecia diffusa* und zur Entwicklung einer *Osteoporose* kommen. HAT Typ II und Osteoporose scheinen unter LMWH seltener aufzutreten.

Als Antagonist des Heparins steht Protamin zur Verfügung.

Orale Antikoagulantien sind Vitamin-K-Antagonisten wie z. B. die Cumarine. Sie hemmen die postribosomale Gammakarboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der antikoagulatorischen Proteine C und S. Die unter Cumarintherapie in der Leber synthetisierten

Proteine (PIVKA-Faktoren: „protein induced by vitamin K absence“) sind immunologisch nachweisbar aber biologisch weitestgehend inaktiv.

Die Funktionsabnahme der Vitamin-K-abhängigen Faktoren der plasmatischen Gerinnung führt zur Antikoagulation, die laboranalytisch als Erniedrigung des Quickwertes erfaßt wird.

In Deutschland stehen zwei Cumarinpräparate mit hoher Plasmaeiweißbindung und unterschiedlicher Plasmahalbwertszeit (Phenprocoumon: 160 Stunden; Warfarin: 45 Stunden) zur Verfügung. Abhängig von der Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Faktoren sowie der Cumarindosierung tritt die antikoagulatorische Wirkung der Cumarine verzögert auf. In Abhängigkeit von der Plasmahalbwertszeit der verwendeten Cumarine sind nach Absetzen mehrtägige Intervalle bis zur Normalisierung der Gerinnungssituation zu erwarten. Durch diese erschwerte Steuerbarkeit der Cumarintherapie sind sie für kurzfristige Phasen der Antikoagulation ungeeignet.

Aufgrund der unterschiedlichen Empfindlichkeit verschiedener Thromboplastine, ausgedrückt im „International Sensitivity Index“ (ISI), gegenüber dem cumarininduzierten Hämostasedefekt wurde die „International Normalized Ratio“ (INR) eingeführt, um eine bessere Vergleichbarkeit der in verschiedenen Laboratorien enthaltenen Quickwerte zu erreichen:

$$\text{INR} = \frac{\text{Thromboplastinzeit Pat. (sec) ISI}}{\text{Thromboplastinzeit Normalplasma (sec)}}$$

Zunehmende INR-Werte zeigen eine zunehmende Antikoagulation an. Für die jeweilige Indikation werden unterschiedliche INR-Werte empfohlen, die meist zwischen 2,0 und 4,5 liegen. Folgende Antikoagulantienintensität wird derzeit empfohlen: Tiefe Beinvenenthrombosen: Bei reiner Unterschenkelvenenthrombose orale Antioagulation (INR 2,0–3,0), sofern keine Untersuchungsmöglichkeit zum Ausschluß einer Thrombuspropagation besteht. Orale Antikoagulation (INR 2,0–3,0) bei erster postoperativer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie ohne Risikofaktoren für 1–3 Monate. Bei nichtpostoperativen Thrombosen und fehlenden weiteren Risikofaktoren für 3–6 Monate. Ansonsten unter Abwägung der Therapierisiken orale Antikoagulation, solange die Risikofaktoren bestehen.

Vorhofflimmern: Obligate Dauerbehandlung mit oralen Antikoagulantien (INR 2,0–3,0) bei Mitralklappenfehlern und klinisch oder echokardiographisch nachweisbaren Risiken, u. U. mit ASS 300 mg/d bei Kontraindikationen gegen Cumarinderivate.

Akuter Mykoardinfarkt: Obligate Behandlung mit ASS. Eine Steigerung der Effizienz durch Heparin in therapeutischer Dosierung begleitend zur Thrombolyse ist nur bei Verwendung von rekombinantem Gewebe-Plasminogenaktivator („accelerated t–PA“) sicher belegt. *Nebenwirkungen* unter der oralen Antikoagulantientherapie sind selten.

Wesentlich ist die mit zunehmender Intensität der Cumarintherapie zunehmende Blutungsneigung.

Dabei ist bei einer INR zwischen 2,5 und 3 mit bis zu einer relevanten Blutungskomplikation auf 100 Patientenjahre und einer tödlichen Blutungskomplikation in 200 Patientenjahren zu rechnen. Neben diesen Blutungskomplikationen sind die sehr seltenen, meist in der Initialphase der Cumarintherapie auftretenden *Hautnekrosen* („Cumarinnekrosen“) gefürchtet. Darunter versteht man das plötzliche schmerzhafte Auftreten eines lokalisierten makulopapulösen Erythems mit petechialen Blutungen, das rasch, zum Teil unter Blasenbildung, in eine Hautne-

Tabelle 2.6 Medikamentenbedingte Toleranzänderung bei oraler Antikoagulantientherapie

Quick-Wert-Anstieg (Auswahl)	Quick-Wert-Abfall (Auswahl)
ACTH	Acetylsalicylsäure
Adrenalin	Allopurinol
Atropin	Anabolika
Barbiturate	Bezafibrat
Carbamazepin	Breitbandantibiotika
Cholestyramin	Cephalosporine
Corticosteroide	Chinidin
Digitalis	Chloraldehyd
Diphenylhydantoin	Chloramphenicol
Diuretika	Cimetidin
Estrogene	Clofibrat
Glutetimid	Ethacrynsäure
Griseofulvin	Indometacin
Haloperidol	Metronidazol
Laxantien	Oxyphenbutazon
Neuroleptika	Paraaminosalicylsäure
Phenytoin	Penicilline
Rifampicin	Phenylbutazon
Thyreostatika	Sulfinpyrazon
	Sulfonamide
	Testosteron
	Thyroxin

krose übergeht. Nicht selten liegt bei diesen Patienten ein Protein-C-Mangel vor. Initial hohe Dosen an Cumarinen zur Einleitung der oralen Antikoagulantientherapie erhöhen das Risiko des Auftretens einer Cumarinnekrose.

Unerwünschte Wirkungen in Form von *allergischen und gastrointestinalen Symptomen* werden selten berichtet. *Transaminasenanstieg und Haarausfall* werden beobachtet. Aufgrund der teratogenen Wirkung von Cumarinen müssen diese während der Schwangerschaft vermieden werden. Eine Vielzahl bekannter Medikamenteninteraktionen können zum Quickwertanstieg (Thromboemboliegefahr!) bzw. Quickwertabfall (Blutungsgefahr!) führen (Tab. 2.6).

Zur sofortigen *Hemmung des Cumarineffekts* stehen Prothrombinkomplexpräparationen (PPSB) zur Verfügung. Bei parenteraler Vitamin-K-Gabe ist mit einem verzögerten Anstieg des Quickwertes nach mehr als sechs Stunden zu rechnen. Die Gabe größerer Vitamin-K-Mengen erschwert im weiteren Verlauf die Wiedereinstellung mit oralen Antikoagulantien.

2.3.8.2 Thrombolytika

Thrombolytika sind Substanzen, die durch plasminvermittelte Proteolyse des thrombusstabilisierenden Fibrins Thromben auflösen können.

Die therapeutisch zur Verfügung stehenden Thrombolytika sind in Tabelle 2.7 mit ihren wesentlichen Charakteristika zusammengestellt.

Die therapeutische Thrombolyse eines arteriellen oder venösen Thrombus stellt eine therapeutische Alternative zur gefäßchirurgischen Wiedereröffnung der Strombahn dar.

Tabelle 2.8 Kontraindikation zur systemischen Thrombolysetherapie

Absolute Kontraindikationen*	Relative Kontraindikationen*
manifeste Blutungsneigung hämorrhagische Diathesen Hypertonie (unkontrolliert) Endocarditis lenta ZNS-OP/zerebraler Insult (bis 6 Monate) Operationen (7–14 Tage) Magen/Darm-Ulzera	Glomerulonephritis Pankreatitis Leberinsuffizienz Organpunktionen Liquorpunktionen arterielle Punktionen 1. Trimenon der Schwangerschaft diabetische Angiopathie Streptokinase oder APSAC: – vorangegangene Streptokinasebehandlung (3–6 Monate) – vorangegangener Streptokokkeninfekt (3–6 Monate)

* Individuale Abwägung von Nutzen und Risiko der systemischen Fibrinolysebehandlung für den individuellen Patienten.

Im interdisziplinären Konsil sind die Vorteile und Risiken der konkurrierenden Therapieverfahren für den individuellen Patienten abzuwägen. Dabei kommt den Kontraindikationen (Tabelle 2.8) zur Thrombolysetherapie besondere Bedeutung zu.

Die Streptokinase (SK), eine singuläre Peptidkette, wird von beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe C produziert. Sie ist ein indirekter Plasminogenaktivator: SK bildet mit Plasminogen einen äquimolaren Aktivatorkomplex, der, nach autoenzymatischer Umwandlung in einen SK-Plasminkomplex, weiteres Plasminogen in Plasmin überführt. Dies betrifft sowohl thrombusgebundenes als auch zirkulierendes Plasminogen, so daß neben der endogenen Thrombolyse eine Plasminämie mit Proteolysezirkulierender Gerinnungsfaktoren – insbesondere Fibrinogen, Faktor V und Faktor VIII – resultiert.

Tabelle 2.7 Eigenschaften der Thrombolytika

Medikament	Aktivierungstyp	Antigenität	Fibrinspezifität	Plasma-Halbwertzeit	Antikoagulation
Streptokinase	indirekt	+	–	20–25 min	nein
Urokinase	direkt	–	–	7–12 min	ja
r-tPA[1)]	direkt	–	++	2–7 min	ja
APSAC[2)]	direkt	+	(+)	80–60 min (35 min)*	nein

* Deacylierungshalbwertszeit in Plasma

[1)] Rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator
[2)] Acylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivatorkomplex

Dosierung: Bei der Standarddosierung werden 250 000 Einheiten in 20 bis 30 min, anschließend 100 000 Einheiten pro Stunde intravenös verabreicht. Diese in der Regel mehrtägig konzipierte Therapie wird nach 12 bis 24 Stunden anhand von Laborparametern, in der Regel der Thrombinzeit, dosisadaptiert. Im mehrtägigen Verlauf ist nach Absinken der antikoagulatorisch wirksamen Fibrin(ogen)-Spaltprodukte eine Antikoagulation mit Heparin erforderlich. Bei arteriellen und venösen Gefäßverschlüssen wird bevorzugt die ultrahochdosierte Kurzzeitlyse mit 1,5 Mio. Einheiten SK/Stunde für sechs Stunden gegeben. Diese Therapie kann bis zu fünfmal in täglichem Abstand mit intermittierender Heparintherapie durchgeführt werden.

Zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes hat sich die einmalige Gabe von 1,5 Mio. Einheiten SK über eine Stunde bewährt.

Unerwünschte Wirkungen: Leichte allergische Reaktionen mit Urtikaria, Pruritus, Gelenkschmerzen und Fieber sind aufgrund der antigenen Eigenschaften von SK häufiger. Ernsthaftere Kreislaufreaktionen und Bronchospasmen sind selten. Laboranalytisch werden Anstiege der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase beobachtet.

Der acylierte Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex (APSAC) stellt einen präformierten Streptokinase-Plasminogen-Komplex dar, dessen aktives Zentrum durch eine Anisoylgruppe blockiert ist. Diese Acylgruppe schützt den Komplex weitgehend vor Inaktivierung durch zirkulierende Inhibitoren. Bei erhaltenen Fibrinbindungsstellen ist theoretisch eine Anreicherung im Thrombus zu erwarten. Durch progressive Deacylierung erlangt der Komplex enzymatische Aktivität und führt zur Fibrinolyse. Die theoretisch zu erwartende „Fibrinspezifität" ist dosisabhängig praktisch wohl eher von geringer Bedeutung.

Dosierung: APSAC ist zur Therapie des akuten Myokardinfarktes zugelassen. Dabei wird eine Dosis von 30 Einheiten in 5 min intravenös appliziert.

Die antigenen Nebenwirkungen entsprechen denen der Streptokinase.

Urokinase (UK) wird aus humanem Urin, Gewebskulturen und gentechnologisch gewonnen. *Urokinase ist ein direkter Plasminogenaktivator, der durch Plasmainhibitoren inaktiviert werden kann.* Urokinase zeigt keine Fibrinspezifität. Die Plasminämie ist aufgrund der deutlich geringeren Aktivierungsgeschwindigkeit von Plasminogen geringer ausgeprägt; die Proteolyse der Gerinnungsfaktoren bei adäquater Dosierung allerdings ähnlich wie die bei Streptokinase.

Die *Dosierung der Urokinase* ist bei den verschiedenen Indikationen unterschiedlich.

Bei peripheren und venösen Thromben werden initial 250 000 bis 600 000 Einheiten 20 min intravenös appliziert, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 50 000 bis 150 000 Einheiten pro Stunde. Stets ist eine gleichzeitige Antikoagulation mit Heparin (1000 E/h) erforderlich. In Analogie zur ultrahochdosierten Streptokinasetherapie kann auch Urokinase mit 1,5 Mio. Einheiten pro Stunde über sechs Stunden täglich appliziert werden.

Bei Myokardinfarkt werden 3 Mio. Einheiten als Bolus oder über ein bis zwei Stunden kontinuierlich intravenös appliziert. Bei der akuten Lungenembolie wird die früher übliche, meist 24stündige, kontinuierliche Fibrinolysetherapie (Bolus von 4400 Einheiten/kg Körpergewicht über 20 min, gefolgt von der gleichen Dosis pro Stunde i. v.) von der kurzfristigen, höher dosierten UK-Therapie (1 Mio. E / 10 min gefolgt von 2 Mio. E/110 min) verdrängt. Abgesehen von der fehlenden Antigenität unterscheiden sich die unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Urokinasetherapie nicht von denen der Fibrinolytika (s. u.).

Gewebeplasminogenaktivator. Der physiologisch aus Endothel freigesetzte humane Plasminogenaktivator („tissue plasminogen activator", tPA) steht heute gentechnologisch zur therapeutischen Anwendung zur Verfügung („rekombinanter tPA", r-tPA). Zirkulierendes tPA wird durch den Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI) sowie andere Inhibitoren inaktiviert und besitzt nur eine geringe enzymatische Aktivität, bindet aber mit hoher Affinität an Fibrin und Fibrin-assoziiertes Plasminogen. In diesem Komplex wird Plasminogen mit stark gesteigerter Enzymaffinität in Plasmin überführt, welches, weitgehend geschützt vor plasmatischen Inhibitoren, Fibrin proteolytisch abbaut. Diese Fibrinspezifität unterscheidet tPA von den anderen Thrombolytika.

Zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes und der Lungenembolie ist r-tPA zugelassen,

wobei Gesamtdosen von 60 bis 100 mg tPA über 1–3 Stunden in unterschiedlichen Dosierungsregimen zur Anwendung kommen. Aufgrund der hohen Fibrinspezifität und der nahezu fehlenden Plasminämie ist eine parallele Antikoagulation regelhaft notwendig.

Risiken der thrombolytischen Therapie. Trotz intakter Ausgangshämostase ist bei systemischer Fibrinolysetherapie zeitabhängig mit dem Auftreten ernsthafter Blutungskomplikationen zu rechnen. Besonders gefürchtet sind zerebrale Blutungen, die bei weniger als 1 % der behandelten Patienten auftreten.

Antagonisten der Thrombolytika. Bei der meist kurzen biologischen Halbwertszeit der verwendeten Fibrinolytika ist bei Blutungskomplikationen häufig der Therapieabbruch ausreichend. Die therapeutische Hyperfibrinolyse kann durch Aprotinin und synthetische Antifibrinolytika wie Tranexamsäure oder Diaminoäthylbenzosäure antagonisiert werden. Ein aufgrund der Plasminämie entstandener Gerinnungseffekt läßt sich durch Transfusion von gefrorenem Frischplasma, in seltenen Fällen auch von Faktorenkonzentrat, normalisieren.

Lokale Thrombolysetherapie. Durch lokale Applikation des Thrombolytikums können die systemisch wirksamen Spiegel der Thrombolytika und damit Blutungskomplikationen reduziert werden. Dabei wird mittels Kathetertechniken das Thrombolytikum in den Thrombus oder thrombusnah appliziert. In der Regel ist eine begleitende systemische Antikoagulation notwendig. Entsprechende Therapieprotokolle sind für Streptokinase, Urokinase und r-tPA verfügbar.

2.3.8.3 Medikamentöse Thrombozytenfunktionshemmung

Eine Vielzahl von Medikamenten können die thrombozytäre Hämostase hemmen. Indikationen der therapeutischen Thrombozytenfunktionshemmung sind:

- Arterielle Verschlußkrankheit,
- Myokardinfarkt,
- Transitorische ischämische Attacke (TIA),
- Schlaganfall,
- Aortokoronarer Bypass.

Die Dosierungsempfehlungen beruhen auf klinischen Studien, eine Laborkontrolle ist nicht etabliert.

Acetylsalicylsäure (ASS) entfaltet seine thrombozytenfunktionshemmende Wirkung vorrangig durch irreversible Acetylierung der Cyclooxygenase.

Aufgrund der weitgehend fehlenden Proteinsynthesekapazität der Blutplättchen, bedingt die einmalige ASS-Medikation einen anhaltenden Funktionsdefekt der betroffenen Thrombozyten. Die unerwünschte Hemmung der endothelialen Prostacyclinsynthese durch ASS kann durch die Denovosynthese der Cyclooxygenase überwunden werden.

Dosierung: Klinisch relevante Thrombozytenfunktionshemmungen sind für ASS im Dosisbereich um und über 100 mg täglich per os gesichert. Die klinische Bedeutung höherer täglicher ASS-Dosen wird für die verschiedenen Indikationen kontrovers diskutiert.

Die praktisch bedeutsamsten *unerwünschten Wirkungen* sind das vermehrte Auftreten von Gastritiden und Magen-Darm-Ulzera, die zum Therapieabbruch führen können. Außerdem sind unter anderem Hypersensibilitätsreaktionen, hepatische und renale Funktionsstörungen beschrieben worden. Bei Blutungskomplikationen bzw. operativen Eingriffen bleibt der ASS-vermittelte Hämostasedefekt längerfristig bestehen. Eine symptomatische Besserung scheint durch die Transfusion von von-Willebrand-Faktor oder die Gabe von Desmopressin möglich zu sein. Kausal wirksam ist die Transfusion von Thrombozyten.

Ticlopidin hemmt die durch verschiedene Antagonisten induzierte Thrombozytenaggregation ex-vivo 6–72 Stunden nach Einnahme, wobei vorrangig sowohl die primäre als auch sekundäre Phase der ADP-induzierten Aggregation inhibiert werden („ADP-Antagonist“). Diese Thrombozytenfunktionshemmung ist analog zu ASS irreversibel. In klinischen Studien zeigt Ticlopidin eine mit ASS vergleichbare bis überlegene Wirksamkeit.

Weitere thrombozytenfunktionshemmende Medikamente. Die Wirkung von Dipyridamol beruht wohl vor allem auf einer plasmatischen Kumulation des antiaggregatorischen Adenosins. Möglicherweise spielt die Inhibition der thrombozytären Phosphodiesterase mit konsekutiv vermindertem Abbau an zyklischem AMP auch eine Rolle. Die Thrombozytenfunktionshemmung ist reversibel. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Das zur Behandlung der Hyperurikämie eingeführte *Sulfinpyrazon* zeigt kompetitive Hemmeffekte auf die Cyclooxygenase und die Synthese des plättchenaktivierenden Faktors.

Einige kurzlebige *Prostaglandine* besitzen ausgeprägte thrombozytenfunktionshemmende Eigenschaften. Dies gilt insbesondere für Prostaglandin E_1 (PGE_1) und Prostacyklin (PGI_2). Als Wirkungsmechanismus ist die Stimulation der thrombozytären Adenylatcyclase mit Anstieg des intrathrombozytären zyklischen AMP-Spiegels belegt. Die biologisch kurze Halbwertzeit und parenterale Applikationsnotwendigkeit sowie die substanzeigene Vasodilatation mit Blutdrucksenkung limitiert ihre Anwendung.

2.3.8.4 Weitere antithrombotische Medikamente

Zusätzlich zu den angeführten klassischen Antikoagulantien, Thrombolytika und Thrombozytenfunktionshemmstoffen gibt es mehrere Medikamente, die zur antithrombotischen Therapie eingesetzt werden können.

Plasmaersatzlösungen, insbesondere Dextrane, zeigen neben ihren hämatokritsenkenden und rheologiefördernden Eigenschaften eine Hemmung der Thrombozytenfunktion.

Deshalb werden diese auch im Rahmen einer perioperativen primären Thromboseprophylaxe verwendet. Berücksichtigt man die Probleme einer möglichen Volumenüberlastung und die Notwendigkeit der Haptengabe zur Vermeidung schwerwiegender allergischer Zwischenfälle, ist die Anwendung von Dextranen für diese Indikation als sicher einzustufen.

Durch die parenterale, meist subkutane Gabe der antigenen aber nicht kreuzallergenen *Schlangengifte* Ancrod oder Batroxobin, ist aber weniger überzeugend eine kontrollierte Defibrinogenisierung zu erreichen, die zur Verbesserung der Blutrheologie – z. B. bei arterieller Verschlußkrankheit – oder zur Thromboseprophylaxe eingesetzt werden kann. Durch die zu erwartende Antikörperbildung mit Wirkverlust ist die Anwendung dieser beiden Medikamente in der Regel nur kurzfristig möglich.

2.3.8.5 Allgemeine Richtlinien und Vorsichtsmaßanahmen

Prinzipiell bewirkt jede Form der antithrombotischen Therapie eine Zunahme des Blutungsrisikos für den betroffenen Patienten.

Die gleichzeitige medikamentöse Hemmung verschiedener Hämostasekomponenten, z. B. die gleichzeitige therapeutische Antikoagulation und Thrombozytenfunktionshemmung durch Aspirin, erhöht dieses Blutungsrisiko überproportional und bedarf daher der sorgfältigen Indikationsstellung. Daraus leitet sich auch die besondere Sorgfaltspflicht bei der Einleitung und Änderung einer Begleitmedikation zusätzlich zur antithrombotischen Therapie ab. Ferner ist neben den direkten Medikamenteninteraktionen, wie sie insbesondere für die orale Antikoagulantientherapie gut belegt sind, auch ein Einfluß der Begleitmedikation auf die Hämostase (z. B. der thrombozytenfunktionshemmende Effekt von Penicillin und nichtsteroidalen Antiphlogistika) zu berücksichtigen.

Notwendige invasive, diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Patienten unter antithrombotischer Medikation bedürfen in jedem Einzelfall der sorgfältigen Indikation.

Hierbei muß die Notwendigkeit und Dringlichkeit (elektiv versus notfallmäßig) eines Eingriffs und das relative Blutungsrisiko sowie auf der anderen Seite das Thromboembolierisiko bei Verminderung oder Aussetzen der antithrombotischen Therapie berücksichtigt werden. Auch die Steuerbarkeit der Antithrombotika und möglicher Antagonisten ist praktisch bedeutsam.

Am häufigsten stellt sich dieses Problem bei Patienten unter dauerhafter oraler Antikoagulation. Bei fortbestehender Indikation zur Antikoagulantientherapie kann kurzfristig und kurzdauernd durch PPSB-Gabe die Antikoagulation Quickwert-kontrolliert vermindert oder aufgehoben werden. Die zusätzliche Vitamin-K-Applikation führt zur längerfristigen Aufhebung der Cumarinwirkung, so daß die notwendige Antikoagulation in der Regel durch PTT-adaptierte Heparintherapie erfolgen muß. Bei größeren elektiven Operationen wird man in der Regel überlappend die orale Antikoagulation beenden und auf die besser steuerbare Heparintherapie übergehen.

Wie bei den oralen Antikoagulantien ist auch bei der thrombozytenfunktionshemmenden Therapie mit Acetylsalicylsäure oder Ticlopidin an die mehrtägig fortbestehende antithrombotische Wirksamkeit nach Beendigung der Medikation zu denken.

Weiterführende Literatur

Baar, H. A. (Hrsg.): Schmerzbehandlung in Praxis und Klinik. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London 1987

Bartels, M., Poliwoda, H.: Gerinnungsanalysen, Interpretation – Schnellorientierung – Therapiekontrollen. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart – New York 1993

Brostoff, J., Scadding, G. K., Male, D., Roitz, I. M.: Klinische Immunologie. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1993

Bruhn, H. D. (Hrsg.): 6, Kongreß der Ges. f. Thrombose- und Hämostaseforschung, Kiel 21.–24. Febr. 1990. Schattauer, Stuttgart – New York 1990

Christophers, E., Sterry, W., Bräuer, H.: Elementa Allergologica – Bildsynopsis zur Pathophysiologie der allergischen Spätreaktion. Medic. Service, München 1990

Colman, R. W., Hirsch, J., Marder, V. J., Salzmann, E. W.: Hemostasis and Thrombosis – Basis Principles and Clinical Practice, 3. Ed., Lippincott Comp., Philadelphia 1992

Coombs, R. R., Gell, P. G. H.: The classification of allergic reactions underlying disease. In: „Clinical aspects of immunology", Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A. (eds.), Davis, Philadelphia 1963

Dubner, R., Gebhart, G. F., Bond, M. R. (Hrsg.): Proceedings of the Vth World Congress of Pain. Elsevier, Amsterdam – New York – Oxford 1988

Forth, W., Hentschler, D., Rummel, W., Starke, K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage Spektrum Akademischer Verlag Mannheim – Wien – Zürich 1992

Fuchs, E.: Allergische Atemwegsobstruktion. In: Ulmer, W. T. (Hrsg.). Handbuch der Inneren Medizin Bd. IV, Teil 2. Springer, Berlin 1979

Huhn, D., Herrmann, R. (Hrsg.): Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen. 3. Aufl. Fischer, Stuttgart – New York 1995

Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steich, C. (Hrsg.): Schmerz. Thieme, Stuttgart 1972

Koller, F., Neuhaus, K. (Hrsg.): Internistische Notfallsituation. 4. Auflage Thieme, Stuttgart – New York 1987

Lechner, K.: Blutgerinnungsstörungen. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1982

Meng, W., Knappe, G., Dabels, J.: Klinische Endokrinologie. Fischer, Jena 1985

Mueller-Eckhardt C. (Hrsg.): Transfusionsmedizin, Grundlagen. Therapie. Methodik. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1988

Nager, F.: Der heilkundige Dichter – Goethe und die Medizin. 3. Aufl., Artemis, Zürich – München 1992

Riecker, G.: Grundlagen ärztlicher Entscheidungsfindung. Med. Klinik 88. 263–271 (1993)

Ring, J., Ahlborn, R.: Allergische Atemwegsobstruktion. In: Ulmer, W. T. (Hrsg.) Handbuch der Inneren Medizin Bd. IV, Teil 2. Springer, Berlin 1979

Simon, C., Stille, W.: Antibiotika. Therapie. In Klinik und Praxis. 8. Aufl., Schattauer, Stuttgart – New York 1993

Stenzinger, W., Loo, J. v. d.: Kontroversen in Prävention und Therapie von Thrombosen und Embolien. Internist 35, 323–329 (1994)

Stux, G., Stiller, N., Pomeranz, B.: Akupunktur. Lehrbuch und Atlas. 4.Aufl. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1993

Wahn, U.: Das atopische Syndrom. Internist 27, 381–387 (1986)

Wichert, v. P., Feddersen, C. O.: Kontroversen in der Therapie des Asthma bronchiale. Internist 35, 376–384 (1994)

Zenz, M., Jurna, I. (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft Stuttgart 1993

Zidek, W., Zumkley, H.: Elektrolytfibel. Fischer, Stuttgart – New York 1990

3 Grundlagen der Labordiagnostik

I. SCHIMKE

3.1. Präanalytische Phase 77
3.1.1 Störfaktoren 79
3.1.2 Einflußgrößen 80

3.2. Analytische Phase und analytische Beurteilung 81
3.2.1 Zuverlässigkeitskriterien 81
3.2.1.1 Präzision, Unpräzision 81
3.2.1.2 Richtigkeit, Unrichtigkeit 82
3.2.1.3 Analytische Spezifität 82
3.2.1.4 Analytische Sensitivität 82
3.2.1.5 Qualitätskontrolle und -sicherung im Labor 82

3.3 Medizinische Beurteilung 83
3.3.1 Longitudinale Beurteilung 83
3.3.2 Transversale Beurteilung 84
3.3.2.1 Referenzintervall 84
3.3.3 Plausibilitätskontrolle 85
3.3.3.1 Extremwertkontrolle 85
3.3.3.2 Trendkontrolle 86
3.3.3.3 Konstellationskontrolle 86
3.3.4 Validität von Laborbefunden 86
3.3.4.1 Diagnostische Sensitivität 87
3.3.4.2 Diagnostische Spezifität 87
3.3.4.3 Prädiktiver Wert des positiven und negativen Testes 87

3.4 Strategie labordiagnostischer Untersuchungen 89

Weiterführende Literatur 91

Die Labordiagnostik – hier im engeren Sinne Klinische Chemie, Hämatologie und Hämostaseologie – liefert Entscheidungshilfen (Laborbefunde), die zielgerichtetes ärztliches Handeln im Rahmen der Krankheitsprävention, -diagnostik und Therapiekontrolle ermöglichen.

Die Erstellung eines Laborbefundes und dessen Interpretation ist ein komplexer Vorgang, der aus mehreren Teilschritten besteht (Abb. 3.1). Diese *Teilschritte* können zu den folgenden vier Phasen zusammengefaßt werden:

- Präanalytische Phase
- Analytische Phase
- Analytische Beurteilung
- Medizinische Beurteilung.

Die fachgerechte Durchführung dieser Phasen erfordert eine enge Zusammenarbeit von Labor und Klinik/Ambulanz. Dabei nehmen Labor bzw. Klinik/Ambulanz mit unterschiedlicher Wichtung Einfluß auf die vier Phasen. Die qualitätsgerechte Durchführung der präanalytischen Phase sowie die medizinische Beurteilung gehören überwiegend zum Aufgabengebiet von Klinik/Ambulanz. In der Verantwortung des Labors liegt die Durchführung der analytischen Phase und die analytische Beurteilung.

3.1 Präanalytische Phase

Die präanalytische Phase umfaßt die Teilschritte bis zur eigentlichen analytischen Bearbeitung des Untersuchungsmaterials. Dazu gehören:

- Probengewinnung
- Probenlagerung und -transport
- Probenbeurteilung und Vorbereitung für den Analysengang.

Etwa 90 % des Untersuchungsmaterials machen Blut- und Urinproben aus. Weitere Untersuchungsmaterialien sind Stuhl, Liquor cerebrospinalis und Fruchtwasser.

Bei speziellen Fragestellungen werden auch Aszites, Lymphe, Magensaft, Speichel, Syno-

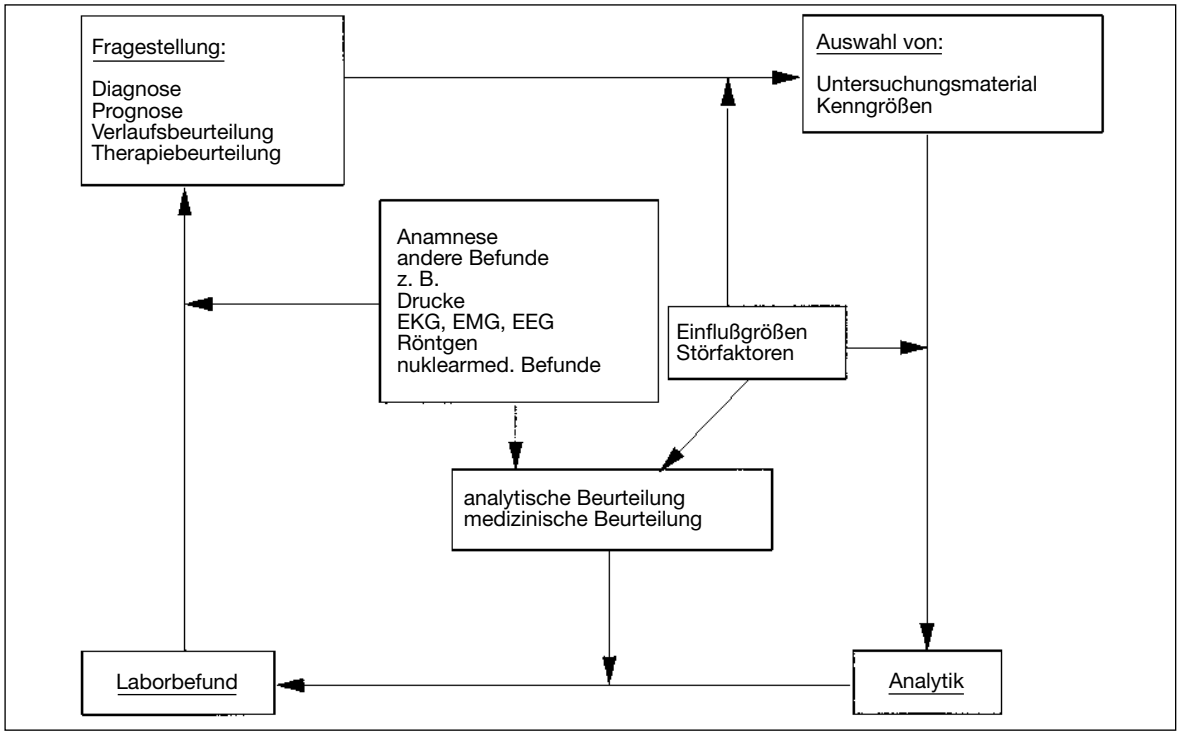


Abb. 3.1 Teilschritte bei der Erstellung eines Laborbefundes

vialflüssigkeit, Ejakulat, Perikard- und Pleuraerguß sowie Gewebe analysiert.

Als Blutproben werden hauptsächlich venöses Blut und Kapillarblut genutzt. Arterielles Blut wird zur Blutgasanalytik eingesetzt.

Obwohl die Zahl der klinisch-chemischen Untersuchungen, die Vollblut als Probenmaterial nutzen, wächst, werden *klinisch-chemische Untersuchungen* auch heute noch bevorzugt an Serum oder Plasma durchgeführt.

Zu beachten ist, daß zwischen Serum und Plasma bei einigen Kenngrößen Differenzen auftreten. Im Vergleich zur Plasmakonzentration kann der größere Zeitbedarf bei der Serumgewinnung zu niedrigeren Glucosekonzentrationen im Serum führen, wenn die glykolytische Kapazität der Blutzellen nicht zusätzlich gehemmt wird (NaF, Monojodazetat). Freisetzung von Kalium und verschiedenen Enzymen (saure Phosphatase, LDH) aus Thrombozyten im Verlauf der Serumgewinnung führt zu höheren Serumwerten. Durch Verbrauch von Fibrinogen im Verlauf der Serumgewinnung werden im Serum niedrigere Gesamtproteinkonzentrationen als im Plasma gemessen.

Bei häufiger Kontrolle (Blutzucker) und problematischer Venenblutgewinnung (Pädiatrie, Geriatrie) wird Kapillarblut als Probenmaterial eingesetzt.

Zu berücksichtigen ist die erhöhte Hämolysegefahr bei der Gewinnung von Kapillarblut und die daraus resultierenden Konzentrationsänderungen im Serum bzw. Plasma (K, LDH, ASAT, ALAT).

Gerinnungsphysiologische Untersuchungen werden in der Regel in Citratplasma (1 Teil Citrat [0,1 mol/l] + 9 Teile Blut) durchgeführt. Für *hämatologische Untersuchungen* wird mit EDTA versetztes venöses Vollblut oder Kapillarblut benutzt.

Bei fachgerechter Abnahme werden keine wesentlichen Unterschiede hämatologischer Kenngrößen bei Verwendung von venösem Blut und Kapillarblut beobachtet.

Bei der Gewinnung von Blut zur Blutgasanalytik (Heparin als Antikoagulans) ist auf anaerobe Abnahme und Transport des Blutes zu achten.

Kapilläre Blutabnahme erfordert eine Hyperämisierung der Entnahmestelle. Zur qualitativen *Urinanalytik* kann Spontanurin verwendet werden; für quantitative Bestimmungen muß Sammelurin (Sammelperiode möglichst 24 h) gewonnen werden. Dazu ist eine genaue Einweisung des Patienten in die Sammeltechnik notwendig.

Eine fachgerechte und den diagnostischen Fragestellungen angepaßte Probengewinnung ist eine entscheidende Voraussetzung für die Erstellung und Interpretation des Laborbefundes.

Blutgerinnsel als Zeichen einer teilweisen Gerinnung des Vollblutes (unzureichende Antikoagulantienkonzentration, unzureichender Kontakt des Blutes mit dem Antikoagulans) führen zu Verstopfungen in den Analysenautomaten (Hämatologie, Blutgasanalytik) oder zu fehlerhaften Ergebnissen (Hämatologie, Hämostaseologie). Neben der bereits angeführten methodenabhängigen Veränderung klinisch-chemischer und hämatologischer Kenngrößen bei Hämolyse (Zunahme erythrozytärer Inhaltsstoffe im Plasma, Abfall von Erythrozytenzahl und Hämatokrit) ist ein häufiger Fehler bei der Probennahme die Kontamination des Probenmaterials mit Infusionslösungen, die vor allem bei Blutentnahme aus dem Infusionsschlauch oder aus der Vene oberhalb der Infusionszufuhr auftritt. Entsprechend der Infusionszusammensetzung kommt es zu Elektrolyt-, Glucose- und Proteinkonzentrationserhöhungen. Andererseits bewirkt die infusionsbedingte Verdünnung Konzentrationsabnahmen.

Eine exogene Kontamination (Eisen, Spurenelemente) kann bei Verwendung von entsprechenden Einweg-Artikeln nahezu ausgeschlossen werden.

Aus organisatorischen und technologischen Gründen ist eine unmittelbare Bearbeitung des Probenmaterials nicht immer möglich.

Für *klinisch-chemische Untersuchungen* sollte Serum bzw. Plasma (kein Vollblut) transportiert und gelagert werden. Kurzzeitlagerung (bis 1 Woche) ist im Kühlschrank möglich, Langzeitlagerung erfordert Temperaturen unter –20 °C.

Blut für *gerinnungsphysiologische Untersuchungen* sollte unmittelbar nach der Probengewinnung zentrifugiert und das plättchenarme Plasma innerhalb von 4 h analysiert werden. Nach Schockgefrierung kann das Plasma bei Temperaturen unter –20 °C gelagert werden.

In Tab. 3.1 sind zeitliche Toleranzgrenzen für die *Bestimmung hämatologischer Kenngrößen* angegeben, wenn das EDTA-Blut bei Zimmertemperatur gelagert wird.

Tabelle 3.1 Zeitliche Toleranzgrenzen für die Untersuchung hämatologischer Kenngrößen (U. Bucher, E. A. Beck, R. Bucher 1988)

Kenngröße	Toleranzgrenze für die Untersuchung	spätere Verarbeitung führt zu
Erythrozyten-senkungsreaktion	6 h	Abnahme
Hämatokrit	24 h	Zunahme
Hämoglobin-konzentration	48–72 h	Trübungen
Erythrozytenzahl	24 h (besser 6 h)	Abnahme
Leukozytenzahl	24 h	Abnahme
Thrombozytenzahl	24 h (besser 12 h)	Abnahme
Blutausstrich für Leukozyten – Differentialzählung	2 h (evtl. 4 h)	morph. Veränderung der Leukozyten
Ausstrich für Retikulozyten-zählung	24 h	Abnahme

Wird das Blut bei 4 °C gelagert, verlängern sich die Zeiten um das Zweifache.
Die *Blutgasanalytik* ist innerhalb von 30 min nach Blutabnahme durchzuführen. Zwischenzeitlich ist das Blut auf Eis zu lagern, um einen metabolisch bedingten Abfall von pO_2 und pH sowie Anstieg von pCO_2 zu vermeiden.
Die qualitative *Urinanalytik* hat innerhalb von 4 Stunden zu erfolgen. Sammelurin wird mit 10%iger Thymollösung konserviert. Einige Bestimmungen erfordern spezielle Vorbereitungen des Untersuchungsgutes. So ist zur Analyse von Katecholaminmetaboliten der Urin unmittelbar nach der Gewinnung anzusäuern.

3.1.1 Störfaktoren

Störfaktoren sind solche, die in vitro Konzentrations- und Aktivitätsänderungen von Kenngrößen hervorrufen oder das Meßverfahren beeinflussen und so zu Meßergebnissen führen, die die in vivo Verhältnisse falsch widerspiegeln.

Die ersteren sind methodenunabhängig. Die Ursachen für die bereits angeführten, im Verlauf

von Probennahme, -transport und -lagerung möglichen Konzentrations- und Aktivitätsänderungen gehören dazu. Störfaktoren, die das Meßverfahren beeinflussen, sind methodenabhängig. Ihr Einfluß läßt sich durch Verbesserung bzw. Veränderung der Methodik einschränken oder ausschließen. Hämoglobin in hämolytischem Serum/Plasma beeinflußt auf Grund seines breiten Absorptionsspektrums verschiedene klinisch-chemische Methoden (z. B. Bilirubinbestimmung). Methodenabhängige Störungen treten bei lipämischen und trüben (bakterielle Kontamination) Probenmaterialien sowie bei Bilirubinämie auf. Zu den methodenabhängigen Störfaktoren gehören auch eine Vielzahl von Pharmaka und biologisch aktiven Substanzen. Seit langem bekannt ist der Einfluß von Ascorbinsäure auf die Blutglucosebestimmungsmethoden. Bei Nutzung der Reduktionsmethode werden unter dem Einfluß von Ascorbinsäure zu hohe, bei der Glucoseoxidasemethode zu niedrige Glucosekonzentrationen gemessen.

3.1.2 Einflußgrößen

Einflußgrößen verursachen in vivo Veränderungen von labordiagnostischen Kenngrößen. Zu permanenten Veränderungen führen Einflußgrößen wie Rasse, Geschlecht und Erbfaktoren.

Schwarze zeigen beispielsweise im Vergleich zu Weißen ein verändertes Blutglucoseprofil im oralen Glucosetoleranztest.

Den Einfluß des Geschlechts dokumentieren geschlechtsspezifische Referenzbereiche (Hormone, hämatologische Parameter, Lipide). Andere Einflußgrößen wirken zeitlich begrenzt (Neugeborenenperiode, Wachstumsperiode, postpubertäre Periode, Alter, Schwangerschaft).

Die Veränderungen betreffen nicht nur Hormone sondern auch hämatologische und viele klinisch-chemische Kenngrößen. Beispiele für altersabhängig geprägte klinisch-chemische Kenngrößen sind alkalische Phosphatase, Cholesterol und Triglyceride. Kurzfristige Veränderungen, die hauptsächlich Hormonkonzentrationen im Blut betreffen, sind Folge circadianer Rhythmen. Die aufgeführten Einflußgrößen sind unbeeinflußbar. Tab. 3.2 zeigt im Gegensatz dazu beeinflußbare Einflußgrößen und Beispiele von Kenngrößen, die durch sie verändert werden.

Zu unterscheiden ist zwischen langfristiger Beeinflussung von Kenngrößen als Folge von Ernährungsgewohnheiten (vegetarische oder fettreiche Kost, Mangelernährung), chronischem Genußmittelkonsum (Alkohol, Rauchen) oder körperlicher Aktivität (Schwerarbeit,Leistungssport) und akuten Veränderungen von labordiagnostischen Parametern unmittelbar nach Nahrungsaufnahme, übermäßigem Genußmittelkonsum und physischer Belastung.

Ein leichtes fettarmes Frühstück ist in der Regel ohne wesentlichen Einfluß auf die Konzentration der meisten Blutbestandteile. 12 h Nahrungskarenz sollte vor der Blutgewinnung zur Glucosebestimmung und zur Analyse des Lipidstoffwechsels eingehalten werden.

Eine Stunde nach leichter Nahrungsaufnahme ist die Bestimmung des postprandialen Blutzuckers, für den gesonderte Referenzwerte ausgewiesen sind, möglich. Vor dem oralen Glucosetoleranztest sollte mehrtägig kohlenhydratreich ernährt werden. Wesentlichen Einfluß auf die Konzentration von Blutbestandteilen hat auch die Körperlage während der Blutabnahme. Die Zunahme des hydrostatischen Drucks beim Übergang vom Liegen zum Stehen führt zur Diffusion von Wasser und niedermolekularen Stoffen (Natrium, Kalium, Glucose, Kreatinin usw.) aus dem Intravasalraum ins Interstitium. Die Folge ist eine intravasale Konzentrationszu-

Tabelle 3.2 Beeinflußbare Einflußgrößen (W. G. Guder 1980)

Einflußgröße	Beispiele für betroffene Kenngrößen
Klima, Höhe	Gerinnungsfaktoren, Erythrozyten, Hämatokrit
Biorhythmen	Tagesrhythmen von Eisen, Kalium, Cortisol, Eosinophile Leukozyten
Körpergewicht	Alaninaminotransferase bei Männern
Körperlage	Eiweiße, eiweißgebundene Bestandteile, Blutzellen
Muskelmasse	Creatininausscheidung im Urin
Ernährung	Harnstoff, Harnsäure, Lipide, Glucose, alle Urinbestandteile
Fasten	Cholinesterase, Complement C 3, Transferrin
Alkohol	Gamma-Glutamyltransferase, Harnsäure, Glucose
Körperliche Aktivität	Hämokonzentration, Leukozyten Creatinkinase, Laktatdehydrogenase, HDL-Cholesterol, Gerinnungsfaktoren Glucose-Toleranztest, Cortisol
Medikamente	a) Therapeutischer Effekt z. B. Allopurinol vermindert Harnsäure) b) Nebenwirkung z. B. Zytostatika vermehren Harnsäure, Antiovulantien erhöhen Kupfer)

nahme zellulärer und makromolekularer Bestandteile des Blutes einschließlich der an Proteine gebundenen Ionen (Calcium, Spurenelemente) und Verbindungen (Steroidhormone, Lipide, Bilirubin, Medikamente). Da es auch bei venöser Stauung und unter physischer Belastung zur Zunahme des Filtrationsdrucks im Gefäß kommt, sind vergleichbare Konzentrationsveränderungen im Blut zu beobachten.

Durch körperliche Belastung kann es zusätzlich zum Übertritt von intrazellulären Bestandteilen aus dem Muskel (Kalium, Enzyme, Myoglobin) ins Blut mit der Konsequenz des Konzentrations- bzw. Aktivitätsanstiegs kommen.

Zu teilweise exzessiven Änderungen der Blutkonzentration von Hormonen (die Noradrenalinkonzentration kann sich beim Übergang vom Liegen zum Stehen verdoppeln) kommt es sowohl unter physischem als auch psychischem Streß.

Exakt standardisierte Blutentnahmen sind deshalb Grundvoraussetzung für die Bewertung von Bluthormonkonzentrationen.

Auch diagnostische und therapeutische Maßnahmen sind als wichtige Einflußgrößen zu berücksichtigen. Intramuskuläre Injektionen, Muskelbiopsienahmen und Traumen erhöhen die Konzentration muskelspezifischer Proteine (Myoglobin, Creatinkinase) aber auch von Akutphase-Proteinen im Blut. Medikamente können über Enzyminduktion in der Leber zu Aktivitätszunahmen im Blut führen (Gamma-GT). Medikamenten- oder strahleninduzierte Zytopenien müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

3.2 Analytische Phase und analytische Beurteilung

Die vergangenen 20 Jahre haben zu wesentlichen Fortschritten in der Labordiagnostik geführt. Aufwendige Probenvorbereitung (Enteiweißung, Anreicherung, Extraktion) sind in der Routinediagnostik nur noch selten notwendig. Viele Methoden werden vollautomatisiert von der Probenaufnahme bis zur Ergebnisdokumentation durchgeführt.

Qualitative Analysen mit den Alternativaussagen positiv oder negativ, die teilweise noch in der Serologie und Urindiagnostik eingesetzt werden, sind mehrheitlich durch semiquantitative oder quantitative Methoden ersetzt worden. Voraussetzung für die Nutzung von Methoden in der Labordiagnostik ist die Kenntnis ihrer *Zuverlässigkeit*, die durch *Zuverlässigkeitskriterien* beschrieben werden kann.

3.2.1 Zuverlässigkeitskriterien

3.2.1.1 Präzision, Unpräzision

Präzision ist die Übereinstimmung von Mehrfachmessungen der gleichen Probe. Der Zahlenwert der Abweichung vom Mittelwert bei Mehrfachmessungen wird als Unpräzision bezeichnet.

Zu unterscheiden ist:
Unpräzision in der Serie: Sie ergibt sich bei Mehrfachmessung derselben Probe innerhalb einer Serie, gemessen unter identischen Bedingungen.

Unpräzision von Tag zu Tag: Dabei wird dieselbe unveränderte Probe unter identischen Bedingungen über mehrere Arbeitstage (z. B. an 30 Tagen) gemessen.

Unpräzision unter Vergleichsbedingungen: Untersuchung derselben Probe unter Vergleichsbedingungen in verschiedenen Laboratorien.

Ursache der Unpräzision sind zufällige Fehler (ungenaues Pipettieren, Temperaturschwankungen usw.). Diese Fehler sind unvermeidbar und führen zu einer Streuung der Meßwerte um einen Mittelwert x nach Art der Gauß-Verteilung.

Damit läßt sich die Unpräzision durch die *Standardabweichung (S)* bzw. den *Variationskoeffizienten (VK)* beschreiben.

$$S = \sqrt{\frac{\Sigma x_i - x)^2}{n^{-1}}}$$

$$VK\ (\%) = S \times 100 / x$$

x_i = *Einzelwert*, x = *Mittelwert*, n = *Anzahl*

Welche *Anforderungen an die Präzision* zu stellen sind, wird durch die biologische Streuung der zu messenden Kenngrößen bestimmt.

Die Unpräzision von Tag zu Tag darf $^1/_8$, besser $^1/_{12}$ des Referenzintervalls für diese Kenngröße nicht überschreiten.

Dies stellt für Kenngrößen, die in engen Grenzen geregelt sind (Na, Chlorid, Kalium, Glucose im Serum, Osmolarität) hohe Anforderungen an die von Tag-zu-Tag-Präzision der genutzten Methode.

Beispiel:
Referenzintervall Na im Serum 135–145 mmol/l
Breite des Referenzintervalls 10 mmol/l
erlaubte S_T (Unpräzision von Tag zu Tag)

$$= 10\ mmol/l\ x\ \frac{1\quad(1)}{8\quad(12)} = 1{,}25(0{,}83)\ mmol/l$$

3.2.1.2 Richtigkeit, Unrichtigkeit

Richtigkeit ist die Übereinstimmung des gemessenen Wertes mit dem wahren Wert. Der Zahlenwert der Abweichung des Mittelwertes von Wiederholungsmessungen vom wahren Wert wird als Unrichtigkeit bezeichnet.

Ursache der Unrichtigkeit sind systematische Fehler (falsche Reagenzienkonzentration, Messung außerhalb des linearen Meßbereiches, falsche Temperatur bei Enzymaktivitätsbestimmungen, Matrixeffekte usw.).

Die Richtigkeit wird bestimmt:

- an Kontrollproben, deren Sollwert in *„Sollwertlaboratorien“* ermittelt wurde. Sollwerte sind methodenabhängig,
- an Kontrollproben, für die in *„Referenzlaboratorien“* Referenzmethodenwerte ermittelt wurden. Referenzmethodenwerte sind methodenunabhängig.

„Sollwert-“ und „Referenzlaboratorien“ werden durch die Bundesärztekammer bestellt. Beim Fehlen von Kontrollproben kann die Wiederfindungsrate zur Beurteilung der Richtigkeit genutzt werden.

Entscheidenden Einfluß auf die Richtigkeit einer Methode hat die analytische Spezifität. Die Richtigkeit ermöglicht die Vergleichbarkeit von Laborbefunden, die mit unterschiedlichen Methoden erhoben wurden.

Durch Auswirkung auf die Lage und Breite von Referenzbereichen hat sie auch Einfluß auf die medizinische Beurteilung.

3.2.1.3 Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität gibt die Fähigkeit einer Methode an, nur den Bestandteil in einer Probe zu messen, den sie vorgibt meßtechnisch zu erfassen.

Enzymatische und immunologische Bestimmungsmethoden haben entscheidend zur Steigerung der analytischen Spezifität und Sensitivität beigetragen. Bei der Blutglucosebestimmung wird mit enzymatischen Methoden (Glucoseoxidase-, Glucosedehydrogenase-, Hexokinasemethode) eine höhere Spezifität erreicht als mit der früher genutzten Reduktionsmethode. Sichtbarer Ausdruck dafür sind niedrigere Meßwerte bei Einsatz der enzymatischen Methoden.

3.2.1.4 Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität ist ein Maß für das Auflösungsvermögen einer Methode und wird durch die Präzision bestimmt.

In der Regel ist definiert, daß zwei Werte dann voneinander verschieden sind, wenn die Differenz der Meßwerte größer als der dreifache Streubereich (3S) der Methode ist. Damit in Zusammenhang steht die *untere Nachweisgrenze*, die als $x \pm 3S$ des Probenleerwertes definiert ist. Die *obere Meßwertgrenze* beendet den Bereich der linearen Beziehung zwischen Meßwertsignal und Konzentration/Aktivität. Bei Konzentrationen/Aktivitäten oberhalb der Meßwertgrenze muß das Probenmaterial verdünnt werden.

3.2.1.5 Qualitätskontrolle und -sicherung im Laboratorium

Die Aufrechterhaltung der analytischen Zuverlässigkeit von Methoden im Verlauf des routinemäßigen Einsatzes erfordert eine kontinuierliche Qualitätskontrolle und Maßnahmen zur Qualitätssicherung. Man unterscheidet *interne* und *externe Qualitätskontrolle*. Ziel beider Kontrollverfahren ist die *Sicherung von analytischer Präzision und Richtigkeit*.

Wichtiges Hilfsmittel zur Qualitätskontrolle sind *Kontrollproben*.

Sie sollen in ihrer Zusammensetzung (Haupt- und Nebenbestandteile) den Patientenproben weitestgehend entsprechen und in ihren Eigenschaften über den Verwendungszeitraum stabil sein. Die Konzentration/Aktivität der zu prüfenden Kenngröße sollte der häufigsten Entscheidungsgrenze (obere Grenze des Referenzintervalls bei krankheitsbedingtem Anstieg der Kenngröße, untere Grenze des Referenzintervalls bei krankheitsbedingtem Abfall) entsprechen. Häufig werden Kontrollproben, die ver-

schiedene Konzentrations-/Aktivitätsbereiche (Referenzbereich, pathologischer Bereich) repräsentieren, parallel eingesetzt.

Für die Richtigkeitskontrolle muß der Sollwert der Kontrollproben ermittelt sein. Die Sollwertermittlung erfolgt in Referenzlaboratorien mit definitiven Methoden (ergeben definitive Werte = bestmögliche Annäherung an den wahren Wert) oder Referenzmethoden (definierte Präzision und Richtigkeit der Methode und Störgrößen sind bekannt).

Interne Qualitätskontrolle

Die interne Qualitätskontrolle dient der Qualitätssicherung innerhalb eines Laboratoriums.

Dazu wird in einer Vorperiode von ≥20 Tagen eine Präzisionskontrollprobe analysiert. Aus den erhaltenen Meßwerten wird x ± S (Standardabweichung von Tag zu Tag) errechnet und mit diesen Werten für jede Meßgröße eine *Kontrollkarte* angelegt. Auf der Ordinate der Kontrollkarte werden x ± 2S und x ± 3S angegeben und davon ausgehend parallel zur Abszisse Mittelwert ± 2S- und ± 3S-Linien eingezeichnet. Die ± 2S-Linien werden als obere und untere Warngrenze, die ± 3S-Linien als obere und untere *Kontrollgrenzen* definiert.

Zur Prüfung der Präzision an den folgenden Untersuchungstagen, die in der Kontrollkarte auf der Abszisse aufgetragen sind, werden täglich die für die Präzisionskontrolle ermittelten Werte in die Kontrollkarte eingetragen. *Eine Analysenmethode ist außer Kontrolle,* wenn:

- ein Wert außerhalb der Kontrollgrenzen liegt,
- 7 aufeinanderfolgende Werte steigende oder fallende Tendenz zeigen,
- 7 aufeinanderfolgende Werte oberhalb oder unterhalb der Mittelwertlinie liegen.

Während die Präzisionskontrolle in jeder Serie bzw. an jedem Tag vorgenommen wird, sollte die Richtigkeitskontrolle in jeder vierten Serie bzw. an jedem vierten Tag vorgenommen werden. Ausreichende Richtigkeit wird erreicht, wenn der für die Richtigkeitskontrollprobe ermittelte Wert sich im x ± 3S Bereich des Soll- bzw. des Referenzmethodenwertes befindet.

Der Sollwert bzw. Referenzmethodenwert sollte dem unmittelbaren Bearbeiter der Analyse unbekannt sein.

Externe Qualitätskontrolle

Die externe Qualitätskontrolle erfolgt in Ringversuchen und dient zur Sicherung der Vergleichbarkeit von Analysendaten, die in unterschiedlichen Laboratorien erhoben wurden.

Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer erhält jeder Teilnehmer zwei Richtigkeitskontrollproben mit unterschiedlicher Konzentration/Aktivität. Soll- bzw. Referenzmethodenwerte sind dem zu überprüfenden Labor unbekannt. Als obere bzw. untere Kontrollgrenze sind x ± 3S der Soll- bzw. Referenzmethodenwerte definiert.

3.3 Medizinische Beurteilung

Jedes mit der geforderten analytischen Zuverlässigkeit erstellte Analysenergebnis bedarf der medizinischen Beurteilung. Die medizinische Beurteilung berücksichtigt biologische Daten des Patienten sowie die ärztliche Fragestellung. Dadurch wird ein Analysenergebnis zum *Laborbefund.*

Die *Interpretation des Laborbefundes* durch den Arzt basiert auf ärztlicher Erfahrung, Kenntnis des Patienten, Verdachtsdiagnose, Krankheitsverlauf und weiteren Befunden. Sie bildet die Grundlage für Entscheidungen im Rahmen ärztlichen Handelns.

Zur medizinischen Beurteilung werden longitudinale und transversale Beurteilung eingesetzt.

3.3.1 Longitudinale Beurteilung

Die longitudinale Beurteilung beruht auf der Auswertung von Analysenergebnissen einer Person, die im Rahmen von Zeitreihen ermittelt wurden (Vergleich mit vorherigen Werten = Trendbewertung).

Werden Kenngrößen von einer Person während eines längeren Beobachtungszeitraumes wiederholt bestimmt, streuen die Ergebnisse geringer als bei einem alters- und geschlechtsgleichen Referenzkollektiv. Solche individuellen Referenzwerte sollten im Rahmen der Longitudinalbeurteilung zu einem frühen Erkennen von Veränderungen labordiagnostischer Kenngrößen führen.

Bevorzugte Einsatzgebiete der Longitudinalbeurteilung sind die Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapiekontrolle.

Grundlage der longitudinalen Beurteilung von zwei Analysenergebnissen ist die *kritische Differenz*, die durch die Standardabweichung der Methode von Tag zu Tag bestimmt wird und der dreifachen Standardabweichung (3S) entspricht. Danach sind zwei Meßwerte dann als voneinander verschieden anzusehen, wenn die Meßwertdifferenz größer als die kritische Differenz ist. Die longitudinale Beurteilung von Zeitreihen von Meßwerten stellt höchste Anforderungen an die Präanalytik. Störfaktoren müssen ausgeschlossen, auf Einflußgrößen muß streng geachtet werden. Longitudinalbeurteilungen sollen nur bei Analysenergebnissen aus einem Labor vorgenommen werden.

3.3.2 Transversale Beurteilung

Die transversale Beurteilung beinhaltet die Auswertung von Analysenergebnissen eines Individuums durch:

- Vergleich mit einem Referenzintervall (z. B. Blutglucose)
- Vergleich mit einer Entscheidungsgrenze (z. B. orale Glucosebelastung)
- Vergleich mit einem therapeutischen Bereich.

3.3.2.1 Referenzintervall

Die teilweise heute noch gebrauchten Begriffe „Normalwert“, „Normalbereich“ sollten nicht mehr benutzt werden.

In klinischer Auslegung wird „normal“ im allgemeinen synonym mit „gesund“ gebraucht, ist jedoch im Sprachgebrauch auch mit vielfältigen anderen Aussagen belegt. Darüber hinaus gibt es keine „absolute Gesundheit“ = „Normalität“, so daß der Begriff „normal“ nur ungenügend im Hinblik auf labordiagnostische Kenngrößen definiert ist. Als Folge von Einflußgrößen können „normale“ Kenngrößen eine erhebliche Variabilität besitzen.

Referenzintervalle werden demgegenüber unter Berücksichtigung von Einflußgrößen für definierte Gesundheitszustände erarbeitet.

Das Konzept der *Ermittlung von Referenzintervallen* ist in Tab. 3.3 dargestellt.

Referenzintervalle ergeben sich danach aus der statistischen Bearbeitung der für *Referenzindividuen* in einer *Referenzstichprobe* ermittelten Meßwerte *(Referenzwerte)* und deren Verteilung.

Die Anzahl der eine repräsentative Stichprobe (Referenzstichprobe) ergebenden Referenzindividuen ist noch Gegenstand von Diskussionen. Referenzindividuen sind durch einen exakt definierten Gesundheitszustand gekennzeichnet. Danach können Referenzindividuen mit beliebigem, jedoch eindeutig definiertem Gesundheitszustand (klinisch gesund, genau gekennzeichnete Krankheit, Schwangerschaft, Risikofaktorenträger, genetische Varianten) zur Erstellung von entsprechenden Referenzwerten bzw. Referenzintervallen ausgewählt werden. Diese Auswahl erfolgt unter Hinzuziehung von entsprechenden Ausschlußkriterien.

In der Labordiagnostik verbindet man üblicherweise (wenn dies nicht extra anders ausgewiesen ist) den Begriff Referenzintervall mit dem Gesundheitszustand „nicht krank“.

Die *Auswahl der Referenzindividuen erfolgt* in diesem Fall *unter Zuhilfenahme nachfolgender Ausschlußkriterien:*

- Erkrankungen von Herz, Leber, Lunge, Niere,
- Genußmittel- und Arzneimittelgebrauch (z. B. Rauchen, Alkohol, Kontrazeptiva), wenn sie als Einflußgrößen oder Störfaktoren der jeweiligen Parameter bzw. der genutzten Methode bekannt oder solche Wirkungen anzunehmen sind,
- Schwangerschaft und andere physiologische Besonderheiten,
- Risikofaktoren.

Tabelle 3.3 Konzept der Ermittlung von Referenzwerten (D. Stamm 1989 in H. Greiling und A. M. Gressner)

Referenz-Individuen	bilden eine
Referenz-Population	aus der gezogen wird eine
Referenz-Stichprobe	bei der bestimmt werden
Referenz-Werte	bei denen beobachtet wird eine
Referenz-Verteilung	aus der ermittelt werden
Referenz-Grenzen	durch die definiert werden
Referenz-Intervalle	

Sowohl unveränderliche Einflußgrößen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse), die in vielen Fällen zu gruppenspezifischen Referenzintervallen führen, sowie veränderliche Einflußgrößen (z. B. Körpergewicht, physische Aktivität, Ernährungsgewohnheiten) sollten bekannt und dokumentiert sein.

Die ermittelten Referenzintervalle beziehen sich außerdem auf standardisierte Abnahmeorte und -bedingungen sowie die Art des Probenmaterials. Die Breite und Lage des Referenzintervalls wird durch die Zuverlässigkeitskriterien der Analysenmethode beeinflußt.

Die Konzentration / Aktivität von Kenngrößen einer Referenzstichprobe unterliegt aufgrund intraindividueller und interindividueller Ursachen (biologische Streuung) sowie als Folge der Unpräzision von Tag zu Tag der Analysenmethode (methodische Streuung) einer Streuung. Daraus resultiert eine Verteilung (Referenzverteilung), die aber nur in seltenen Fällen einer Gauß-Normalverteilung entspricht. Eine Ermittlung des Referenzintervalls aus der Berechnung von $x \pm S$ ist damit unzulässig. Bei Vorliegen einer *nichtnormalen Verteilung* (z. B. log-normale, bimodale Verteilung) wird das Referenzintervall durch *Perzentilen* eingegrenzt. Als Referenzintervall wird in der Regel das Intervall innerhalb der 2,5 und 97,5 Perzentile definiert, so daß 95 % der Meßwerte sich innerhalb des Referenzintervalls befinden, 2,5 % jeweils unter- bzw. oberhalb. Liegt eine Gauß-*Normalverteilung* der Kenngröße vor (Blutglucose), entspricht das Intervall zwischen der 2,5 und 97,5 Perzentile annähernd dem $x \pm 2S$-Bereich. Liegt die untere Grenze des Referenzintervalls nahe Null bzw. der Nachweisgrenze, wird das Referenzintervall in den Grenzen der 0 und 95 Perzentile definiert, 5 % der Meßwerte liegen dann oberhalb des Referenzintervalls.

Zu unterscheiden ist zwischen den *Referenzgrenzen und Entscheidungsgrenzen.* Entscheidungsgrenzen können entsprechend der Fragestellung variiert werden (Abb. 3.2).

3.3.3 Plausibilitätskontrolle

In der Plausibilitätskontrolle wird ein Analysenergebnis unter analytischen und klinischen Gesichtspunkten auf seine Glaubwürdigkeit geprüft, um grobe Fehler (nicht erkannte Einflußgrößen und Störfaktoren, Probenverwechslungen, fehlerhafte Ergebnisübermittlung) zu erkennen.

Neben einer *laborinternen Plausibilitätskontrolle* ist eine *allgemeine Plausibilitätskontrolle,* die nur unter Zuhilfenahme von Zusatzinformationen möglich ist, notwendig. Diese sind in der Regel nur dem behandelnden Arzt zugänglich (Zustand des Patienten, Kenntnis von Einflußgrößen und Störfaktoren, Ergebnisse anderer diagnostischer Verfahren).

Die laborinterne Plausibilität besteht aus mehreren Teilschritten. Sie nutzt transversale und longitudinale Prüfverfahren.

3.3.3.1 Extremwertkontrolle

In der Extremwertkontrolle wird das einzelne Analysenergebnis mit empirischen Erwartungsgrenzen für die entsprechende Kenngröße verglichen.

Je nach Wahl der Grenzen wird ein unterschiedlicher Anteil von Werten als unplausibel und damit klärungsbedürftig erkannt. Es ist unzweckmäßig Extremwertgrenzen so zu legen, daß Werte außerhalb dieser Grenzen mit „dem Leben unvereinbar" sind. Die Weite dieses Bereiches ist für eine Plausibilitätskontrolle ineffektiv. Es sollten deshalb Grenzen definiert werden, außerhalb dieser Werte zwar biologisch möglich sind, jedoch statistisch betrachtet selten vorkommen. Werden im Labor Analysenergebnisse von Kenngrößen gesammelt, die über einen längeren Zeitraum in einem umfangreichen unselektionierten Patientengut bestimmt wurden, kann

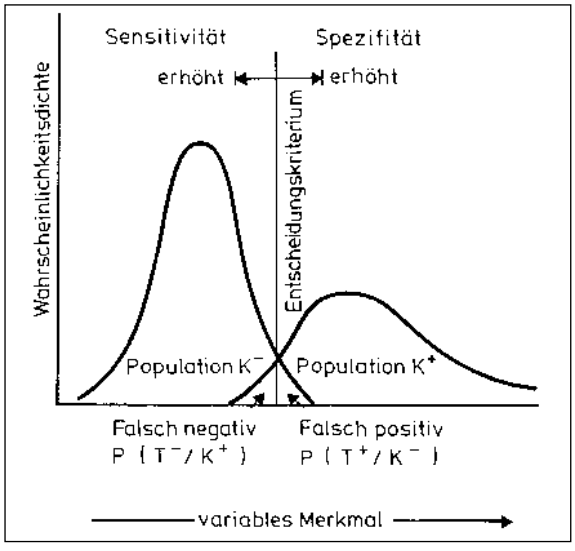


Abb. 3.2 Diagnostische Empfindlichkeit (Sensitivität) und Spezifität in Abhängigkeit von der Lage des Entscheidungskriteriums (J. Büttner 1989 in H. Greiling und A. M. Gressner)

z. B. der Bereich zwischen der 0,5 bzw. 2,5 Perzentile und 99,5 bzw. 97,5 Perzentile der Verteilung der jeweiligen Kenngröße ermittelt werden. Obwohl sie nach statistischen Gesichtspunkten möglich sind, würden entsprechend den gewählten Grenzen 1 % bzw. 5 % der Werte als unplausibel bezeichnet werden. Je enger die Extremwertgrenzen (besser als Warngrenzen bezeichnet) gesetzt werden, um so intensivere Kommunikation von Labor und Klinik/Ambulanz zur Klärung unplausibler Werte ist notwendig.

3.3.3.2 Trendkontrolle

In der Trendkontrolle wird das aktuelle Analysenergebnis mit vorherigen Resultaten des Patienten verglichen. Sie entspricht damit der Longitudinalbeurteilung und nutzt deren Bewertungskriterien.

Voraussetzung sind jedoch der Ausschluß akuter Zustandsänderungen des Patienten, intensive Therapie usw., die zu großen Konzentrations-/Aktivitätsschwankungen von Parametern führen können.

3.3.3.3 Konstellationskontrolle

In der Konstellationskontrolle (Mustererkennung) wird die Vereinbarkeit des Analysenergebnisses mit den Analysenergebnissen anderer Kenngrößen geprüft.

Grundlage ist entweder eine gesetzmäßige mathematische oder eine statistisch ermittelte Beziehung von Kenngrößen.

Beispiel für eine mathematische Beziehung ist die Henderson-Hasselbalch-Gleichung, die man in der Blutgasanalytik zur Konstellationskontrolle nutzt. Ein weiteres Beispiel ist die sogenannnte „Anionenlücke“ (siehe Lehrbücher Klinische Chemie).

Statistisch ermittelte Beziehungen bestehen beispielsweise im Blut zwischen erhöhter Kreatinin- und Harnstoffkonzentration. Bei einer Leberschädigung ist neben der Erhöhung der ALAT auch ein Anstieg von ASAT zu erwarten. CK-MB-Erhöhung ohne Zunahme der Gesamt-CK ist nicht möglich.

3.3.4 Validität von Laborbefunden

Laborbefunde sollen dem Arzt Informationen liefern, die ihm als Entscheidungshilfen bei ärztlichen Fragestellungen (z. B. risikofrei / risikobehaftet, gesund / krank, Therapieerfolg / -mißerfolg) dienen.

Ein nach den zuvor beschriebenen Kriterien als analytisch zuverlässig und auch plausibel ausgewiesenes Testergebnis besitzt jedoch nicht zwangsläufig einen ärztlich relevanten Informationsgehalt.

Die Brauchbarkeit eines Testes, ärztliche Entscheidungen zu ermöglichen, wird als Validität bezeichnet.

Hinsichtlich der Entscheidung nicht-krank / krank sollte ein optimaler Test für alle Nicht-Kranken (K^-) das Merkmal „nicht krank“ (T^-) für alle Kranken (K^+) das Merkmal „krank“ (T^+) liefern. Beispielsweise würde danach bei jedem Diabetiker ein positiver, bei jedem Nicht-Diabetiker ein negativer Glucosenachweis im Urin erbracht werden. Ein solcher Test ist nicht möglich. Glucose wird erst dann im Urin erscheinen, wenn die Blutglucosekonzentration die Nierenschwelle (8,3 mmol/l–10,0 mmol/l) überschreitet. Eine Erniedrigung der Nierenschwelle, wie sie als Folge von Störungen der Reabsorption in der Niere (Nierenerkrankungen, Schwangerschaft) auftritt, kann auch ohne Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage zu einem positiven Glucosenachweis im Urin führen. Andererseits kann als Folge verminderter glomerulärer Filtration (diabetische Nephropathie) die Nierenschwelle erhöht sein, so daß trotz diabetischer Stoffwechsellage eine Glukosurie nicht nachweisbar ist. Im Fall der verminderten Nierenschwelle würde hinsichtlich der Entscheidung Diabetes mellitus „positiv“ oder „negativ“ das Ergebnis „falsch positiv“ (T^+K^-), bei gesteigerter Nierenschwelle „falsch negativ“ (T^-K^+) sein. Darüberhinaus wird die Zahl der „falsch positiven“ und „falsch negativen“ Ergebnisse durch die gewählte Entscheidungsgrenze bestimmt.

Das Verhältnis von richtigen und falschen Aussagen bestimmt danach die Validität eines Testes.

Anschaulich läßt sich dies in der *Vierfeldertafel* darstellen (Tab. 3.4).

Tabelle 3.4 Entscheidungstafel (Vierfeldertafel) zur Validierung diagnostischer Verfahren

Merkmal	Kranke (K^+)	Nicht-Kranke (K^-)
Test positiv (T^+)	richtig positiv (K^+T^+)	falsch positiv (K^-T^+)
Test negativ (T^-)	falsch negativ (K^+T^-)	richtig negativ (K^-T^-)

3.3.4.1 Diagnostische Sensitivität

Die diagnostische Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit (P) an, mit der bei Kranken (K^+) ein positives Testergebnis (T^+) (Ergebnis oberhalb oder unterhalb einer Entscheidungsgrenze) erwartet und damit bei Kranken die richtige Diagnose gestellt werden kann.

Die diagnostische Sensitivität ist abhängig vom Anteil „falsch negativer" Testergebnisse (T^-K^+).

$$P\,(T^+/K^+) = \frac{T^+K^+}{T^+K^+ + T^-K^+}$$

3.3.4.2 Diagnostische Spezifität

Die diagnostische Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit (P) an, mit der bei Nicht-Kranken (K^-) negative Testergebnisse (T^-) erwartet und damit Nicht-Kranke ausgeschlossen werden können.

Die diagnostische Sensitivität wird durch den Anteil „falsch positiver" Testergebnisse (T^+K^-) bestimmt.

$$P\,(T^-/K^-) = \frac{T^-K^-}{T^-K^- + T^+K^-}$$

Aus der Vierfeldertafel geht hervor, daß diagnostische Sensitivität und Spezifität unabhängig von der Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein der Erkrankung in der Gesamtpopulation (Prävalenz) sind.

Wie Abb. 3.2 zeigt, werden diagnostische Sensitivität und Spezifität jedoch von der gewählten Entscheidungsgrenze (nicht-krank, krank) bestimmt. Bedingt durch die Überlappung von Referenzbereich und pathologischem Bereich des untersuchten Parameters in der Gesamtpopulation sowie dem Auftreten des Krankheitsmerkmals auch bei anderen Erkrankungen (siehe Glucose im Urin) überlappen sich auch die Wahrscheinlichkeitskurven für das Auftreten eines Krankheitsmerkmals bei Nicht-Kranken (im Sinne der zu diagnostizierenden Erkrankung) und Kranken. Dadurch ist durch Variation der Entscheidungsgrenze einerseits die Sensitivität, andererseits die Spezifität des Testes zu erhöhen. Im ersten Fall werden immer mehr Kranke durch Testergebnisse oberhalb der Entscheidungsgrenze als „krank" erkannt (Minimierung „falsch positiver" Resultate). Umgekehrt führt die Erhöhung der Spezifität zur Minimierung der Zahl „falsch positiver" Resultate, die Zahl der Kranken, die nicht als solche erkannt werden, nimmt jedoch zu. Bei jedem quantitativen Test kann also eine höhere Sensitivität nur auf Kosten der Spezifität und umgekehrt erreicht werden.

Die Wahl der Entscheidungsgrenze hängt damit von der konkreten diagnostischen Fragestellung ab. Im allgemeinen wird eine möglichst hohe Sensitivität gefordert, wenn:

- die Krankheit ernst ist, aber behandelt werden kann, und „falsch negative" Resultate schwerwiegende Konsequenzen für den Patienten haben,
- möglichst alle Kranken aufgrund notwendiger Isolation (z. B. Infektionskrankheiten) oder aus sozialmedizinischen Gründen erkannt werden müssen,
- falsch positive Befunde (Befund-Kranke) unter Berücksichtigung methodischer Möglichkeiten und ökonomischer Bedingungen sowie vertretbarer physischer und psychischer Belastung des Befund-Kranken geklärt werden können.

Die Veränderung der Entscheidungsgrenze mit dem Ziel höherer Sensitivität kann beispielsweise auch bei Berufstauglichkeitsuntersuchungen sinnvoll sein, da es dadurch gelingt, neben den Kranken auch Risikogruppen auszuschließen. Auch hier muß der Ausschluß einer großen Zahl Nicht-Kranker (falsch positive Befunde) rechtlich vertretbar sein. Die psychische Belastung des Befundkranken muß berücksichtigt werden.

Eine hohe Spezifität sollte angestrebt werden, wenn:

- die Krankheit ernst ist, jedoch nicht behandelt oder geheilt werden kann,
- wenn die Klärung „falsch positiver" Befunde mit erheblichen physischen und psychischen Belastungen des Untersuchten und/oder unvertretbar hohem methodischen und ökonomischen Aufwand verbunden ist.

3.3.4.3 Prädiktive Werte des positiven und negativen Testes

Sensitivität und Spezifität sind testspezifische Parameter. Ihre Kenntnis allein gestattet noch keine Aussage über die Validität eines Testes. Für den Arzt ist nicht entscheidend, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei Kranken der Test „positiv" bzw. bei Nicht-Kranken „negativ" ausfällt.

Das Ziel des Arztes ist es, bei Erhalt eines „positiven“ Testergebnisses die Diagnose „krank“, bei „negativem“ Testergebnis die Diagnose „nicht-krank“ zu stellen. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der Wahrscheinlichkeiten (Sicherheit), mit der bei „positivem“ bzw. „negativem“ Testergebnis Krankheit bzw. Nicht-Krankheit angenommen werden kann.

Der prädiktive Wert (Vorhersagewert) des positiven Testes gibt die Wahrscheinlichkeit P (K^+/T^+) an, mit der ein positives Testergebnis (T^+) mit der Diagnose krank (K^+) verbunden werden kann.

$$P\,(K^+/T^+) = \frac{K^+T^+}{K^+T^+ + K^-T^+}$$

Der prädiktive Wert des negativen Testes gibt die Wahrscheinlichkeit P (K^-/T^-) an, mit der ein negatives Testergebnis (T^-) mit der Diagnose nicht-krank (K^-) verbunden werden kann.

$$P\,(K^-/T^-) = \frac{K^-T^-}{K^-T^- + K^+T^-}$$

Unter Berücksichtigung, daß

- richtig positive Ergebnisse durch die diagnostische Sensitivität und dem Anteil der Kranken in der Untersuchungsgruppe (Prävalenz),
- richtig negative Ergebnisse durch die diagnostische Spezifität und den Anteil der Nicht-Kranken in der Untersuchungsgruppe (1-Prävalenz) bestimmt werden, ergibt sich der Anteil
- falsch positiver Ergebnisse aus (1-Prävalenz) und (1-Spezifität),
- falsch negativer Ergebnisse aus Prävalenz und (1-Sensitivität).

Danach ergeben sich für den Vorhersagewert des positiven bzw. negativen Testes folgende Formeln:

$$P\,(K^+/T^+) = \frac{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität}}{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität} + (1\text{-Prävalenz}) \times (1\text{-Spezifität})}$$

$$P\,(K^-/T^-) = \frac{(1\text{-Prävalenz}) \times \text{Spezifität}}{(1\text{-Prävalenz}) \times \text{Spezifität} + \text{Prävalenz} \times (1\text{-Sensitivität})}$$

Daraus ist ersichtlich, daß bei einem Test mit vorgegebener diagnostischer Sensitivität und Spezifität der diagnostische Erkenntnisgewinn durch die Prävalenz der Erkrankung bestimmt wird.

Auch bei hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität eines Testes ist bei niedriger Prävalenz der prädiktive Wert der positiven Teste gering. Der prädiktive Wert des negativen Testes nimmt dagegen mit abnehmender Prävalenz zu.

Abb. 3.3 zeigt für Teste mit unterschiedlicher diagnostischer Sensitivität und Spezifität (hier in % dargestellt) die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes des positiven Testes von der Prävalenz der Erkrankung.

Für einen Test mit einer Sensitivität und Spezifität von 99 % bedeutet dies beim Einsatz in Screening-Untersuchungen, bei denen die Prävalenz der Erkrankung häufig < 1 % ist, daß der prädiktive Wert des positiven Testes unter 50 % liegt, d. h. bei mehr als 50 der positiven Testergebnisse handelt es sich um falsch positive Befunde.

Ziel des Arztes muß deshalb sein, durch Erhöhung der Prävalenz (Untersuchung von Risikogruppen, Eingrenzung der Untersuchungsgruppen durch Anamnese und andere diagnostische Verfahren) den diagnostischen Erkenntnisgewinn beim Auftreten eines positiven Testes zu erhöhen.

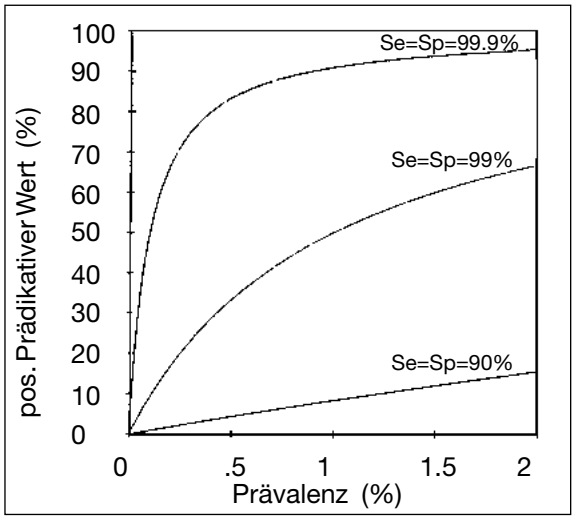


Abb. 3.3 Beziehungen zwischen Prävalenz und prädikativem Wert des positiven Testergebnisses (K. Richter et al. 1988)

3.4 Strategie labordiagnostischer Untersuchungen

Die Kenntnis von Leitkenngrößen ist eine wesentliche Voraussetzung für eine zielgerichtete Labordiagnostik. Leitkenngrößen sind körpereigene Stoffe (Proteine, Kohlenhydrate, Fette, anorganische Substanzen), aus deren Konzentration/Aktivität in Untersuchungsmaterialien Informationen über die Lokalisation (Organe / Gewebe, funktionelles System) und den Schweregrad einer Erkrankung abgeleitet werden können.

Leitkenngrößen:

- kommen ausschließlich oder (im Vergleich zu anderen Organen / Geweben) mit deutlich höherer Aktivität / Konzentration in bestimmten Organen / Geweben vor. Schädigung der Organe oder Gewebe führt zu Aktivität-/Konzentrationserhöhungen im Blut;
- werden in bestimmten Organen/Geweben synthetisiert und ins Blut abgegeben. Aktivität-/Konzentrationsabnahmen im Blut weisen auf eine Einschränkung der Synthesekapazität der entsprechenden Organe hin;
- werden in bestimmten Organen/Geweben metabolisiert oder mittels dieser ausgeschieden. Einschränkung der Metabolisierungs- oder Ausscheidungsfunktion zeigt sich in Aktivität-/Konzentrationszunahmen im Blut;
- werden in spezifischen Stoffwechselwegen unter pathologischen Bedingungen verstärkt gebildet bzw. vermindert metabolisiert. Aktivität-/Konzentrationszunahme im Blut weist auf pathologische Veränderungen im entsprechenden Stoffwechselweg hin.

In Tab. 3.5 sind Leitkenngrößen für Organe/Gewebe bzw. funktionelle Systeme aufgeführt. In Abhängigkeit vom Anforderungsverhalten der Klinik/Ambulanz können die Kenngrößen im Rahmen von Einzeltests oder Testkombinationen bestimmt werden. Gezielt angeforderte Einzeluntersuchungen haben einen hohen Aussagewert hinsichtlich der Bestätigung bzw. Ablehnung einer Verdachtsdiagnose. Das Ergebnis entscheidet, ob weitere Untersuchungen notwendig werden, eine neue Verdachtsdiagnose formuliert und diese durch erneute schrittweise Anforderung von Einzeltests bestätigt bzw. abgelehnt wird. Dieses Vorgehen minimiert die Anzahl der vom Labor durchzuführenden Untersuchungen, ist für das Labor deshalb ökonomisch. Hinsichtlich der Gesamtkosten wird dieser Vorteil jedoch durch die Notwendigkeit wiederholter Konsultationen des Patienten in der Ambulanz, längerer Verweildauer im Krankenhaus bzw. verzögerter Therapieeinleitung aufgehoben.

Tabelle 3.5 Leitkenngrößen für ausgewählte Organe/Gewebe und funktionelle Systeme

Organe/Gewebe	Leitkenngrößen
Leber	
Parenchym	ALAT, ASAT, CHE, Faktor VII, Bilirubin
Mitochondrien	GLDH
Gallengang	Gamma-GT, AP
Pankreas	Alpha-Amylase, Lipase
Muskel	CK-MM, Myoglobin
Herz	CK-MB, LDH 1
Gehirn	CK-BB
Niere	Creatinin, Harnstoff Phosphat, Glucose K, Na, Ca, Cl
Prostata/Knochen	SP
Erythrozyten	Hb, Hk, MCH, MCV
Knochenmark	Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten
Schilddrüse	TSH, T 3, T 4
funktionelle Systeme	
Kohlenhydratstoffwechsel	Glucose HbA_{1c}, Glucose im Urin
Fettstoffwechsel	Cholestorol Triglyceride, Lipoproteine
Eisenstoffwechsel	Fe, Transferrin, Ferritin
Wasser- und Elektrolytstoffwechsel	K, Na, Glucose, Creatinin, Harnstoff

Der Einsatz von Testkombinationen ist deshalb in der Labordiagnostik seit langem üblich.

Die moderne Blutgasanalysentechnik ermöglicht aus einer Blutprobe die simultane Bestimmung von Blutgaskenngrößen (pH, pCO_2, pO_2; als berechnete Größen werden die HCO_3^--Konzentration und der Basenüberschuß ausgegeben) und Kenngrößen der Oximetrie (Hb-, O_2Hb-, COHb-, MetHb-, red.Hb-Konzentration, Hk, O_2-Sättigung).

Im Notfallabor, auf Intensivstationen und zur intraoperativen Überwachung (bed side testing) werden Geräte eingesetzt, die neben den Blutgaskenngrößen auch die Na-, K-, Ca-, Glucose-, Chlorid- und Hb-Konzentration sowie den Hk analysieren. Die Testkombination für die hämatologische Basisdiagnostik beinhaltet die Bestimmung von Hb-, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration sowie des Hk (kleines Blutbild). Gerätetechnisch bedingt werden heute simultan die Hb-, Leukozyten-, Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentration sowie das MCV gemessen und MCH, MCHC und Hk als berechnete Größen ausgegeben. Der Nachweis pathologischer Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrationen erfordert die ergänzende Erstellung

des Differentialblutbildes. Häufig liefert die Gerätetechnik parallel zum kleinen Blutbild auch das Differentialblutbild.

In der hämostaseologischen Basisdiagnostik wird die Testkombination von Quick, PTT, Thrombinzeit, Fibrinogen- und Thrombozytenkonzentration eingesetzt.

Weiterführende Untersuchungen führen über die zusätzliche Bestimmung von Antithrombin III, Faktor II und Faktor V zur Bestimmung der verschiedensten Einzelfaktoren.

Zur Früherfassung von Nieren- und Harnwegserkrankungen sowie Diabetes mellitus (z. T. auch Lebererkrankungen) dient der Urinstatus mittels Teststreifen.

Die Testkombination des Streifens ermöglicht den schnellen und einfachen Nachweis von Protein, Erythrozyten, Leukozyten (Nieren- und Harnwegserkrankungen) Glucose, Ketonkörper (Diabetes mellitus), Bilirubin, Urobilinogen (Leber- und Gallengangserkrankungen) und Nitrit (pathogene Keime). Durch den Einsatz von Testkombinationen läßt sich auch bei einigen Fällen akuter klinischer Symptomatik die Diagnosestellung beschleunigen.

Bei akuten Schmerzen im Bereich von Thorax und Abdomen kann durch Bestimmung von CK, ASAT, ALAT, Lipase und Amylase zwischen Myokardinfarkt, akuter Lebererkrankung und Pankreatitis differenziert werden.

Durch Kombination der in Tab. 3.5 aufgeführten Kenngrößen zur Leberdiagnostik ist einerseits eine gewebespezifische Differenzierung der Schädigung (Parenchym, Gallengang) möglich, andererseits bietet die simultane Bestimmung zytoplasmatischer und mitochondrialer Kenngrößen die Möglichkeit zur Abschätzung des Schweregrades. Leichte Schädigung führt zur Freisetzung zytoplasmatischer Kenngrößen (ALAT), mit Zunahme des Schweregrades können auch mitochondrial lokalisierte Kenngrößen im Blut nachgewiesen werden (Glutamat-dehydrogenase, GLDH).

Lehrbücher der Klinischen Chemie beschreiben Diagnosestrategien, die das Aktivitätsmuster der Leberenzyme zur Differenzierung zwischen akuter und chronischer, infektiöser und toxischer Leberschädigung heranziehen.

Zu beachten ist jedoch, daß Enzymaktivitätsveränderungen im Blut einem zeitlichen Muster unterliegen, das sich aus den Zeitverläufen von Enzymsynthese, -freisetzung und -elimination ergibt. Die Kenntnis dieses „diagnostischen Zeitfensters“ ist notwendig, um aus einer Enzymaktivitätsveränderung im Blut auf eine Erkrankung bzw. das Stadium der Erkrankung zu schließen.

So öffnet sich das diagnostische Zeitfenster für typische Kenngrößen in der Myokardinfarktdiagnostik in der zeitlichen Reihenfolge von Myoglobin, CK-MM, CK-MB, ASAT, LDH.
Weiterhin ist bei der Nutzung von Testkombinationen, basierend auf den in Tab. 3.5 aufgeführten Kenngrößen, zwischen Basisdiagnostik, Verlaufskontrolle und spezialisierter Diagnostik zu unterscheiden.

Während im Rahmen der Basisdiagnostik auf Störungen im Lipidstoffwechsel die Cholesterol- und Triglyceridkonzentration im Blut bestimmt wird, erfordert die Differenzierung von Hyperlipidämien die Quantifizierung von Lipoproteinen.

Blutglucose und Uringlucose sind Kenngrößen in der Basisdiagnostik des Diabetes mellitus. Zur Sicherung der Differentialdiagnose kann die Testkombination durch die Bestimmung der Insulin- bzw. C-Peptidkonzentration im Blut ergänzt werden. Die Testkombination für die Verlaufskontrolle bei Diabetes mellitus sollte die Bestimmung von glycosiliertem Hb (HbA_{1c}) im Blut und Mikroalbumin im Urin (zur frühzeitigen Erkennung der diabetischen Nierenschädigung) enthalten.

Weiterführende Literatur

Lehrbücher, Monographien

Bartels, M., Poliwoda, H.: Gerinnungsanalysen. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1993

Bucher, U., Beck, E. A., Bucher, R.: Labormethoden in der Hämatologie. Verlag Hans Huber, Bern – Stuttgart – Toronto 1988

Dörner, K. (Hrsg.): Klinische Chemie. 2. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1992

Gernand, K.-H., Skoblo, R. M.: Symptom – Labor – Diagnose. Ullstein Mosby 1993

Greiling, H., Gressner, A. M. (Hrsg.): Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl., F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart – New York 1995

Keller, H.: Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1991

Lang, H., Rick, W., Büttner, H. (Hrsg.): Strategien für den Einsatz klinisch-chemischer Untersuchungen. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1982

Müller, G.: Klinisch-chemische Diagnostik. G. Fischer Verlag, Jena – Stuttgart 1993

Seidel, D., Fatch-Moghadam, A. (Hrsg.): Beiträge zur labormedizinischen Stufendiagnostik. MMV Medizin Verlag, München 1992

Stobbe, H., Hölzel, W.: Untersuchungen von Blut und Knochenmark. 4. Aufl., Verlag Gesundheit GmbH, Berlin 1991

Thomas, L. (Hrsg.): Labor und Diagnose. 4. Aufl., Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 1992

Übersichten, Originalarbeiten

Büttner, J.: Die Beurteilung des diagnostischen Wertes klinisch-chemischer Untersuchungen. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15 (1977) 1–12

Eisenwiener, H. G.,Bablok, W., Bardorff, W., Bender, R., Markowitz, D., Passing, H., Spaethe, R., Specht, W.: Präzisionsangaben beim Methodenvergleich. Lab. med. 7 (1983) 273–281

Guder, W. G.: Einflußgrößen und Störfaktoren bei klinisch-chemischen Untersuchungen. Internist 21 (1980) 533–542

Richter, K., Abel, U., Klar, R., Köbberling, J., Trampisch, H. J., Windeler, J.: Die Grundlagen der Validierung einfacher, diagnostischer Tests. Klin. Wochenschrift, 66 (1988) 655–661

Stamm, D.: Neues Konzept für die Qualitätssicherung klinisch-chemischer Befunde aufgrund der ärztlichen Erfordernisse basierend auf Referenzmethoden-Werten. Mitt. Dtsch. Ges. Klin. Chem. 14 (1983) 5–16

Qualitätssicherung der quantitativen Bestimmungen im Laboratorium. Neue Richtlinien der Bundesärztekammer. Dt. Ärztebl. 85 (1988) A697–A712

4 Psychosomatik innerer Krankheiten

H. CSEF

4.1	Definition der Psychosomatik	94
4.2.	Psychosomatisches Denken und Handeln in der Inneren Medizin	94
4.3.	Psychosomatische Erklärungsmodelle	94
4.3.1	Psychoanalytische Psychosomatik	94
4.3.2	Verhaltenstherapeutische Psychosomatik und Verhaltensmedizin	94
4.3.3	Integrierte Psychosomatik: Das biopsychosoziale Modell	95
4.3.4	Experimentelle Psychosomatik und Streßforschung	95
4.3.5	Anthropologische Psychosomatik und medizinische Anthropologie	95
4.4	Klinische Psychosomatik in der Inneren Medizin	96
4.4.1	Nosologie und Klassifikation psychosomatischer Krankheiten	96
4.4.2	Epidemiologie psychosomatischer Krankheiten	96
4.4.3	Psychosomatische Krankheiten im engeren Sinn	97
4.4.3.1	Vorbemerkungen	97
4.4.3.2	Anorexia nervosa	98
4.4.3.3	Bulimia nervosa	99
4.4.3.4	Adipositas	102
4.4.3.5	Essentielle Hypertonie	102
4.4.3.6	Koronare Herzkrankheit (KHK) und Herzinfarkt	103
4.4.3.7	Asthma bronchiale	104
4.4.3.8	Ulcus ventriculi et duodeni	105
4.4.3.9	Colitis ulcerosa	105
4.4.3.10	Morbus Crohn	106
4.4.3.11	Rheumatoide Arthritis	106
4.4.3.12	Zusammenfassung	107
4.4.4.	Funktionelle Syndrome - Somatoforme Störungen	109
4.4.4.1	Vorbemerkungen	109
4.4.4.2	Spezielle Krankheitsbilder	110
4.4.4.3	Colon irritabile („Reizdarm“)	110
4.4.4.4	Non-ulcer-Dyspepsie (Funktionelle Dyspepsie, „Reizmagen“)	110
4.4.4.5	Herzangst-Syndrom (Herzneurose)	111
4.4.4.6	Hyperventilations-Syndrom	113
4.4.5	Somatopsychische Störungen	114
4.4.6	Streß-Syndrome	115
4.4.7	Unheilbar Kranke und sterbende Patienten	119
4.5.	Psychosomatik in Klinik und Praxis – Integrations- und Kooperationsmodelle	120
4.5.1	Stationäre Psychosomatik	120
4.5.2	Ambulante Psychosomatik	120
4.6.	Therapeutische Aspekte der Psychosomatik	121
4.6.1	Psychotherapieverfahren	121
4.6.2	Bedeutung psychopharmakologischer Behandlung in der Psychosomatik	121
4.6.3	„Der Arzt als Arznei“: Die Arzt-Patient-Beziehung als Heilfaktor	121
	Weiterführende Literatur	123

4.1. Definition der Psychosomatik

Die im Lehrbuch der psychosomatischen Medizin von Weiss und English (1943) angegebene Definition der Psychosomatik gilt auch heute noch:

> *„Psychosomatisch" ist ein relativ neuer Name für einen Zugang zur Medizin, der so alt ist wie die Heilkunde selbst. Es handelt sich nicht um eine Spezialwissenschaft, sondern eher um eine besondere Betrachtungsweise, die alle Zweige der Medizin, einschließlich der Chirurgie, betrifft.„Psychosomatisch bedeutet nicht, den Körper weniger, sondern nur die Seele mehr erforschen. Es ist die neue Bestätigung der alten Einsicht, daß Seele und Körper eins sind, daß sie als sich gegenseitig beeinflussende und voneinander abhängige Glieder einer Einheit wirken – eine Einsicht, die den klugen Arzt schon immer geleitet hat."*

Diese Definition stellt eine ganzheitliche (holistische) Auffassung dar. Eine Eingrenzung nehmen die „Spezialisten" vor, die das Spezifische und Eigenständige des Faches betonen. Sie fühlen sich für spezielle Krankheitsbilder („Psychosomatische Krankheiten") zuständig, vertreten eine spezifische ätiologische Konzeption und verstehen sich damit als „Fachpsychosomatiker". Durch die Einführung des „Facharztes für Psychotherapeutische Medizin" im Jahre 1992 wird dieser Trend zur Spezialisierung gefördert.

4.2. Psychosomatisches Denken und Handeln in der Inneren Medizin

Unter der Vielfalt internistischer Patienten, die in einem ganzheitlichen Konzept gesehen werden sollten, beschäftigen die folgenden Patientengruppen den Internisten besonders: 1. der gesundheitsbewußte Patient, 2. der akut Kranke, 3. der funktionell Kranke, 4. der alte Patient, 5. der chronisch Kranke und 6. der lebensbedrohlich Kranke. Für diese Patienten hat die Psychosomatik Entscheidendes beizutragen, vor allem für die funktionell und chronisch Kranken. Der Internist weiß um die Vielgestaltigkeit des Beziehungsgefüges von Psyche, vegetativer Regulation und Organfunktion. Er sollte sich immer „der Interdependenz zwischen gestörter Funktion eines Organs und dem Ganzen aus Physis, Psyche und sozialer Umwelt" bewußt sein (van de Loo). Die Voraussetzungen für die Bewältigung dieser Aufgaben sind gut, zumal „von allen klinischen Disziplinen... die Innere Medizin die engsten Verbindungen zur Psychosomatischen Medizin" hat (Buchborn). Eine aktuelle Standortbestimmung zum Selbstverständnis der Psychosomatischen Medizin findet sich in der „Denkschrift 90", die von der Konferenz der leitenden Universitäts-Fachvertreter für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie herausgegeben wurde.

4.3. Psychosomatische Erklärungsmodelle

4.3.1 Psychoanalytische Psychosomatik

Die Psychosomatik ist in Deutschland eine Domäne der psychoanalytischen Psychosomatik. Das erste psychosomatische Konzept zur Genese psychogen bedingter Körpersymptome entwickelte Sigmund Freud mit dem *Konversionsmodell*. Hierfür verwendete er die Chiffre vom „rätselhaften Sprung aus dem Seelischen ins Körperliche". Konversion (lat. conversio) bedeutet hier Umwandlung seelischer Konflikte in körperliche Symptome. Die Psychoanalyse nennt folgende Grundelemente für die Konversion:

- „Sprung aus dem *Seelischen* in die *somatische Innervation*" (S. Freud),
- *Konflikt* zwischen Triebwunsch und Normen,
- Verdrängung aus dem Bewußtsein (→ *unbewußt*),
- genital-sexuelle (ödipale) Natur der Konflikte,
- symbolischer Ausdruck der körperlichen Symptome (→ Sinn, Deutung),
- *willkürmotorische* oder *sensorische* Funktionen sind betroffen („hysterische Körpersymptome"),
- „somatisches Entgegenkommen" → Organwahl.

Das Konversionsmodell wurde durch neuere psychoanalytische Erklärungsmodelle wesentlich erweitert.

4.3.2 Verhaltenstherapeutische Psychosomatik und Verhaltensmedizin

Die verhaltenstherapeutischen Ansätze zur Psychosomatik und die „Verhaltensmedizin" haben

ihre Wurzeln in der *Lerntheorie* und der *Lehre von den bedingten Reflexen*. Paradigmatisch in der Entwicklungsgeschichte dieser Richtung der Psychosomatik sind die experimentellen Studien von Pawlow und seiner Schule. Der bedingte Reflex wird in ihr als die elementarste Form einer individuell erworbenen Reaktionsweise aufgefaßt. Die verhaltenstherapeutische Psychosomatik beschäftigte sich deshalb in ihren Anfängen mit dem Einfluß bedingter Reflexe auf die verschiedensten Körperfunktionen.

Heute versucht die Verhaltenstherapie, die Bedeutung von Lernprozessen für menschliches Verhalten und bei den damit verbundenen körperlichen Reaktionen zu erfassen.

Sie bezieht sich dabei in erster Linie auf beobachtbares Verhalten. *Verhalten* wird in vier wesentlichen Dimensionen aufgefaßt: 1. Handeln, 2. Emotionen, 3. Kognitionen, 4. physiologische Reaktionen (Körperfunktion). Der Verhaltenstherapie ist es innerhalb kurzer Zeit gelungen, sich im klinischen Bereich zu etablieren.

Eine neue Bestandsaufnahme der psychosomatischen Einrichtungen in Deutschland ergab, daß von den insgesamt 8283 psychosomatischen Betten 1384 in Kliniken mit einem verhaltenstherapeutischen Konzept sind.

Heute liegen Lehrbücher zur verhaltenstherapeutischen Psychosomatik bzw. zur „Verhaltensmedizin“ vor.

4.3.3 Integrierte Psychosomatik: Das biopsychosoziale Modell

Die Psychosomatiker Engel und v. Uexküll haben sich besonders für eine integrierte Psychosomatik eingesetzt. Wissenschaftstheoretisch versuchen beide, die Erkenntnisse von Systemtheorie, Biokybernetik, Informationstheorie, Semiotik, Psychoanalyse und Lerntheorie zu integrieren. Die psychosomatische Medizin soll zwei Problemkreise definieren und lösen:

1. Die Beziehungen zwischen Organismus und Umgebung,
2. Die Beziehungen zwischen biologischen, psychischen und sozialen Vorgängen.

Das Grundkonzept des biopsychosozialen Modells ist das „lebende System“:

„Lebende Systeme reagieren nicht mechanisch auf physikalische und chemische Ursachen sondern antworten auf Zeichen. Gleichzeitig brauchen Zeichen physikalische und chemische Ursachen als Vehikel für Bedeutung bzw. Nachrichten“ (v. Uexküll).

4.3.4 Experimentelle Psychosomatik und Streßforschung

Experimentelle Psychosomatik bedient sich der Methoden der Grundlagenforschung und versucht damit, psychosomatische Phänomene oder Krankheiten zu erklären.

In ihr kommt das ganze Spektrum experimenteller Forschungszugänge zur Anwendung, u. a. auch Tierversuche. Zeitgenössische Bereiche der experimentellen Psychosomatik sind: biologische Psychologie, Psychophysiologie, Neurophysiologie, Psychoneuroendokrinologie und Psychoimmunologie.

Die *Streßforschung* ist ein großes Forschungsgebiet, das sich neben zahlreichen anderen psychosozialen Feldern auch mit psychosomatischen Fragestellungen beschäftigt. Pioniere dieser Richtung sind Selye und Wolff.

Im Streßmodell („neurohumorales Modell“) werden psychosomatische Krankheiten als physiologische Reaktion auf Belastungen oder Überforderungen (exogene oder seelische „Stressoren“) aufgefaßt. Das „Adaptations-Syndrom“ umfaßt sowohl die gelungene Anpassung an Streßsituationen als auch die krankmachende „Maladaptation“.

Neuere Beiträge der Streßforschung fokussieren bevorzugt subjektive und interaktionelle Prozesse bei der Streßverarbeitung. Sie sind sehr bedeutsam für die Coping-Forschung, die sich mit der Verarbeitung aller chronischen oder schweren internistischen Erkrankungen befaßt (siehe Abschnitt 4.4.5).

4.3.5 Anthropologische Psychosomatik und medizinische Anthropologie

Die anthropologische Psychosomatik hat ihre Wurzeln in der „Heidelberger psychosomatischen Schule“. Sie ist mit den Namen von Krehl, Siebeck und von Weizsäcker verbunden. Zeitgenössische Vertreter dieser Richtung haben anthropologisches Denken für psychosomatische Fragestellungen weiterverfolgt. Anthropologische Psychosomatik hat sich nicht zu einer eigenen Therapierichtung und damit einer „psycho-

somatischen Schule“ entwickelt. Sie imponiert vielmehr durch ganzheitliches Denken und Auseinandersetzung mit dem Leib-Seele-Problem, philosophischen Themen der Medizin und mit allen fundamentalen Fragen von Gesundheit und Kranksein, der Arzt-Patient-Beziehung und der biographischen Dimension jedes Krankseins. Psychosomatik gilt als das „anthropologischste“ Fach der Medizin, denn:

„Psychosomatische Krankheiten sind spezifisch menschlich“ (Jores).

Widersprüche und menschliche Tragik, die Auseinandersetzung des Menschen mit den Grundfragen des Lebens und zwischenmenschliche Beziehungen kommen bei psychosomatischen Krankheiten in besonderer Weise ins Spiel. Anthropologisches Denken hat nach Buchborn für die Zukunft der Medizin einen besonderen Stellenwert:

„Eine Einheitsidee der Inneren Medizin ließe sich daher heute nicht mehr biologisch oder psychosomatisch, sondern nur noch anthropologisch begründen. Die Medizin des 19. Jahrhunderts war naturwissenschaftlich, diejenige des 20. Jahrhunderts technologisch bestimmt. Unter Beibehaltung ihrer naturwissenschaftlichen und technischen Errungenschaften wird sie im nächsten Jahrhundert anthropologisch sein… Deshalb gibt Medizin als ärztliche Anthropologie auch keine Antwort auf die Frage nach der Wesensbestimmung des Menschen, nach dem Ziel seiner Existenz und seiner Krankheiten, nach seinen Aufgaben und Pflichten, sondern ist eine Hilfswissenschaft der Sinnermöglichung. Sie versucht, den Patienten durch möglichst weitgehende Wiederherstellung seiner krankhaft beeinträchtigten Freiheitsgrade in den Stand zu setzen, seine Wertvorstellungen, Daseinsentwürfe und sozialen Beziehungen in einer sinnstiftenden Ordnung zu verwirklichen – oder auch mit seinen Lastern und Torheiten zu leben.“

4.4. Klinische Psychosomatik in der Inneren Medizin

4.4.1 Nosologie und Klassifikation psychosomatischer Krankheiten

Das Arbeitsgebiet des Psychosomatikers umfaßt vorwiegend die folgenden drei Krankheitsgruppen:

a) Psychoneurosen,
b) Charakterneurosen und Persönlichkeitsstörungen, Süchte, Perversionen und deviante Verhaltensweisen,
c) Psychosomatische Erkrankungen.

Die psychosomatischen Erkrankungen lassen sich in drei Untergruppen unterteilen:

- funktionelle (somatoforme) Störungen,
- psychosomatische Erkrankungen im engeren Sinn und
- somatopsychische Störungen.

Durch die 10. Revision der ICD-Klassifikation wurden bei der Nomenklatur der psychosomatischen Krankheiten erhebliche Veränderungen vollzogen. So wird der Begriff „psychogen“ als Bezeichnung diagnostischer Kriterien wegen seiner unterschiedlichen Bedeutung in verschiedenen Sprachen und psychiatrischen Schulen nicht verwendet. Der Begriff „psychosomatisch“ wird aus ähnlichen Gründen nicht gebraucht. Im psychiatrischen Bereich ist die DSM-III-R-Klassifikation sehr verbreitet, die von der American Psychiatric Association entwickelt wurde (Wittchen et al.). Das Klassifikationsproblem in der Psychosomatik ist komplex und schwierig, da DSM-III-R und ICD-10 erhebliche Unterschiede aufweisen.

4.4.2 Epidemiologie psychosomatischer Krankheiten

Psychosomatische Erkrankungen haben innerhalb aller psychogenen Krankheiten die größte Häufigkeit. In einer Studie zur Prävalenz psychogener Erkrankungen waren sie mit einem Anteil von 11,6 % wesentlich häufiger als Neurosen oder Persönlichkeitsstörungen. Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Studien psychogener Erkrankungen.

Die einzelnen Studien sind hinsichtlich Methodik, Falldefinition, nosologischer Kriterien und Schweregrade nur bedingt vergleichbar. Die *„wahre Prävalenz“* kommt am ehesten in den *Feldstudien* an der Allgemeinbevölkerung zum Ausdruck. Für die Psychosomatik innerer Erkrankungen sind epidemiologische Studien von stationären oder poliklinischen Patienten in medizinischen Kliniken besonders aufschlußreich. So leiden etwa ein Drittel der *nicht-psychiatrischen Klinikpatienten* (Innere Medizin, Abdominal- und Transplantationschirurgie, Unfallchirurgie, Neurologie, HNO, Orthopädie) erheblich unter Ängsten und Depressionen.

Unter den Patienten einer medizinischen Universitätspoliklinik hatten 26,5 % als Hauptdia-

Tabelle 4.1 Prävalenz psychogener Erkrankungen

Autor	n	Stichprobe	Psychosomatische Störungen %	Neurosen %	Persönlichkeits-störungen %	Summe %
Schepank 1987	600	Stadtbevölkerung (Mannheim)	11,6	7,2	7,2	26,0
Dilling et al. 1984	1.536	Landbevölkerung (Oberbayern)				11,3
Zintl-Wiegand et al. 1978	1.026	Allgemeinpraxen (Mannheim)	9,0	11,0	1,2	21,2
Dilling et al. 1978	1.274	Allgemeinpraxen (Oberbayern)				23,2
Künsebeck et al. 1984	322	nicht-psychiatrische Klinikpatient. (MHH Hannover)				36,5
Stuhr & Haag 1989	154	„Allgem. Krankenhäuser (Hamburg)	38,4			
Moser et al. 1989	128	intern./poliklinisch. Ambulanz (Univ. Wien)	26,5			

gnose funktionelle Störungen und 0,7% waren psychiatrisch erkrankt. Eine Umfrage in 136 internistischen Abteilungen mit insgesamt 7133 Betten ergab, daß 1982 Patienten (etwa 28%) von den Ärzten als psychisch krank und psychotherapeutisch behandlungsbedürftig eingeschätzt wurden. Bei 5% wurde eine Neurose und bei 22% eine psychosomatische Krankheit diagnostiziert.

Die dargestellten epidemiologischen Studien belegen, daß angesichts der hohen Prävalenz psychosomatischer Erkrankungen die Psychosomatik unter dem Versorgungsaspekt ein klinisch hochrelevantes Fach darstellt. Jedoch nur ein geringer Teil dieser Patienten bekommt ein psychotherapeutisches oder psychosomatisches Behandlungsangebot. Es besteht eine erstaunliche *Diskrepanz zwischen dem Versorgungsbedarf und der Versorgungsrealität*. Dieses *Versorgungsdilemma* ist auf *strukturelle Defizite* und die noch vollkommen unzureichende Institutionalisierung der Psychosomatik zurückzuführen. Die Mangelversorgung (Aufwendung eines Anteils von 0,56% aller kassenärztlichen Leistungen 1978–1983 für Psychodiagnostik und Psychotherapie) wiegt um so schwerer, da erfolgreiche Therapiekonzepte zur Behandlung psychosomatischer Erkrankungen zur Verfügung stehen und ein Großteil potentiell gut heilbar ist.

Heute wird davon ausgegangen, daß etwa 8% der erwachsenen Großstadtbevölkerung und etwa 5,3% der Gesamtbevölkerung eine psychotherapeutische Behandlung benötigen (Meyer), tatsächlich aber nur deutlich weniger als 1% psychotherapeutisch versorgt werden.

4.4.3 Psychosomatische Krankheiten im engeren Sinn

4.4.3.1 Vorbemerkungen

Psychosomatische Erkrankungen im engeren Sinn sind körperliche Erkrankungen mit definiertem morphologischen Substrat und objektivierbaren organpathologischen Befunden. Bei ihnen sind jedoch im Unterschied zu anderen internistischen Erkrankungen sowohl bei der Auslösung als auch im Verlauf psychische Faktoren von großer Bedeutung. Die folgenden sieben psychosomatischen Krankheiten („Holy seven“) wurden als solche besonders bekannt:

1. Asthma bronchiale,
2. Ulcus pepticum,
3. Colitis ulcerosa,
4. chronische Polyarthritis,
5. essentielle Hypertonie,
6. Hyperthyreose,
7. Neurodermitis.

Bei psychosomatischen Erkrankungen im engeren Sinn handelt es sich um multifaktoriell verursachte Krankheitsbilder, wobei psychische Bedingungen in Ätiologie und Pathogenese einen Faktor neben genetischen, immunologischen, infektiösen usw. darstellen.

Es liegt hier keine *kausale Psychogenese* vor, so daß Begriffe wie „psychogenes Asthma“ aus psychosomatischer Sicht obsolet sind. Durch Erfolge in der Grundlagenforschung und neue Erkenntnisse zur Pathogenese und pathophysiologischen Mechanismen, kam es bei zahlreichen psychosomatischen Krankheitsbildern zu einer Neubewertung. Hierfür ist die Hyperthyreose

ein gutes Beispiel. Sie zählte früher zu den klassischen psychosomatischen Krankheiten. Durch Aufklärung der Pathogenese (z. B. Immunvorgänge) wurde die Annahme psychischer Faktoren bei der Krankheitsentstehung aufgegeben. Allenfalls interessieren den Psychosomatiker die psychischen Symptome, die in der Folge der Erkrankung auftreten können (Krankheitsverarbeitung).

Zu den psychosomatischen Krankheiten zählen auch die *Eßstörungen*, die insgesamt an Häufigkeit zugenommen haben. Das Eßverhalten ist in hohem Maße durch Triebe, Bedürfnisse, Stimmungen, Gefühle, Affekte, zwischenmenschliche Beziehungen und soziokulturelle Einflüsse (z. B. Schlankheitsideal) geprägt.

Anorexia nervosa, *Bulimia nervosa* und die *Adipositas* haben als psychosomatische Krankheitsbilder wesentliche Bedeutung für Klinik und Praxis. Dies gilt auch für *Morbus Crohn* und *Koronare Herzerkrankung*, bei deren Krankheitsverlauf psychische Faktoren eine große Rolle spielen.

4.4.3.2 Anorexia nervosa

Die Diagnosekriterien wurden international im DSM-III-R wie folgt festgelegt:

- Das Körpergewicht wird absichtlich nicht über dem der Körpergröße oder dem Alter entsprechenden Minimum gehalten, d. h. Gewichtsverlust auf ein Gewicht von 15 % oder mehr unter dem zu erwartenden Gewicht bzw. während der Wachstumsperiode Ausbleiben der zu erwartenden Gewichtszunahme mit der Folge eines Gewichts von 15 % oder mehr unter dem erwarteten Gewicht.
- Starke Angst vor Gewichtszunahme oder Angst vor dem Dickwerden, obgleich Untergewicht besteht.
- Störung der eigenen Körperwahrnehmung hinsichtlich Gewicht, Größe oder Form, d. h. die Person berichtet sogar im kachektischen Zustand sich „zu dick zu fühlen“, oder ist überzeugt, ein Teil des Körpers sei „zu dick“, obgleich ein offensichtliches Untergewicht besteht.
- Bei Frauen Aussetzen von mindestens drei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen, deren Auftreten sonst zu erwarten gewesen wäre (primäre oder sekundäre Amenorrhoe).

Prävalenz, Häufigkeit. Unter der Hauptrisikogruppe der weiblichen Personen zwischen 13 und 30 Jahren wird die Prävalenz der Anorexia nervosa mit 0,5–0,8 % angegeben. Das DSM-III-R nennt für das Alter von 12 bis 18 Jahren bei weiblichen Personen eine Prävalenz von 1:800–1:100 für die Anorexia nervosa. 95 % der Magersüchtigen sind weiblich. Bei der Magersucht ist in den letzten Jahrzehnten eine Häufigkeitszunahme zu verzeichnen.

Zur Ätiologie und Pathogenese anorektischer Eßstörungen wurden in vergangenen Jahrzehnten eine Reihe biologischer, psychischer und soziokultureller Faktoren als relevant ausgewiesen. Als biologische Faktoren werden eine genetisch bedingte Vulnerabilität sowie eine affektive Instabilität genannt. Die letztere verweist auf den engen neurobiologischen, psychopathologischen und syndromgenetischen Zusammenhang zwischen depressiven Syndromen und anorektischen Eßstörungen. Psychische Faktoren sind vor allem frühkindliche Einflüsse, die spezifischen Probleme der Pubertät und Adoleszenz (Magersucht als „Reifungsstörung“), Selbstwertprobleme, Sexualkonflikte und Ängste vor Ablehnung oder Verlassenwerden. Die kollektiven soziokulturellen Faktoren verweisen besonders auf die Hintergründe der aktuellen Häufigkeitszunahme der Eßstörungen in den westlichen Zivilisationsländern. Hier sind das zur Zeit vorherrschende Schlankheitsideal, die in den westlichen Ländern typischen Rollenkonflikte (Geschlechtsrolle), die extreme Leistungsorientierung und der hohe Leistungsanspruch („Leistungsgesellschaft“) sowie die in unserer Gesellschaft weitverbreitete Stigmatisierung des Übergewichtes von Bedeutung.

Weder die genannten biologischen noch die psychischen oder soziokulturellen Faktoren können – jeweils für sich allein – die Entstehung der Magersucht erklären. Im biopsychosozialen Modell wird das komplexe Zusammenwirken von biologischen, psychischen und soziokulturellen Faktoren bei der Entstehung und im Verlauf von Krankheiten zu erfassen versucht. Abb. 4.1 verdeutlicht dieses Modell für die Magersucht.

Die prädisponierenden Faktoren dieser Erkrankung sind biologischer, psychischer und soziokultureller Art. Bei entsprechender Prädisposition kann es in einer auslösenden Lebenssituation (z. B. auslösende Verlust- oder Trennungssituation) zur Symptomentstehung und damit zur Manifestation des Krankheitsbildes kommen.

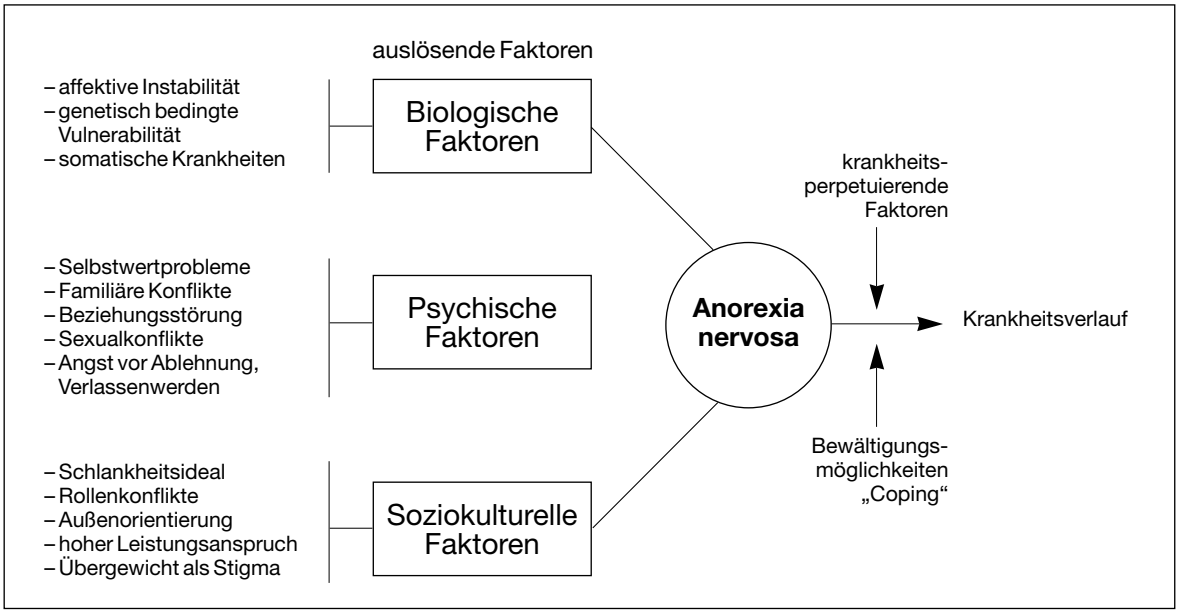


Abb. 4.1 Biopsychosoziales Modell der Anorexia nervosa

Der weitere Verlauf wird sowohl durch krankheitsperpetuierende Faktoren als auch durch *Bewältigungsmöglichkeiten* („*Coping*“) beeinflußt. Die *krankheitsperpetuierenden Faktoren* bewirken eine Aufrechterhaltung der anorektischen Symptomatik (z. B. Streß, unbewältigte familiäre oder partnerschaftliche Konflikte, neurobiologische Folgen der Eßstörungen, sekundäre somatische Veränderungen). Die Bewältigungsfähigkeiten des Kranken wiederum können das Krankheitsbild positiv beeinflussen und in seltenen Fällen zu einer Spontanremission führen (z. B. Verhaltensänderungen, Erweiterung der Kommunikationsfähigkeit, neu gestiftete tragfähige Beziehungen, Erfolge, positive Lebensveränderungen).

Bei der Therapie der Anorexia nervosa werden je nach Schweregrad der Eßstörung, der möglichen vitalen Bedrohung oder psychiatrischer und internistischer Begleiterkrankungen somatische Behandlungsverfahren, Psychopharmaka und Psychotherapie eingesetzt.

Bei ausgeprägter Kachexie und einem Untergewicht von etwa 40 % unter dem Idealgewicht ist die Magersucht ein internistischer Notfall. Dann stehen das Wiederauffüttern, die Kompensation der Stoffwechselentgleisungen und die Beherrschung von Komplikationen (z. B. Infektionen) im Vordergrund.

Für einen positiven Langzeitverlauf, die langfristige Veränderung des Eßverhaltens und die Besserung der psychosozialen Situation sind psychotherapeutische Verfahren das Mittel der Wahl.

Die Therapieresultate der Anorexia nervosa sind relativ gut. Etwa 40 % aller Magersüchtigen werden vollständig geheilt, 30 % wesentlich gebessert, bei etwa 20 % zeigen sich keine positiven Veränderungen und etwa 10 % sterben an der Anorexia nervosa. Die äußerst zahlreichen Evaluationsstudien belegen die Wirksamkeit von Psychotherapie und rechtfertigen einen therapeutischen Optimismus.

4.4.3.3 Bulimia nervosa

Der Psychosomatiker Bräutigam hat zu Recht die Bulimia nervosa „ein Störungsbild unserer Epoche“ genannt. Unter dem Einfluß der Medien und wesentlich gefördert durch das zeitgenössische Schlankheitsideal hat sie sich epidemieartig zu einer regelrechten „Modekrankheit“ entwickelt. Die Bulimia nervosa kann als „heimliche Schwester der Magersucht“ aufgefaßt werden. In diesem Ausdruck klingt an, daß die Eßstörung oft verheimlicht wird.

Da häufig Normalgewicht besteht, kann sie nicht wie die Magersucht auf den ersten Blick erkannt werden.

Das Buch von M. Langsdorf über die Bulimia nervosa trägt deshalb den treffenden Titel: „Die heimliche Sucht, unheimlich zu essen." Während die Magersucht eine sehr lange Tradition hat und sogar Beschreibungen aus der Antike zu diesem Krankheitsbild vorliegen, ist die Bulimie eine zeitgenössische Störung mit erheblicher Prävalenz- und Inzidenzzunahme. Die Prävalenz in der Risikogruppe (weibliches Geschlecht zwischen 15 und 30 Jahren) ist für die Bulimia nervosa etwa viermal so groß wie die der Magersucht.

Die Bulimia nervosa hat zahlreiche Gemeinsamkeiten, jedoch auch grundlegende Unterschiede zur Anorexia nervosa. Beide Formen der psychogenen Eßstörungen sind in sich sehr heterogene Krankheitsbilder, tauchen gemeinsam mit verschiedensten internistischen oder psychiatrischen Komorbiditäten auf und haben im Langzeitverlauf die Tendenz, daß sie ineinander übergehen können. So kann beispielsweise die asketische oder restriktive Form der Magersucht in eine bulimische Form der Anorexia nervosa übergehen. Diese wiederum hat phänomenologisch viele Gemeinsamkeiten mit der Bulimia nervosa (Heißhungerattacken, Freßanfälle, selbstinduziertes Erbrechen). Das Durchschnittsalter bei der Erstmanifestation liegt bei der Magersucht früher als bei der Bulimia nervosa. Im Langzeitverlauf ist der Übergang in eine Bulimia nervosa möglich. Umgekehrt können nach langjährigem Krankheitsbild einer typischen Bulimia nervosa mit Erbrechen und Normalgewicht bei zunehmendem Untergewicht die Diagnosekriterien einer Magersucht erfüllt sein.

Im DSM-III-R werden folgende Diagnosekriterien für die Bulimia nervosa angegeben (siehe Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2 Diagnostische DSM-III-R-Kriterien der Bulimia nervosa

- Wiederholte Episoden von Freßanfällen (schnelle Aufnahme einer großen Nahrungsmenge innerhalb einer bestimmten Zeitspanne)
- Das Gefühl, das Eßverhalten während der Freßanfälle nicht unter Kontrolle halten zu können
- Um einer Gewichtszunahme entgegenzusteuern, ergreift der Betroffene regelmäßig Maßnahmen zur Verhinderung einer Gewichtszunahme wie selbstinduziertes Erbrechen, Gebrauch von Laxantien oder Diuretika, strenge Diäten, Fastenkuren oder übermäßige körperliche Betätigung
- Durchschnittlich mindestens zwei Freßanfälle pro Woche über einen Mindestzeitraum von drei Monaten
- Andauernde übertriebene Beschäftigung mit Figur und Gewicht

Tabelle 4.3 Magersucht und Bulimia nervosa im Vergleich

	Anorexia nervosa	Bulimia nervosa
Prävalenz in Risikogruppe (♀ 15–30 J.)	0,8 %	4,0 %
Appetit	reduziert, „Anorexie"	gesteigert, „Hyperorexie"
Eßverhalten (Nahrungszufuhr)	Hypophagie, Nahrungsrestriktion „Hungern", Essensverweigerung	Hyperphagie, Heißhungerattacken, „Freßanfälle" Bulimie = „Ochsenhunger" griech. „bous" (Ochse) „limos" (Hunger)
Verhaltensziel (finaler Aspekt)	abnehmen wollen, schonungsloses Streben nach Abmagerung (relentless pursuit of thinness)	nicht zunehmen wollen, Angst vor Gewichtszunahme, „weight phobia"
Impulskontrolle	verstärkt, „Kontrollzwang"	vermindert, Kontrollverlust („Impulsdurchbruch" im Freßanfall)
Körpergewicht	immer Untergewicht, mindestens 15 % unter Normalgewicht	meist Normalgewicht, leichtes Untergewicht oder Übergewicht oder Übergewicht möglich, Übergänge zur Magersucht und Adipositas, große Gewichtsschwankungen
Erbrechen	bei 15–30 %	bei ca. 85 %
Amenorrhoe	60–100 % je nach Untergewicht	40–50 %
Leidensdruck Krankheitseinsicht	gering, starke Verleugnungstendenzen	groß
Therapieverlangen	gering	groß

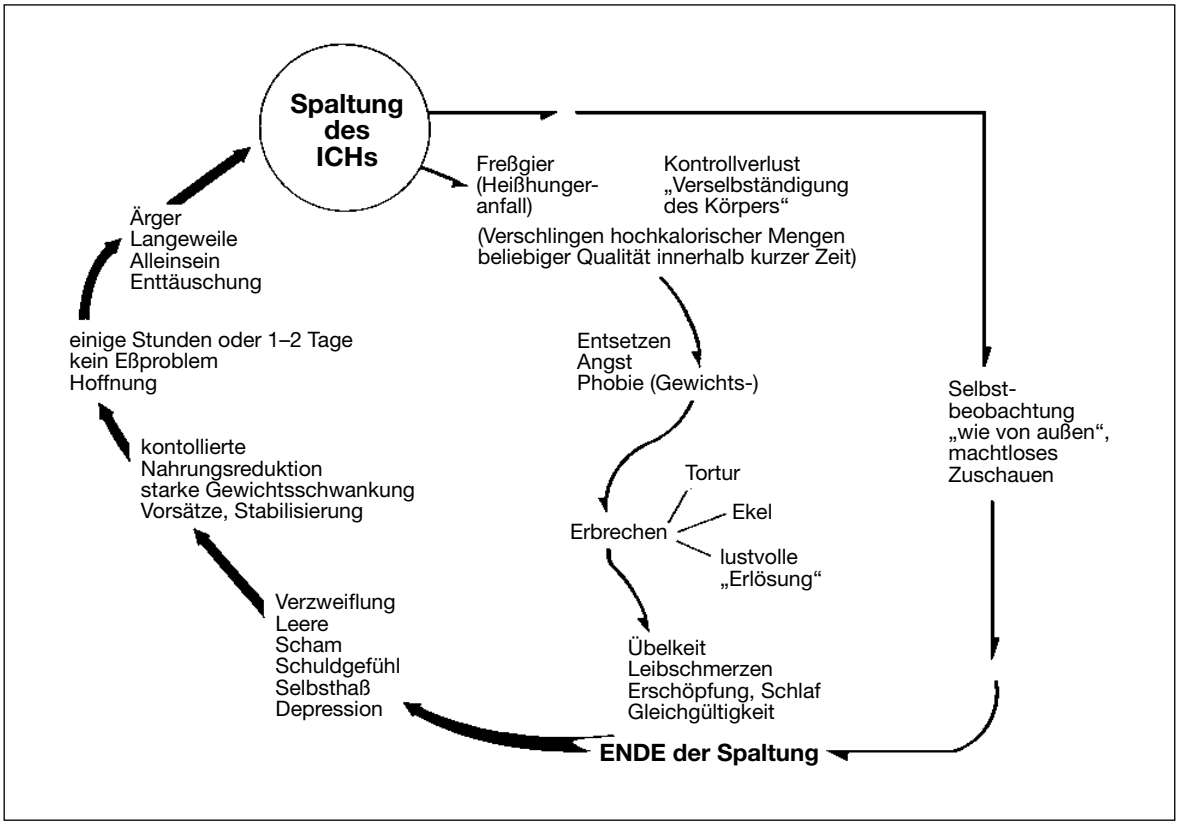


Abb. 4.2 Der Teufelskreis der Symptomatologie bei Bulimie nach Feiereis 1989

Die Magersucht und die Bulimia nervosa zeigen hinsichtlich der psychischen Faktoren, der Psychopathologie und der Psychodynamik grundlegende Gemeinsamkeiten auf. Hierfür spricht auch der relativ häufige Übergang von einem Krankheitsbild in das andere.

Deshalb wurden in der Psychosomatik verschiedene dynamische und mehrdimensionale Modelle entwickelt. Diese sollen nosologische Diagnosesysteme ergänzen und die Übergänge der einzelnen Krankheitsbilder im Langzeitverlauf einbeziehen. Trotz der geschilderten Gemeinsamkeiten gibt es jedoch auf der Symptomebene und hinsichtlich der international vereinbarten Diagnosekriterien auch deutliche Unterschiede zwischen beiden Krankheitsbildern (Tab. 4.3).

Psychodynamisch orientierte Modelle versuchen, die unterschiedlichen triebhaften, emotionalen, affektiven, kognitiven und handlungsbezogenen Komponenten in Erklärungsmodellen zusammenzufassen, die dann das jeweilige Eßverhalten (z. B. Heißhungeranfall und nachfolgendes selbst induziertes Erbrechen) verständlich machen sollen. Feiereis hat den „Teufelskreis der Bulimie“ wie folgt dargestellt (Abb. 4.2).

Im Langzeitverlauf der Bulimia nervosa ist die Komorbidität mit psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen, Suizidalität, Persönlichkeitsstörungen oder anderen Suchterkrankungen (z. B. Alkoholismus oder Medikamentenabhängigkeit) bedeutsam. Die Rate der Selbstmordversuche bei Bulimiekranken beträgt zwischen 20 und 40 %.

Hinsichtlich der Therapie stellt Psychotherapie das Mittel der Wahl dar. Die psychotherapeutische Behandlung kann ambulant oder stationär in psychosomatischen Fachkliniken durchgeführt werden. Die Therapieergebnisse sind relativ gut und weitgehend mit denen der Anorexia nervosa vergleichbar. Die Mortalitätsrate scheint bei der Bulimia nervosa geringer zu sein als bei der Magersucht.

4.4.3.4 Adipositas

Die Adipositas stellt das dritte Krankheitsbild innerhalb der Eßstörungen dar, bei dem psychische Faktoren eine große Rolle spielen. Eine Adipositas kann in eine Bulimia nervosa übergehen, wenn im Rahmen von Diätkuren oder Gewichtsreduktionen Heißhungeranfälle, Erbrechen oder andere Manipulationen (z. B. Laxantienabusus, Appetitzügler) eingesetzt werden. In jüngster Zeit wurden zahlreiche Studien vorgelegt, die für einen großen Einfluß der genetischen Disposition und biologischer Faktoren sprechen.

Im Langzeitverlauf sind die somatischen Spätfolgen des Übergewichtes von Bedeutung (z. B. Stoffwechselstörungen, Hypertonie, koronare Herzerkrankung).

Die große Bedeutung psychosozialer Faktoren bleibt trotz neuerer genetischer Befunde unbestritten (enge Zusammenhänge von Körpergewicht und Schicht, Bildung, Intelligenz und Selbstwert sowie soziokulturelle Einflüsse).

4.4.3.5 Essentielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie gehört in den zivilisierten Ländern zu den häufigsten Erkrankungen.

Es wird geschätzt, daß in Deutschland 12 % der Gesamtbevölkerung an Hypertonie erkrankt sind. In der Altersgruppe über 45 Jahre soll die Häufigkeit etwa 25 % betragen.

Das klinische Bild der arteriellen Hypertonie ist durch Blutdruckwerte über 160/90 mm Hg charakterisiert. Die Hypertonie ist ein gravierender Risikofaktor für Folgeerkrankungen des arteriellen Gefäßsystems (koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, Apoplex) und der Nieren. Etwa 90 % aller Formen der arteriellen Hypertonie werden als „essentielle Hypertonie“ eingeordnet.

Bei den restlichen 10 % der sekundären Hypertonien ist der Bluthochdruck ein Begleitphänomen anderer Erkrankungen (z. B. Nierenerkrankungen, Phäochromozytom, Morbus Cushing, Conn-Syndrom). Während sich bei den sekundären Hypertonieformen eine Grunderkrankung als Ursache aus internistischer Sicht feststellen läßt, ist dies bei der essentiellen Hypertonie nicht der Fall. Daher ist die Ätiologie der essentiellen Hypertonie bis heute nicht geklärt, auch wenn durch die Grundlagenforschung immer wieder neue Faktoren gefunden wurden, die in der Pathogenese eine Rolle spielen. Folgende Faktoren scheinen für die Ätiologie und Pathogenese besondere Bedeutung zu haben:

- Das sympathische Nervensystem
- Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Die Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes und deren Konsequenzen für die Nierenfunktion
- Das Kallikrein-Kinin-System und die Prostaglandine.

Die psychosomatische Forschung hat sich besonders für den Einfluß der Psyche auf die Blutdruckregulation über das vegetative Nervensystem und Hormone interessiert.

Franz Alexander war bereits vor 50 Jahren ein Pionier der derzeit aktuellen Psychoneuroendokrinologie. Er stellte den Zusammenhang von sympathischen Nervensystem und Blutdruckerhöhung einerseits und Aggression bzw. Feindseligkeit andererseits dar:
„Immer dann, wenn die Ausdrucksmöglichkeit von Konkurrenz-, Aggressions- und Feindseligkeitshaltungen im Willkürverhalten gehemmt ist, gerät das sympathische, adrenergische System in einen Dauererregungszustand. Die vegetativen Symptome entspringen aus der festgehaltenen sympathischen Erregung, die andauert, weil der Vollzug der Kampf- oder Fluchtreaktion nicht auf dem Gebiet koordinierten Willkürverhaltens stattfindet. Dies wird anschaulich gemacht durch den an essentiellem Hochdruck leidenden Kranken, der in seiner Oberflächenstruktur gehemmt und übertrieben beherrscht erscheint.“

Franz Alexander ging von einer Aktivierung des Organismus im Sinne einer „Bereitstellungsreaktion“ aus, wie sie später von dem Internisten und Psychosomatiker Thure von Uexküll beschrieben wurde. Diese organismische Gesamtaktivierung geschieht vor allem über das sympathische Nervensystem, Neurotransmitter, Hormone, Herzkreislaufaktivierung und Muskeltonuserhöhung (s. Abb. 4.3).

In aktuellen internistischen Ätiologiemodellen zur essentiellen Hypertonie spielen die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und hormonelle Faktoren wie z. B. das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine zentrale Rolle.

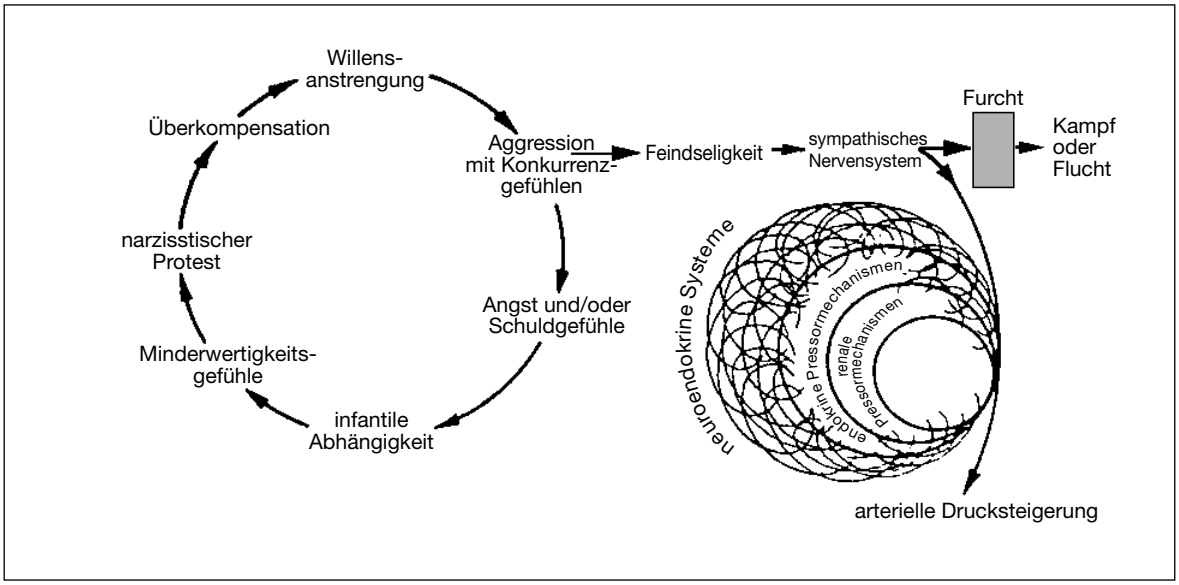


Abb. 4.3 Schematische Darstellung der Spezifität bei der Ätiologie des Hypertonus, nach Alexander 1959

Die Grundauffassungen von Franz Alexander wurden also bestätigt und um weitere ätiologische und pathogenetische Faktoren ergänzt. Der Internist und Psychosomatiker Thure von Uexküll hat mit Rückgriff auf die Notfallreaktion des Physiologen W.B. Cannon die Blutdruckregulation als „Bereitstellungsreaktion" aufgefaßt. Die dauerhafte Fehlregulation führe schließlich zur „Bereitstellungskrankheit". Die Regelkreistheorie und kybernetische Modelle gewannen bei der Erklärung der Blutdruckregulation vorrangige Bedeutung und beeinflußten die psychosomatischen Konzepte. Herbert Weiner untersuchte besonders die neurobiologischen und zentralnervösen Faktoren der Informationsverarbeitung bei der Hypertonie. Siegrist faßte Weiners Untersuchungen wie folgt zusammen:
„Das Ergebnis emotionaler Bewertung führt auf einer niedrigen zentral-nervösen Organisationsstufe zu autonomen, neuroendokrinen und neuroimmunen Aktivierungsprozessen. Negative Emotionen, die in hoher Intensität und langer Dauer solche Aktivierungsprozesse in Gang halten, vermögen periphere Organsysteme, wie z. B. das Herzkreislaufsystem, langfristig zu beeinträchtigen und zu schädigen."

Psychosomatische *Therapieansätze* bei der essentiellen Hypertonie beziehen sich vorwiegend auf folgende Bereiche:

1. Positive Beeinflussung des Risikoverhaltens, das Hypertonie begünstigt (z. B. Übergewicht, Bewegungsmangel, Streß, Alkoholabusus, Fehlernährung).

2. Entspannungsübungen (z. B. Autogenes Training), die direkt eine gewisse Blutdrucksenkung bewirken können und damit die medikamentöse antihypertensive Therapie komplementär ergänzen können.

3. Psychotherapeutische Interventionen, die die Compliance und das Krankheitsverhalten verbessern können (z. B. Gruppenprogramme für Hypertoniker).

4.4.3.6 Koronare Herzkrankheit (KHK) und Herzinfarkt

Die komplexen ätiologischen und pathogenetischen Faktoren der KHK sind im Kapitel 5 dieses Lehrbuchs dargestellt.

KHK und Herzinfarkt zählen nicht zu den klassischen psychosomatischen Krankheiten im engeren Sinn. Da die Psyche jedoch bei Entstehung und Verlauf dieser Krankheiten eine große Bedeutung hat, werden die relevanten psychosomatischen Aspekte beschrieben. Hier sind vor allem folgende praxisrelevante Bereiche zu nennen:

1. Von der genetischen Disposition abgesehen sind die meisten Risikofaktoren der KHK durch das menschliche Verhalten selbst bedingt, d. h. jeder Mensch hat potentiell Ein-

fluß auf die meisten Risikofaktoren (Rauchen, Fehlernährung, Übergewicht, Bewegungsmangel, Alkoholabusus, Streß). Hier liegt der Ansatz für jede Primärprävention der KHK. Die genannten Formen des Risikoverhaltens sind wesentlich durch psychische Faktoren determiniert. Psychotherapeutische oder psychologische Interventionen spielen für positives Verändern von Risikoverhalten eine zentrale Rolle.

2. Bei manifest gewordener KHK oder nach einem Herzinfarkt hat die Art und Weise der Krankheitsverarbeitung nach den bisherigen Ergebnissen der Coping-Forschung einen großen Einfluß auf den weiteren Verlauf. Es ist gelungen, günstige und ungünstige Formen der Krankheitsverarbeitung zu differenzieren und daraus effiziente psychotherapeutische Interventionen abzuleiten. Die Fortschritte der invasiven Kardiologie und die zunehmend weite Verbreitung von Koronarangiographie, PTCA und Herzchirurgie (Bypass-Operationen, Operationen der Herzklappen oder Herztransplantationen) bringen häufig Verarbeitungsprobleme oder behandlungsbedürftige psychische Störungen mit sich. Hier ergibt sich in kardiologischen Zentren ein wichtiges neues Aufgabenfeld für Psychosomatiker.

3. In der Herzinfarkt-Rehabilitation sind psychotherapeutische Therapieansätze von vorrangiger Bedeutung.

In der psychosomatischen Forschung zur KHK und zum Herzinfarkt spielten lange Zeit persönlichkeitsorientierte Forschungsansätze eine zentrale Rolle.

Frucht dieser Forschungsbemühungen ist die der sogenannten „Typ A Persönlichkeit“, die besonders für KHK und Herzinfarkt gefährdet ist. Mit „Type A Behavior“ ist ein komplexes Erlebens- und Verhaltensmuster gemeint, das durch Zeitdruck, Hektik, Neigung zu Konkurrenz und Rivalität, emotionale Labilität, Ängstlichkeit, Impulsivität, Ungeduld, verstärkte Kontrollbemühungen und reaktive Aggressivität charakterisiert ist.

4.4.3.7 Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist unter den psychosomatischen Krankheiten im engeren Sinn das Krankheitsbild, das als erstes von Psychosomatikern oder Psychoanalytikern untersucht wurde.

1908 schrieb der Dresdener Arzt und Psychoanalytiker Stegmann eine erste Arbeit über Asthma bronchiale bei Kindern. 1913 stellte der bekannte Psychoanalytiker Federn in der „Wiener Psychoanalytischen Vereinigung“ einen Fall von Asthma bronchiale vor. Der Erfinder des Autogenen Trainings, J. H. Schultz, der selbst an einem schweren Asthma bronchiale litt, entwickelte bereits in den 20er Jahren Entspannungsübungen, die bei ihm und bei zahlreichen Patienten die Symptomatik günstig beeinflussen konnten.

Zur Ätiologie und Pathogenese wird auf das entsprechende Kapitel in diesem Lehrbuch verwiesen (7.2.3.2).

Die Heterogenität der einzelnen Asthmaformen ist groß. Schon die klassische Unterscheidung in allergisches (extrinsisches) und infektbedingtes (intrinsisches) Asthma bronchiale zeigt große Unterschiede. Die Relevanz allergischer, immunologischer, entzündlicher, reizbedingter (chemische oder physikalische Umweltnoxen) und psychischer Faktoren sind bei jedem Asthmapatienten individuell unterschiedlich. Eine asthmaspezifische Persönlichkeitsstruktur hat sich in der psychosomatischen Forschung nie erheben lassen. Der Begriff des „psychogenen Asthmas“ ist vollkommen zu Recht aus der psychosomatischen Literatur verschwunden. Gerade die große Heterogenität hinsichtlich der ätiologischen Faktoren unterstreicht die Notwendigkeit zu differenzieren statt zu generalisieren.

In der psychosomatisch orientierten Grundlagenforschung zum Asthma bronchiale haben die neueren Ergebnisse der Psychoneuroimmunologie große Bedeutung. An psychischen Faktoren sind die Beziehungen zu nahen Bezugspersonen und das Erleben von Angst bei der Auslösung von Asthmaanfällen relevant.

Franz Alexander beschrieb als Grundkonflikt des Asthmakranken eine nicht gelöste Mutterbindung mit einer hohen Ambivalenz von Anklammerungs- und Distanzierungstendenzen. Die Mütter von asthmakranken Kindern seien entweder überprotektiv und dominierend oder offen zurückweisend. Der von Alexander postulierte Beziehungskonflikt hat sich in eini-

gen empirischen Studien belegen lassen. Familienuntersuchungen bei asthmakranken Kindern erbrachten entsprechende Hinweise. Der Asthmaanfall wurde entsprechend dieser Beziehungskonstellation häufig als unterdrücktes Weinen, als unterdrückte Wut oder als Angstschrei gegen die Mutter interpretiert. Das Vorliegen dieser Beziehungsstrukturen bei bestimmten Asthmapatienten sollte nicht zu einer wissenschaftlich unzulässigen Generalisierung auf alle Asthmakranke führen.

Welchen Stellenwert die gefundenen Beziehungskonstellationen in der sehr komplexen multifaktoriellen Ätiologie insgesamt haben, ist noch ungeklärt.

Für das allergische Asthma bronchiale ist die Möglichkeit, allergische Reaktionen durch Lernvorgänge zu konditionieren, empirisch belegbar (z. B. Auslösung eines Heuschnupfens durch ein Foto blühender Pflanzen oder durch Hypnose).

Hinsichtlich der psychotherapeutischen Therapieansätze haben sich Gruppentherapien bewährt.

4.4.3.8 Ulcus ventriculi et duodeni

Das peptische Ulkus ist eine sehr häufige psychosomatische Erkrankung und hat erhebliche sozio-ökonomische Bedeutung. Etwa 10 % der Bevölkerung entwickeln im Laufe ihres Lebens ein peptisches Ulkus, und bei etwa 85 % kommt es zu Rezidiven. Die Entdeckung des Helicobacter pylori und die Entwicklung der H2-Blocker haben für die Ätiologie und für die Therapie in den beiden letzten Jahrzehnten große Veränderungen gebracht. Hinsichtlich der bedeutsamen genetischen und biologischen Faktoren bei der Ätiologie wird auf das entsprechende Kapitel dieses Lehrbuches (8.4.6) verwiesen.

Das peptische Ulkus ist wie das Asthma bronchiale eine sehr heterogene Krankheitsgruppe, bei der psychische Faktoren sehr unterschiedliche Bedeutung haben können. Als psychosomatisch bedingt gilt besonders die „Geschwürskrankheit", das meist rezidivierende peptische Ulkus. Bei den sogenannten sekundären Ulkusformen (z. B. Streßulkus, Altersulkus, medikamentös bedingtes Ulkus) stehen somatische Faktoren ganz im Vordergrund.

Eine der besten psychosomatischen Untersuchungen der 50er Jahre wurde zum peptischen Ulkus durchgeführt. Sie stammt von der Arbeitsgruppe von Mirsky und Weiner. Die Ergebnisse zeigten in einer statistischen Signifikanz, daß die Gruppe mit hohen Pepsinogenkonzentrationen („Hypersekretoren") mit einer spezifischen Konfliktdynamik und einer besonderen Belastungssituation bevorzugt Ulzera entwickelten. In jüngster Zeit ergaben empirische Untersuchungen, daß durch Hypnose die Säuresekretion reduziert werden kann.

Hinweise auf die Relevanz psychosozialer Faktoren ergeben sich durch das gehäufte Auftreten der Ulkuskrankheit bei Schichtarbeitern, Gastarbeitern und Emigranten sowie möglicherweise die Geschlechtspräferenz (bei Männern dreimal häufiger als bei Frauen).

In Lehrbüchern der Psychosomatik finden sich zwei typische psychische Auslösesituationen für das peptische Ulkus:

1. Situationen eines Geborgenheitsverlustes
2. Situationen mit Zuwachs an Verantwortung oder Leistungsanforderungen.

In der Psychodynamik stehen Konflikte um „orale Bedürfnisse" (Wünsche nach regressiver Zuwendung; Wunsch, mit Liebe gefüttert zu werden: „Nahrung = Liebe") und Konflikte um Abhängigkeit und Autonomiebestreben im Vordergrund. Die Pathogenese und Psychophysiologie der Ulkusentstehung läßt sich wie folgt darstellen (Abb. 4.4):

In der Ulkustherapie hat sich durch den Einsatz von Histamin-H2-Rezeptorantagonisten (H2-Blockern) und von Protonenpumpenhemmern (Omeprazol) ein drastischer Wandel ergeben. Psychotherapeutische Interventionen spielen angesichts dieser effektiven medikamentösen Therapiemöglichkeiten eine untergeordnete Rolle.

4.4.3.9 Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa ist vermutlich ebenfalls keine Krankheitseinheit, sondern umfaßt ein Spektrum sehr heterogener Subtypen mit unterschiedlicher Relevanz von genetischen, somatischen und psychischen Faktoren. Immunvorgänge spielen in der Ätiologie und Pathogenese eine zentrale Rolle, so daß durch das neuere psychosomatische Forschungsgebiet der Psychoneuroimmunologie wesentliche Erkenntnisse zu erwarten sind. Bisher gingen psychosomatische Darstellungen der Colitis ulcerosa davon aus, daß für dieses Krankheitsbild eine relativ typische Auslösesituation vorliegt. Tren-

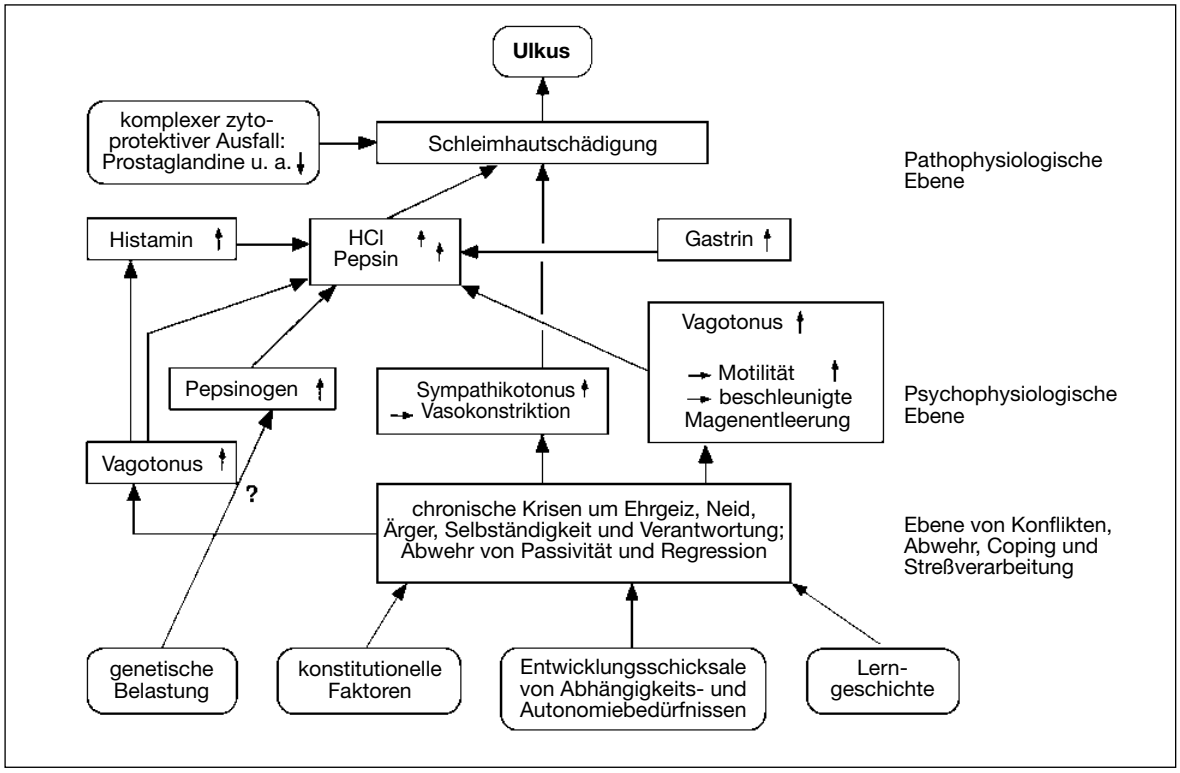


Abb. 4.4 Modell der Entstehung von Duodenalulzera. Nach Hochapfel & Hoffmann 1995

nungs- und Verlusterlebnisse sowie krankhafte Trauerreaktionen sollen der Erstmanifestation oder der Auslösung von neuen Schüben vorausgehen. Neuere Untersuchungen der Life-event-Forschung zu dieser Frage konnten diese Annahme nicht bestätigen.

Psychotherapeutische Interventionen kommen offensichtlich nur für eine Minderheit der Colitis-Patienten in Frage. Internistische Therapiemaßnahmen haben eindeutig Vorrang. Supportive Psychotherapie ist in spezifischen Indikationen indiziert.

4.4.3.10 Morbus Crohn

Während die Colitis ulcerosa wegen ihrer psychischen Komponente in Entstehung und Verlauf seit etwa 70 Jahren zu den psychosomatischen Krankheiten gezählt wird, ist der Morbus Crohn erst seit etwa ein bis zwei Jahrzehnten zum Gegenstand psychosomatischer Forschung geworden. Weder die bisherigen Untersuchungen zur Auslösesituation noch jene zu Persönlichkeitsmerkmalen oder Familienstrukturen haben bislang konsistente Ergebnisse erbringen können. Auch die Frage, ob psychotherapeutische Interventionen nachweisbar den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen können, ist noch unklar. Interventionsstudien im Kontrollgruppendesign liegen bislang nicht vor. Zu Recht bestehen große Hoffnungen in eine vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) geförderte, auf fünf Jahre angelegte Multicenterstudie zur Wirksamkeit psychotherapeutischer Maßnahmen beim Morbus Crohn. Erste Ergebnisse werden derzeit publiziert. Es bedarf sicherlich in den nächsten Jahren günstiger Kooperation zwischen Psychosomatikern und Gastroenterologen, um die noch offenen Fragen zu klären. Daß psychische Einflüsse bei Entstehung und Verlauf für bestimmte Patienten große Bedeutung haben können, darf angenommen werden. Wie die Zusammenhänge aussehen, und ob sich daraus wirksame psychotherapeutische Interventionen ableiten lassen, wird erst die künftige psychosomatische Forschung ergeben.

4.4.3.11 Rheumatoide Arthritis (RA)

Psychosomatische Untersuchungen zur RA konzentrierten sich in der Nachkriegszeit vorwiegend auf die Frage nach einer „spezifischen Rheumapersönlichkeit“. Diese gingen auf die Arbeiten von Franz Alexander zurück, der die

rheumatoide Arthritis auf verdrängte Feindseligkeit zurückführte. Diese solle zur Spannungsabfuhr in Muskelkontraktion und damit zur traumatischen Schädigung der Gelenke führen. Vor fast 20 Jahren wurde bereits diese Annahme einer spezifischen Rheumapersönlichkeit von Sperger als „psychodiagnostischer Mythos" entlarvt.

Die zeitgenössischen psychosomatischen Forscher zur rheumatoiden Arthritis haben sich übereinstimmend dafür ausgesprochen, von der Annahme einer spezifischen Rheumapersönlichkeit Abstand zu nehmen und statt dessen von einer „Persönlichkeit des chronisch Kranken" zu sprechen.

Derzeit stehen zur Psychosomatik der rheumatoiden Arthritis zwei Forschungsansätze im Vordergrund:

1. Die Coping-Forschung, die sich mit der Krankheitsverarbeitung auseinandersetzt.
2. Die Psychoneuroimmunologie, die die Wechselwirkungen von Psyche, Nervensystem und Immunsystem bei Rheumapatienten zu erfassen versucht.

Der praktische Wert der Ergebnisse der Coping-Forschung liegt darin, daß sie ein besseres Verstehen der RA-Patienten ermöglichen und Interventionsstrategien fördern können, die die Bewältigung dieser chronischen Krankheit günstig beeinflussen. Dieser positive Effekt kann auf vier Ebenen wirksam werden:

1. Auf der Arzt-Patient-Beziehung allgemein (z. B. Verbesserung der Compliance)
2. In psychologischen oder psychotherapeutischen Unterstützungsprogrammen
3. In ambulanten Patientenseminaren
4. In spezifischen stationären Rehabilitationsmaßnahmen.

Die zahlreichen neueren Ergebnisse zu Immunmechanismen bei der rheumatoiden Arthritis und ihre Nähe zu den Autoimmunerkrankungen haben dazu geführt, daß jüngere Lehrstuhlinhaber der Psychosomatik die Auffassung vertreten, bei der RA handele es sich um keine psychosomatische Erkrankung im engeren Sinn; psychische Faktoren hätten allenfalls einen krankheitsmodulierenden Einfluß. Die dieser Auffassung zugrundeliegenden psychosomatischen Forschungsarbeiten wurden von Rüger & Schüssler im Rahmen eines mehrjährigen, vom Bundesministerium für Forschung und Technologie geförderten Projektes gewonnen. Diese Einschätzung schmälert in keiner Weise die positiven Effekte psychosomatisch orientierter Therapieansätze. Erweiterte psychosomatische Kompetenz im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung fördert unbestritten die Lebensqualität, die Krankheitsverarbeitung, das Krankheitsverhalten, die Compliance und nicht zuletzt das subjektive Befinden der Patienten.

4.4.3.12 Zusammenfassung

Die in diesem Kapitel genannten psychosomatischen Krankheiten im engeren Sinn haben folgende wesentliche Gemeinsamkeiten:

1. Es handelt sich um schwere, überwiegend chronisch verlaufende internistische Erkrankungen. Die Ätiologie und Pathogenese sind weitgehend ungeklärt. Die Grundlagenforschung ermittelt immer wieder neue relevante ätiologische Faktoren und neue Einsichten in Funktionszusammenhänge oder Regulationskreise, die bestimmte Strecken der Pathogenese plausibel machen.
2. In der Therapie steht die internistische Behandlung, insbesondere die medikamentöse Therapie, im Vordergrund.
3. Da es sich nicht um kausal oder kurativ behandelbare Krankheiten handelt, ist der Verlauf chronisch. Wenn psychotherapeutische Interventionen zur Anwendung kommen, erfolgt dies in einem supportiven Therapieansatz.
4. Psychische Faktoren haben einen mehr oder weniger großen Einfluß bei der Entstehung und im Verlauf dieser Erkrankungen. Der krankheitsmodulierende Einfluß psychischer Vorgänge darf als bewiesen angesehen werden. Dies wird durch zahlreiche methodisch sehr gute prospektive Verlaufsstudien zu den jeweiligen Krankheitsbildern belegt. Der verlaufsmodulierende Einfluß ist ein sehr wichtiger praxisrelevanter Ansatzpunkt für psychotherapeutische Interventionen und die psychosomatische Grundversorgung der psychosomatischen Krankheiten im engeren Sinn.
5. Bei keinem der in diesem Kapitel besprochenen Krankheitsbilder konnten bislang spezifische Persönlichkeitsstrukturen oder spezifische Konfliktkonstellationen nachgewiesen werden. Fast alle psychosomati-

schen Krankheiten im engeren Sinn sind sowohl im biologischen Verlauf als auch hinsichtlich der relevanten psychischen Faktoren sehr heterogene Krankheitsgruppen. Persönlichkeitsstrukturen, Familienkonstellationen, relevante Konflikte, Beziehungsstrukturen, Life-events, Copingmechanismen, prämorbide oder verlaufsbestimmende psychische Störungen kommen bei ein und demselben Krankheitsbild in sehr unterschiedlicher Ausprägung vor. Die gegenwärtige psychosomatische Forschung ist deshalb weniger von einer Annahme einer Krankheitsentität bestimmt als von der Suche nach spezifischen oder differenzierenden Subtypen des jeweiligen Krankheitsbildes.

7. Sinnvolle Differenzierungen sind in der Theorie und Praxis der Psychosomatik weit hilfreicher als vorschnelle Generalisierungen. Es gibt die „typische Magersuchtsfamilie“ ebenso wenig wie den „typischen Crohn-Patienten“!

Die oben genannten Zusammenhänge erscheinen zur Klärung, zur Standortbestimmung und auch für die interdisziplinäre Kooperation sehr bedeutsam. Sie stellen jedoch die Bedeutung psychosomatischer Behandlungsansätze in Klinik und Praxis nicht in Frage. Vielmehr hat die psychosomatische Evaluationsforschung dazu beigetragen, wissenschaftliche Daten vorzulegen, die einen vermehrten Einsatz psychotherapeutischer Interventionen bei psychosomatisch Kranken rechtfertigen.

Ein Vergleich *psychotherapeutischer Interventionen bei Krebserkrankungen* mit denen bei psychosomatischen Erkrankungen im engeren Sinn erscheint sinnvoll. Sind doch im Bereich der Psychoonkologie zahlreiche, methodisch sehr gute psychotherapeutische Interventionsstudien durchgeführt worden. Vereinfacht läßt sich sagen, daß durch psychotherapeutische Interventionen bei Krebskranken folgende *Therapieziele* erreicht werden können:

- Verbesserung des subjektiven Befindens und der Lebensqualität.
- Verbesserung der Krankheitsverarbeitung (Coping) und damit positive krankheitsmodulierende Einflüsse im Langzeitverlauf.
- Effektive Reduktion von begleitenden psychischen Störungen wie Angst und Depression.
- Einige prospektive psychotherapeutische Interventionsstudien bei Krebskranken belegen auch eine statistisch signifikant verlängerte Überlebenszeit.

Diese grundlegenden Therapieziele können bei allen oben genannten psychosomatischen Erkrankungen erreicht werden. Die positiven Therapiemöglichkeiten können in ihrer Bedeutung nicht hoch genug eingeschätzt werden und haben für die ambulante und stationäre Versorgung große klinische Relevanz.

Positive Psychotherapieeffekte lassen sich bei den psychosomatischen Erkrankungen im engeren Sinn wie folgt erklären:

- Direkter oder indirekter Einfluß psychischer Vorgänge auf biologische Prozesse (z. B. Blutdrucksenkung durch Entspannungsübungen, psychische Konditionierung von Immunvorgängen, Veränderung der Säuresekretion des Magens durch Hypnose).
- Besserung begleitender psychischer Störungen (z. B. Angst oder Depression) und dadurch sekundär biologisch günstige Effekte (z. B. Normalisierung des Hyperkortisolismus nach erfolgreicher Therapie einer Depression).
- Positive Verhaltensänderungen, die wiederum einen günstigen Einfluß auf biologische Prozesse haben (z. B. Aufgeben von Nikotin- und Alkoholabusus, Veränderung von Fehlernährung, Normalisierung des Eßverhaltens).
- Unspezifische Effekte, die günstig wirken (z. B. bessere Streßbewältigung, günstigeres Schlafverhalten).
- Verbesserung der Compliance, des Krankheitsverhaltens, des Inanpruchnahmeverhaltens und der Arzt-Patient-Interaktion (z. B. richtige Tabletteneinnahme bei vorheriger Non-Compliance, gewünschtes Verhalten bei Nachsorge oder Rehabilitation).

Die Ergebnisse der psychosomatischen Evaluationsforschung haben ergeben, daß die über diesen Weg zu erreichenden Therapiefortschritte beträchtlich sind und einen vermehrten Einsatz von Psychotherapie bei psychosomatisch Kranken rechtfertigen. Die Anorexia nervosa und Bulimia nervosa haben darüber hinaus noch eine positive Sonderstellung, weil hier in einem kurativen Ansatz psychotherapeutische Interventionen zu einer definitiven Heilung führen können.

4.4.4 Funktionelle Syndrome – Somatoforme Störungen

4.4.4.1 Definition und Hauptmerkmale

Funktionelle Störungen haben folgende Grundcharakteristika:

- Der Patient erlebt *subjektiv somatische Beschwerden bei negativem* Organbefund.
- Das Beschwerdebild ist schwer abgrenzbar.
- Es besteht eine Tendenz zur *Chronifizierung* und Syndromwandel.
- Sie bereiten dem Arzt erhebliche diagnostische und therapeutische Schwierigkeiten.
- Aus gesundheitsökonomischer Sicht entstehen durch funktionelle Störungen *sehr hohe, prinzipiell vermeidbare Kosten* (nicht indizierte Wiederholungsdiagnostik, Fehlbehandlungen, „Überweisungskarussell", „Doctor-Shopping", „negative Patientenkarrieren").

Der Begriff der „funktionellen Störung" wurde durch „somatoforme Störung" ersetzt. Die somatoformen Störungen werden im DSM-III-R wie folgt charakterisiert:

Hauptmerkmale dieser Gruppe von Störungen sind körperliche Symptome, die eine körperliche Störung (daher somatoform) nahelegen. Es lassen sich für diese Symptome jedoch keine organischen Befunde oder bekannte pathophysiologische Mechanismen nachweisen, und es ist evident bzw. liegt der Verdacht nahe, daß psychischen Faktoren oder Konflikten Bedeutung zukommt.

Obgleich die Symptome bei den somatoformen Störungen körperlicher Natur sind, lassen sich keine spezifischen pathophysiologischen Prozesse nachweisen oder durch die derzeitig verfügbaren objektivierenden Laboruntersuchungen aufklären. Sie sind am klarsten mittels psychologischer Konstrukte faßbar. Deshalb werden diese Störungen unter den „psychischen Störungen" klassifiziert.

Die ICD-10 kennt unter der Kategorie F45.30 einen Subtyp der somatoformen Störung unter der Bezeichnung „Somatoforme autonome Funktionsstörung". Diese Kategorie ist wiederum nach den einzelnen Organsystemen unterteilt. Dort werden folgende – für die Innere Medizin besonders relevante – Beispiele genannt: Herzneurose, neurozirkulatorische Asthenie, Da Costa-Syndrom, psychogene Aerophagie, Dyspepsie, Pylorospasmus, Magenneurose, Colon irritabile, psychogene Diarrhoe und Hyperventilation. Da somatoforme Störungen per definitionem keinen organischen Befund aufweisen, bringen sie Arzt und Patient in ein besonderes Dilemma. Der Patient klagt über Beschwerden, für die im ersten Zugang keine objektiven Befunde und damit auch keine Erklärung gefunden wird. Hier kommt es dann sehr häufig in Klinik und Praxis zu einer Form von „falsch verstandener Psychosomatik": „Der Patient hat Beschwerden. Der Arzt findet aber nichts. Also ist es psychosomatisch!"

Diesem Denken liegt ein fataler Kurzschluß zugrunde, der zwei Hauptgefahren in sich birgt:

1. Es kommt zu einer „psychosomatischen Fehldiagnose", indem eine gravierende Organerkrankung übersehen wird.

2. Die *psychische Bedingtheit* der Störung wird *nicht erkannt*, so daß es zu fehlindizierter Diagnostik, Wiederholungsdiagnostik, zu Fehlbehandlungen und damit zu hohen, vermeidbaren Kosten im Gesundheitssystem kommt.

Bei den somatoformen Störungen besteht eine besondere Herausforderung an die Diagnostik. Sowohl der somatische als auch der psychische Befund müssen sehr sorgfältig erhoben werden. Eine somatische Ausschlußdiagnostik alleine („kein organischer Befund") reicht also nicht aus. Der positive Befund einer bestehenden psychischen Störung oder psychischen Auslösesituation ist unbedingt erforderlich.

Daß die somatoformen Störungen besondere diagnostische und behandlungstechnische Probleme aufwerfen, kommt dadurch zum Ausdruck, daß sie *erhebliche*, prinzipiell vermeidbare *Behandlungskosten* verursachen. Durch Verbesserung der psychosomatischen Behandlungsangebote und damit der Behebung des oben beschriebenen erheblichen Versorgungsdefizites (vergl. Abschnitt 4.4.2.) ist in diesem Bereich eine erhebliche Kosteneinsparung möglich.

Ein Ausbau der Psychosomatik (strukturelle Effekte) und verbesserte Kooperation der Psychosomatik mit anderen klinischen Fächern sind hierfür vordringlich.

4.4.4.2 Spezielle Krankheitsbilder

Unter dem großen Spektrum der somatoformen Störungen haben für die Innere Medizin die folgenden vier die größte klinische Bedeutung:

- *Herzneurose (Herzangst-Syndrom),*
- *Colon irritabile (Reizdarm),*
- *Dyspepsie (Reizmagen),*
- *Hyperventilations-Syndrom.*

Somatoforme Störungen sind in der Regel polysymptomatische Krankheitsbilder mit einer Fülle von Beschwerden, die verschiedenste Organsysteme betreffen und sich im zeitlichen Verlauf ändern.

Patienten, die wegen somatoformen Störungen vom Internisten behandelt werden, weisen oft zusätzlich andere somatoforme Störungen auf, die von anderen Fachärzten primär behandelt werden. Deshalb ist hier die interdisziplinäre Kooperation sehr wichtig, da oft ein und derselbe Patient gleichzeitig bei verschiedenen Fachärzten wegen funktioneller Störungen in Behandlung ist. Häufige somatoforme Störungen anderer Fachgebiete betreffen den Hals-Nasen-Ohren-Bereich, die Haut, den Bewegungsapparat und das Urogenitalsystem (Tab. 4.4).

Tabelle 4.4 Die häufigsten somatoformen Störungen verschiedener Fachgebiete

Innere Medizin	Herzneurose (Herzangstsyndrom) Colon irritabile Non-Ulcer-Dyspepsie Hyperventilations-Syndrom
HNO	Rhinitis vasomotorica Schwindel funktionelle Schluckstörungen
Dermatologie	Pruritus Urticaria Hyperhydrose
Orthopädie	Muskelverspannungen funktionelle Gangstörungen Wirbelsäulesyndrome ohne organisches Substrat Fibromyalgie
Urologie, Gynäkologie	Reizblase Enuresis Dysmenorrhoe funktionelle Sexualstörungen Zyklusstörungen

4.4.4.3 Colon irritabile („Reizdarm")

Das Reizdarm-Syndrom gehört zu den häufigsten ärztlichen Diagnosen und stellt einen Anteil von 20 bis 50% bei den gastroenterologischen Patienten dar.

In der *Symptomatik* ist es durch folgende charakteristische Trias gekennzeichnet: Bauchschmerzen, Stuhlunregelmäßigkeiten und Blähungen.

Konstantes Körpergewicht, Übelkeit, Erbrechen, Schluckstörungen und abdominelle Operationen sind weitere häufige Merkmale. Oft werden sie von den folgenden extraintestinalen Symptomen begleitet: Miktionsbeschwerden, gynäkologische Symptome, Migräne, Karzinophobie, depressive Verstimmungen und Palpitationen. Neuere Untersuchungen zum Schlafrhythmus ergaben, daß Patienten mit Reizdarm-Syndrom einen signifikant höheren Anteil von REM-Schlafphasen an der Gesamtschlafdauer haben als Kontrollpersonen. Dies wurde als Hinweis dafür gewertet, daß beim Reizdarmsyndrom eine zentrale Störung autonomer Regulationsmechanismen vorliegt. Eine Metaanalyse von kontrollierten Therapiestudien des Colon irritabile mit verschiedensten Medikamentengruppen kam zu dem Ergebnis, daß bislang keine Form der medikamentösen Therapie als effektive Therapie überzeugen konnte und daß die Placebo-Raten ausgesprochen hoch sind. Eine neuere kontrollierte Therapiestudie, die psychologische und medikamentöse Behandlung verglich, ergab signifikante Besserungen durch eine „dynamische Psychotherapie".

4.4.4.4 Non-Ulcer-Dyspepsie („Reizmagen")

Etwa 30% der westlichen Gesamtbevölkerung leiden unter dyspeptischen Beschwerden. Von diesen nimmt etwa $^1/_3$ ärztliche Hilfe in Anspruch.

Für die mit „Dyspepsie" umschriebenen Beschwerden des oberen Verdauungstraktes existierte eine Fülle von Synonymen und Definitionen. Um mehr Konsens zu finden, wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe einheitliche Diagnose-Richtlinien für die Non-ulcer-Dyspepsie (NUD) entwickelt; danach werden fünf Untergruppen der NUD mit den jeweils folgenden Symptomen unterschieden (s. Tab. 4.5).

Welche Rolle psychische Faktoren bei diesen einzelnen Subtypen der Non-ulcer-Dyspepsie spielen, wird wissenschaftlich kontrovers diskutiert. Eine kürzlich veranstaltete Konsensuskonferenz deutschsprachiger Gastroenterologen kam zu dem Ergebnis, daß psychische Reize den Gastrointestinaltrakt beeinflussen und Psychotherapie bei Dyspepsie erfolgreich sein kann.

Tabelle 4.5 Subtypen der Non-Ulcer-Dyspepsie

1. „Reflux-like Dyspepsia“
   – substernale oder epigastrische Beschwerden oder Sodbrennen
   – brennende epigastrische Schmerzen
   – Aufstoßen von Magensaft oder Essen
   – Mahlzeiten, heiße Getränke oder Wechsel der Körperposition verschlimmern diese Beschwerden
   – Abgrenzung von Reflux-Ösophagitis

2. „Dysmotility-like Dyspepsia“
   – Flatulenzen
   – Blähung und Spannung im Oberbauch
   – Aufstoßen
   – frühzeitige Sättigung
   – Übelkeit v.a. am Morgen
   – Abgrenzung von IBS („irritable bowel syndrome“, Colon irritabile)

3. „Ulcer-like Dyspepsia“
   – Nachtschmerzen
   – Schmerzlinderung durch Essen oder Antazida
   – episodische Schmerzen
   – eng lokalisierbare Schmerzen
   – Abgrenzung von Ulkus

4. „Aerophagia“
   – postprandiales oder streßinduziertes Luftschlucken
   – Blähungen und Aufstoßen
   – häufiges „trockenes“ und lautes Schlucken

Die Annahme einer psychischen Ursache im Sinne einer Psychogenese sei jedoch nicht gerechtfertigt, weil wahrscheinlich bisher nicht erkannte Ursachen der Dyspepsie existieren. Welche Rolle der Erreger Helicobacter pylori bei der Dyspepsie spielt, ist wissenschaftlich ebenfalls noch nicht geklärt.

Die „Zürich-Studie“, eine im Kanton Zürich von 1979–1988 durchgeführte epidemiologische Längsschnittstudie über psychische und psychosomatische Beschwerden bei jungen Erwachsenen, ergab einen deutlichen statistischen Zusammenhang zwischen funktionellen Magenbeschwerden und Depressivitäts-, Ängstlichkeits- und Aggressivitätsausprägungen.

Eine neuere Metaanalyse von 43 Untersuchungen zum Zusammenhang von Non-ulcer-Dyspepsie und psychologischen Faktoren ergab, daß bei den psychologischen Variablen die Angst und das Krankheitsverhalten eine besondere Rolle spielen. Experimentelle Studien bewiesen, daß Hypnose sehr gut die Magensäuresekretion zu senken vermag. Die Frage positiver Effekte der Psychotherapie wird bei der Non-Ulcer-Dyspepsie noch kontroverser diskutiert als beim Reizdarm-Syndrom, über das zumindest mehr Psychotherapiestudien im Kontrollgruppendesign vorliegen.

4.4.4.5 Herzangst-Syndrom

In der Allgemeinpraxis wird die Häufigkeit funktioneller Herzbeschwerden auf 10–15 % geschätzt. In einer kardiologischen Ambulanz waren bei 27 % der Patienten die Herzbeschwerden nicht organisch bedingt. Etwa 8 % aller Patienten, die zur Psychotherapie in eine Psychosomatische Klinik aufgenommen werden, leiden unter einer Herzphobie.

Eine besondere Bedeutung hat der herzphobische Patient bei Notfallaufnahmen. In einer empirischen Studie an Notfallpatienten, war bei jenen, die keine organische Krankheit hatten, die Herzphobie mit Abstand die häufigste Diagnose. 60 % dieser Notfallpatienten hatten herzbezogene Beschwerden.

Der herzphobische Patient ist durch drei wesentliche Merkmale gekennzeichnet:

1. Er fühlt sich herzkrank.
2. Ein organischer Befund, der seine Herzbeschwerden erklären könnte, liegt nicht vor. Das subjektive Erleben und die Befürchtung herzkrank zu sein, bleiben meist auch dann noch bestehen, nachdem ein Internist dem Patienten in einer Ausschlußdiagnostik mitgeteilt hat, daß kein organischer Herzbefund besteht. Es gibt jedoch sehr wohl „Herzangst-Syndrome“ bei organischen Herzkrankheiten. Hier ist die Herzangst Folge der Grundkrankheit und stellt quasi eine „Zweitkrankheit“ dar.
3. Im Angstanfall, den der Kranke in der Regel als „Herzanfall“ beschreibt, erlebt er panikartige Todesangst, die mit Tachykardien und vielgestaltigen psychovegetativen Symptomen verbunden ist. Die erlebte Bedrohung und den gefürchteten Tod projiziert er auf das eigene Herz. Er fürchtet, das Herz könne stehenbleiben oder zerreißen.

Die *Symptomatik* der phobischen Herzneurosen kann in folgende drei Gruppen gegliedert werden (s. Tab. 4.6):

Für das Krankheitsbild, das heute Herzphobie, Herzneurose oder Herzangstsyndrom genannt wird, gibt es eine schillernde Vielfalt von Bezeichnungen.

Folgende Begriffe werden häufig für das Krankheitsbild der phobischen Herzneurose verwendet: Effort-Syndrom, Neurozirkulatorische Asthenie, Da Costa Syndrom, Herzhypo-

Tabelle 4.6 Klinisches Bild der Herzangstsyndrome

I. Symptome des Angstanfalls
subjektives Erleben
- panikartige Todes- und Vernichtungsangst (Angst vor Herzstillstand oder Herzinfarkt)
- Beklemmungs- und Erstickungsgefühl
- Atemnot

physiologisch sympathikovasaler Anfall
- Tachykardie (120–160 Schläge/min)
- Blutdruckanstieg
- psychovegetative Symptome (Parästhesien, Schwitzen, Zittern, Schwindel, Hitze- oder Kältewellen, Übelkeit)

II. Symptome im anfallsfreien Intervall
- andere phobische Symptome (Agoraphobie, Klaustrophobie, soziale Phobien)
- neurotische und (oder) psychosomatische Störungen, (depressive Verstimmungen, Zwangssymptome)
- Neigung zu Hypochondrie sowie Schon- und Vermeidungsverhalten

III. Krankheitsbild im Langzeitverlauf (Csef 1987)
- Chronifizierung
- Syndromwandel
- „Polypathie" (zusätzliche psychische Störungen, z. B. Depressionen, andere psychosomatische Störungen, Suchtphänomene)

chondrie, Herzphobie (Kardiophobie), Funktionelles kardiovaskuläres Syndrom, Larvierte Depression, Psychogener akuter Herzanfall, Dyskardie, Sympathikovasaler Anfall, Herzangstsyndrom, Panikattacke, Paniksyndrom.

Zur *Differentialdiagnose* der Herzphobie lassen sich folgende vier Grundfragen stellen:

1. Handelt es sich um eine behandlungsbedürftige Angst?
2. Ist die Angst durch eine körperliche Erkrankung verursacht?
3. Ist die Angst durch eine psychiatrische Erkrankung verursacht?
4. Besteht eine primäre Angsterkrankung, d.h. eine Angstneurose oder eine Phobie?

Angstsyndrome werden in *primäre und sekundäre Angstsyndrome* unterschieden. Bei den primären Angstsyndromen handelt es sich um Angstkrankheiten im engeren Sinn. Neurosenpsychologisch stellen Angstneurose und Phobie die beiden Hauptgruppen dar.

Das DSM-III-R untergliedert die Angststörungen in folgende Subtypen:

- Panikstörung
- Agoraphobie
- Soziale Phobie
- Einfache Phobie
- Zwangsstörung
- Posttraumatische Belastungsstörung
- Generalisierte Angststörung

Einige Angstforscher, insbesondere Vertreter der biologischen Psychiatrie, fassen das „Herzangstsyndrom" als einen Subtyp der Panikstörung auf (s. Abb. 4.5).

Bei sekundären Angstsyndromen tritt Angst im Rahmen von organischen Grundkrankheiten auf.

Von den sekundären Angstsyndromen sind für die Differentialdiagnose der Herzphobie diejenigen bedeutsam, die bevorzugt zu Tachykardien oder Herzbeschwerden führen. In der Inneren Medizin stehen deshalb differentialdiagnostisch kardiovaskuläre Erkrankungen im Vordergrund: Auszuschließen sind die koronare Herzerkrankung, der Herzinfarkt, das Mitralklappenprolaps-Syndrom, die Hypertonie und Herzrhythmusstörungen. Eine besondere Situation liegt vor, wenn am Herzen diskrete organische Veränderungen gefunden werden, die jedoch vom Patienten wesentlich dramatischer erlebt werden, als es dem objektivierbaren Befund entspricht (Diskrepanz zwischen Befinden und Befund). Durch die moderne kardiologische Diagnostik, einschließlich invasiver Verfahren, werden immer häufiger organische Veränderungen gefunden, die typische Beispiele für diese Diskrepanz darstellen (z. B. geringgradige Stenosen, „small-vessel-disease"; Mitralklappenprolaps-Syndrom, Compliance-Störungen). Diesen diagnostischen Fortschritten stehen oft erhebliche Probleme im Umgang mit verunsicherten, ängstlichen, mißtrauischen oder zwanghaften Patienten gegenüber. Gerade der ängstliche Mensch neigt in der Wertung der Befunde zu einer Fehleinschätzung, die seine weitere Behandlung um so mehr erschweren kann, je irrationaler und ausgeprägter die Ängste sind.

Pulmonale Erkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, Lungenembolie) können ebenfalls häufig mit Angsterleben einhergehen. Die Patienten projizieren nicht selten ihre atmungsbezogenen Beschwerden auf das Herz.

Endokrinologisch sind die Hyperthyreose, in seltenen Fällen das Phäochromozytom und der Morbus Cushing in Betracht zu ziehen.

Unter den neuropsychiatrischen Krankheitsbildern kommen als Differentialdiagnose für die

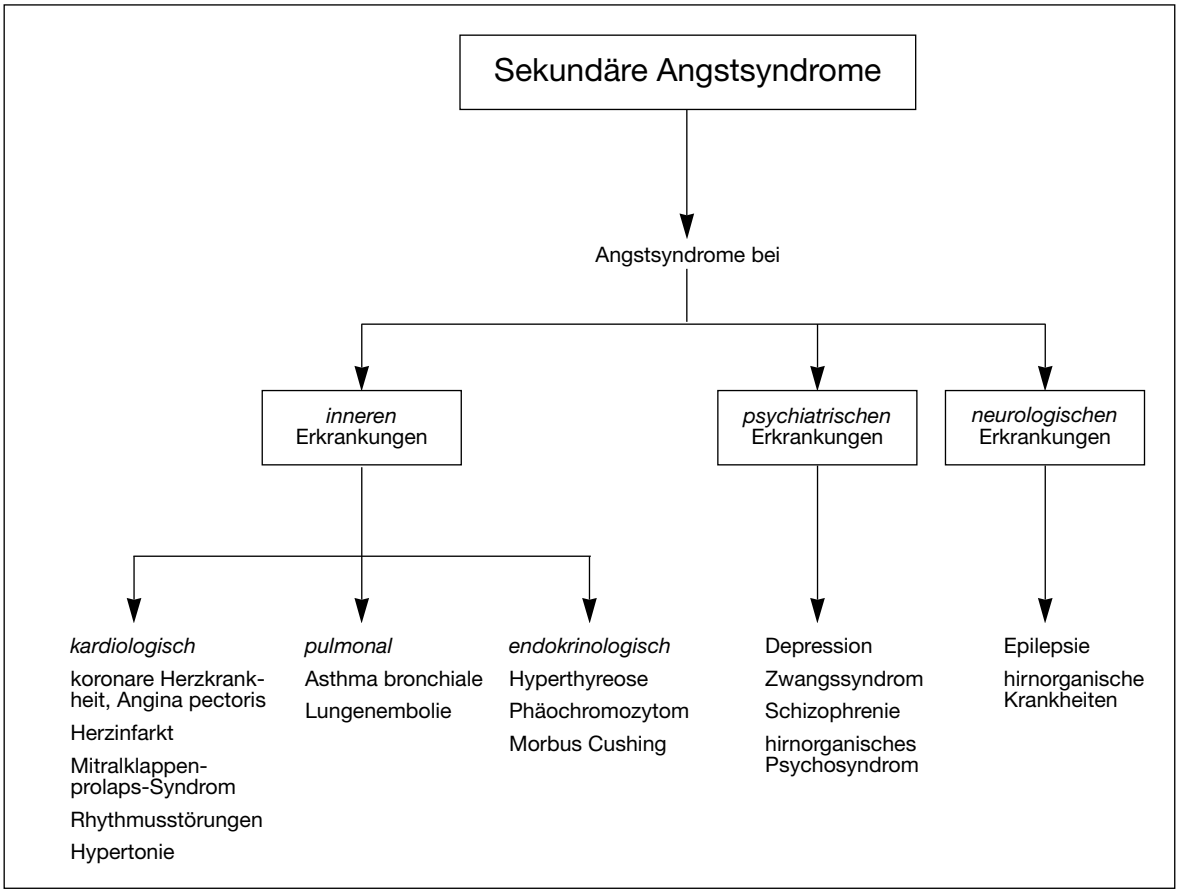


Abb. 4.5 Sekundäre Angstsyndrome

Herzphobie in erster Linie depressive Syndrome sowie epileptische Angstsyndrome in Frage.

Bei der *Behandlung* der phobischen Herzneurose haben psychotherapeutische Verfahren den Vorrang. Bewährt haben sich psychodynamische Therapieverfahren und Verhaltenstherapie.

In Klinik und Praxis werden häufig Medikamente eingesetzt. Potentiell sind Beta-Blocker, Trizyklische Antidepressiva und Anxiolytika (Benzodiazepine) sinnvoll. Der Einsatz der genannten Medikamente ist dann problematisch, wenn dadurch eine indizierte Psychotherapie ersetzt oder verzögert wird.

4.4.4.6 Hyperventilationssyndrom

Das Hyperventilationssyndrom ist – wie das Herzangstsyndrom – eine funktionelle Störung, die in besonderer Weise Angst ausdrückt.

Es wird deshalb vollkommen zu Recht auch „Somatisierte Angst“ genannt. Die Neuklassifikation psychischer Störungen durch das DSM-III-R führte zu der Tendenz, das Hyperventilationssyndrom als einen Subtyp der Panikstörung aufzufassen.

In der *Symptomatik* stehen Dyspnoe, „Lufthunger“, thorakales Druck- oder Engegefühl und atypische pectanginöse Schmerzen im Vordergrund.

Bei der akuten Hyperventilation sind Pfötchenstellung, Parästhesien, Karpopedalspasmen und tachykarde Rhythmusstörungen häufig. Aufgrund einer lokalen Hypoxämie einzelner Hirnabschnitte können Schwindel, Somnolenz, Verwirrtheit und Sehstörungen (Verschwommensehen) auftreten. Die Hyperventilation führt zu einer respiratorischen Alkalose und zu einer Verminderung des ionisierten Calciums. Die Hypokapnie erhöht den zerebralen Widerstand und vermindert dadurch den zerebralen Blutfluß (s. Abb. 4.6).

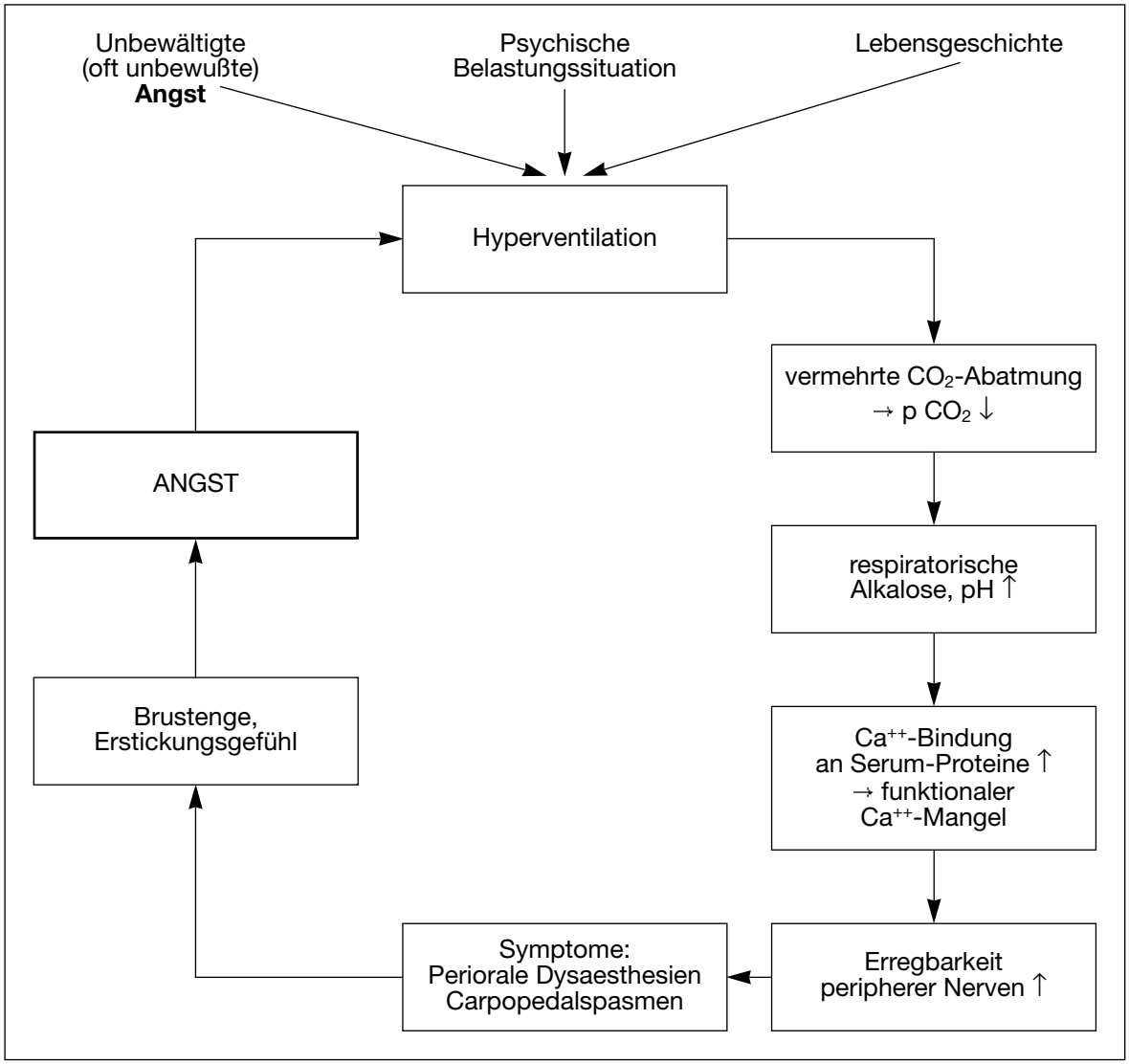


Abb. 4.6 Pathogenese der Hyperventilations-Tetanie

Die Hyperventilations-Tetanie wird gerne als paradigmatisches Modell für psychosomatische Symptombildungen genommen, da die einzelnen pathophysiologischen Prozesse gut erforscht sind.

Da Herzangstsyndrom und Hyperventilations-Syndrom in Ätiologie und Pathogenese sehr ähnliche Mechanismen aufweisen, sind auch die Ansätze zur *Therapie* identisch. Sowohl in der Psychotherapie als auch in der Pharmakotherapie stehen Angstbewältigung und Angstreduzierung im Vordergrund.

4.4.5 Somatopsychische Störungen

Internistische Erkrankungen führen in einem hohen Ausmaß zu psychischen Problemen. Je länger und schwerer die Erkrankung ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß im Verlauf behandlungbedürftige psychische Störungen auftauchen.

Innere Erkrankungen haben häufig erhebliche Auswirkungen auf die gesamte Lebensführung des Patienten, auf seine Familie und seine zwischenmenschliche Kommunikation. Etwa die Hälfte aller stationärer Patienten in der Inneren Medizin haben behandlungsbedürftige *Ängste und Depressionen*.

Ängste und Depressionen sind sehr häufige und unspezifische Reaktions- und Verarbeitungsformen, die sich bei allen internistischen Erkrankungen finden.

Am häufigsten sind somatopsychische Störungen bei schweren körperlichen Erkrankungen, bei lebensbedrohlichen Krisen und bei chronischen Erkrankungen. Wissenschaftlich am besten untersucht sind somatopsychische Störungen bei *Krebskranken*, bei *Dialyse- und Transplantationspatienten*, bei *AIDS-Patienten*, bei *juvenilem Diabetes mellitus*, bei *rheumatischen Erkrankungen* und beim *Herzinfarkt*. Die somatopsychischen Störungen sind eng verknüpft mit dem Thema der *Krankheitsbewältigung (Coping)*.

Eine Grundannahme der Coping-Forschung ist, daß es günstige und weniger günstige Verarbeitungs- bzw. Bewältigungsformen gibt. Gute bzw. günstige Krankheitsverarbeitung soll die Anpassung (Adaptation) ermöglichen, während ungünstige Krankheitsverarbeitung zu Fehlanpassung und psychischen Störungen führen kann (*„maladaptives Coping“*).

Die wissenschaftliche Diskussion, ob einzelne Verarbeitungsformen – wie z. B. Verleugnung, Verdrängung, aktives Ankämpfen usw. – günstig oder ungünstig sind, ist noch nicht abgeschlossen. Mehrere deutschsprachige Monographien geben einen Überblick über diesen sehr wichtigen Bereich der Krankheitsverarbeitung (Beutel; Muthny; Schüßler). Gelingt einem Krebskranken, Diabetiker oder Rheumakranken die Krankheitsverarbeitung nicht, so wird dies meist in einem der folgenden Bereiche bemerkbar:

- Der Patient zeigt zusätzlich zu seiner internistischen Grunderkrankung psychische Symptome, z. B. Ängste, Depressionen, Suiziddrohungen, Schlafstörungen.
- Der Patient wird zunehmend zum „schwierigen Patienten“, fällt auf durch „Non-Compliance“, wechselt häufig die Ärzte oder sucht Hilfe bei Außenseitermethoden (z. B. ein Krebspatient lehnt eine Chemotherapie ab, die ihm gute Heilungsaussichten bringen könnte).
- Der Patient erzeugt Probleme und Konflikte im psychosozialen Umfeld (familiäre Probleme, Konflikte am Arbeitsplatz, Verhaltensstörungen).

Psychotherapeutische Einzelinterventionen und Gruppenunterstützungsprogramme sind gut geeignet, die Krankheitsverarbeitung von Patienten mit inneren Erkrankungen zu verbessern. Im klinischen Bereich (z. B. Suizidalität, Panikzustände oder Depressionen von Krebskranken) sind oft psychotherapeutische Kriseninterventionen indiziert.

4.4.6 Streß-Syndrome

Der wohl bekannteste Pionier der wissenschaftlichen Streßforschung, Hans Selye, hat Streß allgemein wie folgt definiert:

„Streß ist die unspezifische Reaktion des Körpers auf jede Anforderung, die an ihn gestellt wird ... Bei der Beurteilung einer streßerzeugenden bzw. einer Stressor-Wirkung ist es nebensächlich, ob das auf uns einwirkende Agens oder die Situation, in der wir uns befinden, angenehm oder unangenehm ist. Es kommt lediglich auf die Intensität der Forderung nach einer Umstellung oder Anpassung an.“

Selye hat immer wieder hervorgehoben, daß es positive Streßformen gibt und daß „Eustreß“ geradezu wichtig für ein erfülltes Leben sein kann. Potentiell krankmachend hingegen ist der „Distreß“, die Streßform, bei der die Anpassungsfähigkeit (Adaptationsreaktion) nicht ausreicht, um die Streßsituation positiv zu bewältigen.

Auf dem 1994 in Bethesda bei Washington unter Leitung der Nationalen Gesundheitsbehörden der USA (NIH) stattfindenden ersten Weltkongreß über Streß wurde vorgetragen, daß zwei Drittel aller Krankheiten direkt oder indirekt durch Streß mitbedingt seien und daß die Behandlung streßbedingter Krankheiten in den USA pro Jahr rund 300 Milliarden Dollar kosten würde.

Eine ganze Reihe von Krankheiten werden mit unbewältigtem Streß in Zusammenhang gebracht, insbesondere psychovegetative (funktionelle) Störungen, psychosomatische Krankheiten im engeren Sinn, Depressionen, Angststörungen, Krisenreaktionen, Erschöpfungsdepression oder Alkoholismus. Pathogener Streß läßt sich in drei Formen darstellen:

1. Akute Streßreaktion
2. Chronisch unbewältigter „Dauerstreß“
3. Posttraumatische Belastungsstörung („Post-

traumatic Stress Disorder“, PTSD im Sinne von DSM-III-R)

Das psychiatrische Krankheitsbild der „posttraumatischen Belastungsstörung“ bezeichnet die längerfristig nicht gelungene Anpassung auf außergewöhnliche Streßbelastungen oder Traumata wie z. B. Naturkatastrophen, Unfälle oder Gewaltdelikte.

Für die Entstehung und den Verlauf von psychosomatischen Erkrankungen im engeren Sinn und für funktionelle (somatoforme) Störungen sind die Effekte von unbewältigtem Dauerstreß besonders bedeutsam. Im Alltag stellen Hektik und Überforderung die Hauptquelle von Dauerstreß dar. Berufsalltag, Straßenverkehr oder Alltagssituationen, die mit Hektik, Anspannung, Zeitdruck oder Ärger verbunden sind, sind besonderes streßerzeugend. Zeitnot, Mißerfolge, Versagensängste, Konkurrenzdruck und persönliche Krisen sind oft die ersten Alarmsignale für Dauerstreß. Mit Hilfe von Alkohol, Psychopharmaka oder anderen Kompensationsversuchen bleiben häufig diese Notsignale unbeachtet, bis schließlich körperliche Symptome oder psychische Störungen die manifeste Dekompensation anzeigen.

Zum Verständnis der Streßreaktion sind besonders die Wirkungen auf das Zentralnervensystem, das vegetative Nervensystem und das Immunsystem von Bedeutung.

Für die Innere Medizin wesentliche Streßreaktionen sind die streßbedingten endokrinologischen Regulationsvorgänge, insbesondere über die

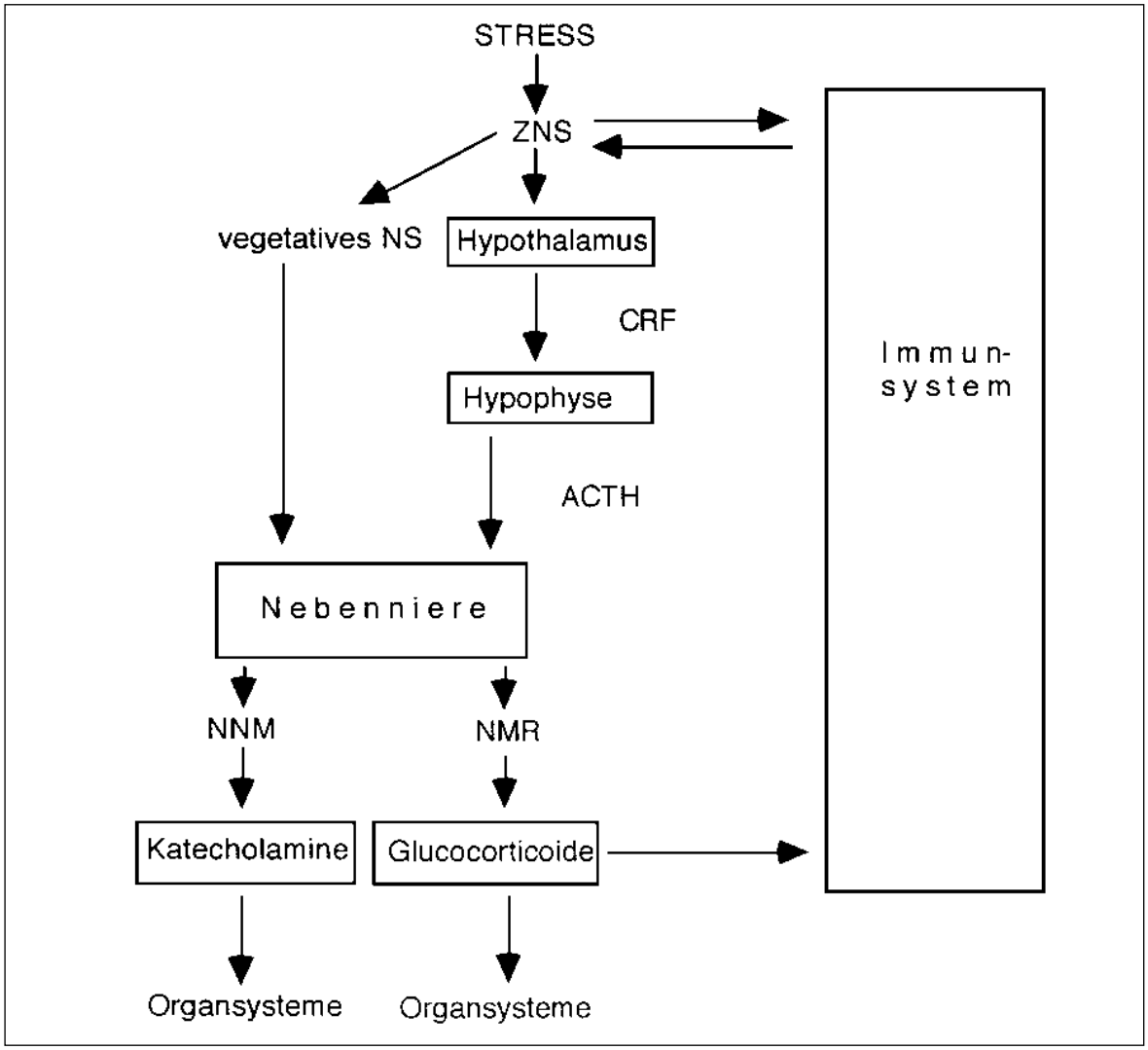


Abb. 4.7 Streßeffekte auf den Organismus

Achse „Hypothalamus – Hypophyse – Nebenniere“, wobei CRF und ACTH wesentliche Vermittlersubstanzen sind. Die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen im Nebennierenmark und von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde haben vielgestaltige Effekte auf verschiedenste Organsysteme (s. Abb. 4.7). Diese Streßeffekte auf den Organismus haben pathogenetische Relevanz bei einer ganzen Reihe von Krankheiten (z. B. essentielle Hypertonie, Ulcus pepticum, koronare Herzerkrankung).

Jede Streßreaktion läuft in typischen Phasen ab. Hans Selye, nannte diesen Phasenverlauf das „Allgemeine Anpassungs-Syndrom“. Die vier Phasen lauten:

1. Vorphase
2. Alarmphase
3. Phase des Widerstandes (aktive Handlungsphase)
4. Phase der Erschöpfung und Erholung.

In der Vorphase kommt es initial zu einer vagotonen Reaktion, in der der Parasympathikus überwiegt und entsprechende physiologische Reaktionen hervorruft (Schock-Reaktion oder „Ruhe vor dem Sturm“; Sammlung aller Kräfte, Reduktion von Kreislauf und Stoffwechsel). In der folgenden Alarmphase stimuliert der Sympathikus eine Aktivierung aller Reserven. Dazu werden über das Nebennierenmark Katecholamine ausgeschüttet. Es kommt zu einer Aktivierung des Herzkreislaufsystems mit Blutdruckanstieg. In der Handlungsphase dominiert weiterhin der Sympathikus, und es kommt zu einer gewissen Plateaubildung. In der 4. Phase (Erholungsphase) überwiegt wieder die vagotone Reaktion. Im positiven Falle kommt es hier zu Erholung und Regeneration. Bei zu langer Streßreaktion kann diese Phase in totale Erschöpfung münden. Abb. 4.8 zeigt die vier Phasen des „Allgemeinen Anpassungs-Syndromes“.

Der Verlauf der Streßreaktion wird wesentlich durch die Anpassungsvorgänge des autonomen Nervensystems bestimmt. Hinsichtlich des Streß-Reaktionsmusters gibt es entsprechend der bipolaren Struktur des vegetativen Nervensystems auch zwei prinzipielle Reaktionsweisen (zwei „Streßtypen“):

1. Die „Sympathikotoniker“, bei denen die physiologischen Reaktionen des Sympathikus überwiegen.
2. Die „Vagotoniker“, bei denen die Wirkung des Parasympathikus vorherrscht.

Entsprechend dieser beiden Grundmuster sind auch die emotionalen, kognitiven, motorischen und physiologischen Reaktionen sehr unterschiedlich.

Der „Sympathikotoniker“ reagiert schnell und intensiv, ist leicht erregbar und temperamentvoll, „geht schnell in die Luft“, neigt zu übertrie-

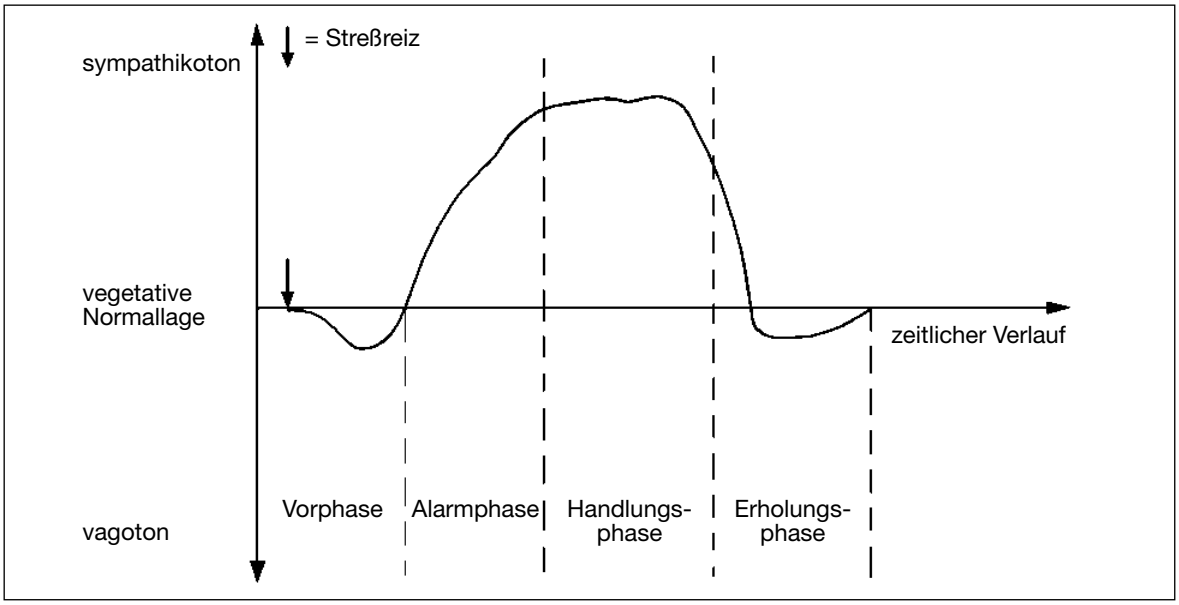


Abb. 4.8 Die vier Phasen der Streßreaktion („Allgemeines Adaptations-Syndrom“)

benen Reaktionen, wirkt hektisch, gereizt und gerät leicht außer Fassung. Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardien, Blutdruckerhöhungen) stehen im Vordergrund. Das Streß-Reaktionsmuster zeigt eine intensive und zeitlich langandauernde Alarmphase. Die Erholungsphase fehlt oft ganz (Abb. 4.9). Im Langzeitverlauf ist der Sympathikotoniker durch essentielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung und Herzinfarkt gefährdet.

Der „Vagotoniker“ zeigt in der Streßreaktion eine verlängerte und anhaltende Vorphase. Er wirkt nach außen scheinbar ausgeglichen und ru-

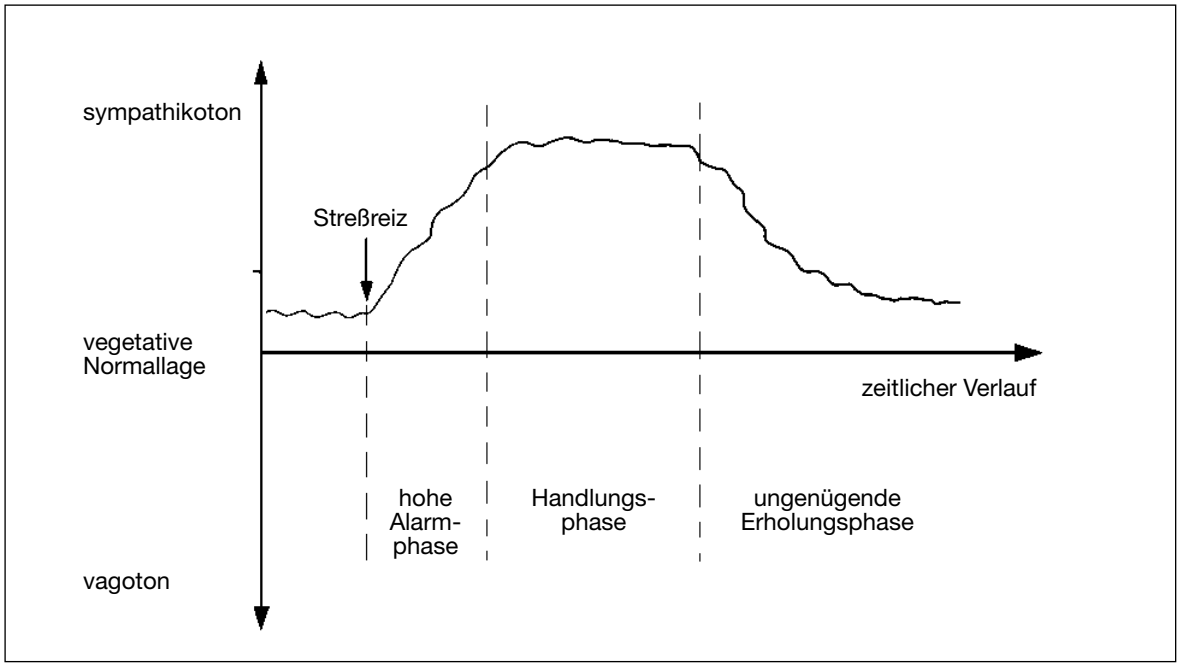


Abb. 4.9 Streßreaktion beim „Sympathikotoniker“

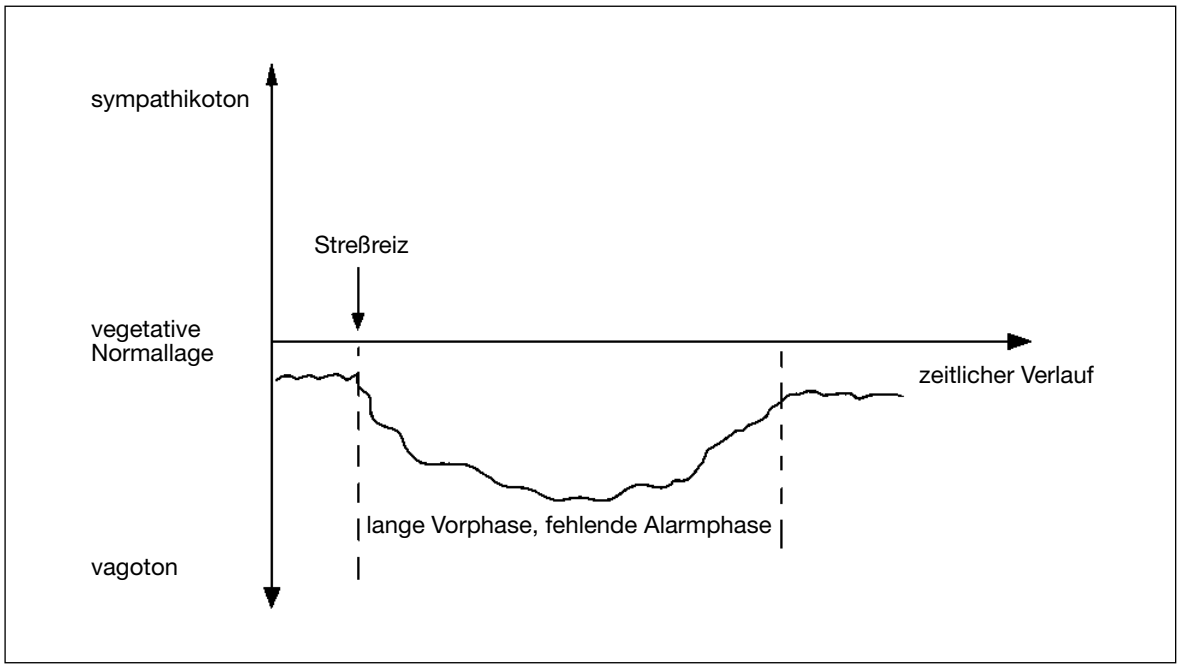


Abb. 4.10 Streßreaktion beim „Vagotoniker“

hig, frißt aber Ärger und Aggressionen in sich hinein. Entsprechend der vagotonen Reaktion neigt er zu niedrigem Blutdruck, Schwindel und Schwächegefühlen, wirkt dann eher ängstlich und neigt zu Kollapsreaktionen. Die emotionale Reaktion ist überwiegend depressiv, während der Sympathikotoniker zu Aggressionen neigt. Im Langzeitverlauf neigt der Vagotoniker zu Hypotonie, Magengeschwüren, Darmbeschwerden und Bronchialasthma. Beim Vagotoniker kann die Alarm- und Handlungsphase entweder verzögert erfolgen oder überhaupt ausbleiben (Abb. 4.10). Insofern wirken Vagotoniker in Streßsituationen asthenisch und schwach.

4.4.7 Unheilbar Kranke und sterbende Patienten

Der soziale Wandel veränderte radikal die Sterbesituation. Dies zwingt die Krankenhausärzte zu vermehrter Auseinandersetzung mit dem Tod. Während 1900 nur 10% der Menschen im Krankenhaus starben, waren es 1990 schon 80%. Nur etwa 3% der Menschen sterben gegenwärtig zu Hause in der eigenen Wohnung (etwa 13% im Altersheim).

Der Umgang mit unheilbar Kranken und sterbenden Patienten ist eine wichtige ärztliche Aufgabe. Die Betreuung und Begleitung dieser Patienten erfordert vom Arzt viel persönlichen Einsatz, große Gesprächsbereitschaft und die Fähigkeit, auf die intensiven Gefühlsreaktionen der Patienten einzugehen. Besonders jene unheilbaren oder todbringenden Krankheiten, die einen längeren Leidensweg und Prozeß der Auseinandersetzung mit sich bringen, fordern den Arzt heraus. Unheilbar Krebskranke in der palliativen Therapiesituation, AIDS-Kranke oder schwere internistische Erkrankungen im Endstadium (z. B. Leberzirrhose) beanspruchen den Arzt besonders. Gerade in jenen Situationen, in denen der Patient letztlich weiß, daß er unheilbar krank ist und sich in einem längeren, jedoch ungewissen Prozeß auf den Tod zubewegt, ist die existentielle Herausforderung sowohl für den Patienten als auch für den Arzt groß. Sehr bekannt wurde das Werk „Interviews mit Sterbenden“ von E. Kübler-Ross. Sie beschrieb den Trauer- und Verarbeitungsprozeß in relativ typischen Phasen. Nach einer ersten Schockphase kommt es zum allmählichen Erkennen der Lage mit heftigen Angst-, Hilflosigkeits- und Hoffnungslosigkeitsgefühlen. Dieser folgt eine Phase der Verleugnung und Verdrängung, in der Vorstellungen vorherrschen, alles sei noch wie zuvor. Es folgen dann Auflehnung gegen das Schicksal und Wut darüber, ausgerechent selbst betroffen zu sein. Diese Phase stellt die charakteristische Hiob-Frage: „Warum gerade ich?“. Dieser vorwiegend aggressiven Phase folgt eine depressive Reaktion mit Hilf- und Hoffnungslosigkeitsgefühlen. In den folgenden Phasen zeigt sich oft eine Tendenz des Verhandelns oder Feilschens mit dem Schicksal, bis schließlich Resignation und Rückzug auf sich selbst bei gleichzeitiger Ablösung von der Umwelt vorherrschen. In der letzten Phase kommt es zu mehr oder weniger Akzeptieren des Schicksals. Diese von Kübler-Ross beschriebenen Phasen werden sicherlich nicht regelhaft, gleichmäßig und der Reihe nach durcherlebt. Vielmehr ist dieser unterschiedlich lange dauernde Prozeß des Trauerns und Sterbens gekennzeichnet durch große Schwankungen, Widersprüche und auch Phasen der Stagnation, die letztlich bei jedem Patienten individuell einmalig verlaufen. E. Schuchardt hat mehr als 1000 publizierte Lebensgeschichten zur Krisenverarbeitung und dem Prozeß des Trauerns und Sterbens ausgewertet. Sie fand bei schweren Krisensituationen und todbringenden Krankheiten ähnliche Verarbeitungsmuster, die sie ebenfalls in einem Phasenmodell zusammenfaßte:

1. Ungewißheit: „Was ist eigentlich los...?“
2. Gewißheit: „Ja, aber das kann doch nicht sein...?“
3. Aggression: „Warum gerade ich?“
4. Verhandlung: „Wenn ... , dann muß aber...“
5. Depression: „Wozu... , alles ist sinnlos.“
6. Annahme: „Ich erkenne jetzt erst ...“
7. Aktivität: „Ich tue das ... !“
8. Solidarität.

Die Betreuung und Begleitung todkranker oder sterbender Patienten ist stark durch psychische Prozesse (Gefühlsreaktionen) geprägt. Sie muß deshalb sehr persönlich und auf die individuell-einmalige Situation des sterbenden Patienten bezogen sein. Eine wichtige Aufgabe der humanitas im Arztberuf liegt darin, ärztliche Kunst als einen Beitrag zur „ars moriendi“ auszuüben. Der Hauch des Todes verlangt eine besondere Würde. Die Forderung des krebskranken Dichters Rainer Maria Rilke, jeder Mensch solle seinen „eigenen Tod“ sterben dürfen, muß ernst genommen werden. Dies ist im klinischen Alltag des hoch-technisierten Krankenhauses nicht immer leicht umzusetzen, sollte jedoch wichtiges Anliegen der Ärzteschaft bleiben. Die offenen Fragen und möglichen Antworten gerade im Vorfeld des Todes sind derzeit Gegenstand in-

tensiver Diskussionen. Euthanasie, aktive oder passive Sterbehilfe oder Hospize werfen wichtige ethische Fragen auf. Das interdisziplinäre Gespräch aller Berufsgruppen, die sich in ihrer beruflichen Tätigkeit mit Sterben und Tod auseinandersetzen müssen, ist deshalb sehr bedeutsam.

Die ärztliche Sterbebegleitung des todkranken Patienten schließt meistens das Gespräch mit den Familienangehörigen mit ein. Dieses Gespräch findet oft über den Tod des Patienten hinaus seine Fortsetzung. Insofern erinnert dieser persönliche Einsatz des Arztes auch immer daran, daß Leben und Tod zusammengehören und aufeinander bezogen sind und daß – um mit Rainer Maria Rilke zu sprechen – „der Tod mitten im Leben" ist.

4.5. Psychosomatik in Klinik und Praxis – Integrations- und Kooperationsmodelle

4.5.1 Stationäre Psychosomatik

Die Neufassung der Approbationsordnung für Ärzte im Jahre 1970 brachte eine Anerkennung des Faches „Psychosomatische Medizin und Psychotherapie" als neues akademisches Lehrfach.

Dies führte zu einer Institutionalisierung des Faches und zur Neugründung von Lehrstühlen und Abteilungen.

> Die meisten psychosomatischen Universitätseinrichtungen in Deutschland verfügen über Bettenstationen, deren Zahl zwischen 8 und 30 schwankt. Während 17 Universitätsabteilungen über durchschnittlich 21 Betten führen, haben 8 Abteilungen gar keine Betten. Die strukturelle Unterversorgung der Psychosomatik zeigt sich darin, daß von den insgesamt etwa 21 000 Betten an deutschen Universitätskliniken nur 312 Betten für psychosomatisch Kranke zur Verfügung stehen. Dies steht in überhaupt keinem Verhältnis zur Häufigkeit und klinischen Relevanz psychosomatischer Erkrankungen.

Nur etwa 10 % der insgesamt 8283 psychosomatischen Betten befinden sich in Krankenhausabteilungen in Allgemein-Krankenhäusern. Diesem ausgeprägten Mangel an Integration und Handhabung psychotherapeutischer/psychosomatischer Kompetenz im Bereich nichtpsychiatrischer medizinischer Disziplinen in Allgemein-Krankenhäusern soll dringend entgegengewirkt werden, weil in diesen stationären Einrichtungen eine beträchtliche Zahl Neurosekranker und psychosomatisch Kranker behandelt wird.

Mit Abstand der größte Teil aller psychosomatischen Betten Deutschlands findet sich in Rehabilitationskliniken: 6086 von insgesamt 8283 psychosomatischen Betten. Bis psychosomatisch Kranke in diesen Bereich stationärer Versorgung gelangen, sind sie durchschnittlich 7 bis 9 Jahre krank gewesen, ohne adäquate psychosomatische Behandlungsansätze erhalten zu haben. Diese „zeitliche Verschleppung" ist sicherlich ein zentraler Faktor, der zur Chronifizierung psychosomatischer Krankheiten beiträgt. Von zahlreichen Fachvertretern der Psychosomatik wird gefordert, daß eine strukturelle Umverteilung sinnvoll wäre: Statt einer zu späten aufwendigen Behandlung im Rehabilitationsbereich sollte die Versorgung psychosomatisch Kranker möglichst frühzeitig ambulant oder stationär in der Akutversorgung stattfinden.

Konsiliar- und Liaisondienste sind zwei wichtige Kooperationsmodelle zwischen Psychosomatik und anderen Fachgebieten. Während im Konsiliardienst der Psychosomatiker zu einem konkreten Patienten gerufen wird, ist der Liaisondienst mehr teamzentriert. Das Liaisonmodell ist an ein Mindestmaß an persönlicher Präsenz auf der Station gebunden. Ziel psychosomatischer Liaisonarbeit ist es, auf der konkreten Station psychosomatisches Denken und Handeln bei Ärzten und Pflegepersonal zu fördern. Anfangs steht dabei psychosomatische Betreuung einzelner Patienten im Vordergrund. Langfristig sollte jedoch die Integration psychodynamischer und psychotherapeutischer Kenntnisse des gesamten Behandlungsteams erfolgen.

Die bereits zitierte Expertenkommission hat eindeutig dem Liaisonmodell Priorität zugemessen. Zweifelsohne hat das Liaisonmodell einen höheren Integrationsgrad und größere langfristige Effektivität. In der aktuellen Versorgungsrealität ist jedoch das Liaisonmodell nur ganz selten verwirklicht. Statt dessen werden notdürftig Konsiliardienste eingerichtet, die wie ein Tropfen auf dem heißen Stein wirken.

4.5.2 Ambulante Psychosomatik

In der ambulanten Versorgung psychosomatisch Kranker ist es eine Hauptfrage, wer die jeweilige Behandlung durchführt. Der Internist oder Allgemeinmediziner kann die Behandlung selbst durchführen oder den Patienten an einen Fachpsychotherapeuten überweisen. Zeitaufwendige,

langfristige Psychotherapien sind in dem deutschen Versorgungssystem der GKV nur durch zugelassene Psychotherapeuten (Ärzte oder Psychologen) möglich.

Der Begriff der *„Psychosomatischen Grundversorgung"* wurde erstmals bei der Neufassung der Psychotherapierichtlinien 1987 eingeführt. Damit ist eine psychotherapeutische Basisversorgung durch den primär behandelnden Kassenarzt gemeint. Sie stellt eine Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten des niedergelassenen Internisten oder Allgemeinmediziners dar, indem er die Arzt-Patient-Beziehung durch zusätzliche Kompetenz nutzt. Zur psychosomatischen Grundversorgung gehören „verbale Interventionen", d. h. therapeutische Gespräche, die sich an der aktuellen Krankheitssituation orientieren sollen. Der die psychosomatische Grundversorgung durchführende Internist oder Allgemeinmediziner versucht im Gegensatz zum Fachpsychotherapeuten nicht, spezifische Konflikte oder unbewältigte Erlebnisse der Vergangenheit zu bearbeiten, vielmehr orientiert er sich an der aktuellen somatischen und seelischen Gesamtsituation des Patienten.

Die psychosomatische Grundversorgung ist ein Versuch, das erhebliche Versorgungsdefizit, unter dem psychosomatisch Kranke zu leiden haben, teilweise aufzufangen. Der primär behandelnde Internist oder Allgemeinmediziner hat dabei spezifische Zugangsmöglichkeiten und Vorteile. Für psychisch schwerkranke Patienten reicht langfristig die psychosomatische Grundversorgung nicht.

4.6. Therapeutische Aspekte der Psychosomatik

4.6.1 Psychotherapieverfahren

In der kassenärztlichen Versorgung werden prinzipiell drei Gruppen von Psychotherapieverfahren von den Kostenträgern übernommen:

1. *Psychodynamische Psychotherapie* (analytische Psychotherapie und tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie)
2. *Verhaltenstherapie*
3. *Übende Verfahren* (z. B. Autogenes Training, progressive Muskelrelaxation).

Diese Festlegung gilt für den ambulanten Versorgungsbereich. Im Bereich der stationären Versorgung psychosomatisch Kranker ist das Spektrum der angewandten Psychotherapieverfahren je nach Orientierung der Klinik sehr unterschiedlich. Hier findet sich eine weit größere Vielfalt und Heterogenität. Im stationären Bereich spielen körperbezogene Therapieverfahren eine große Rolle. In der therapeutischen Praxis ist die Vielfalt der durchgeführten Psychotherapien sehr groß. Die jeweilige Therapieform wird sehr dadurch bestimmt, welche Personen direkt in den therapeutischen Prozeß einbezogen werden, welche Psychotherapiemethode (Ätiologiemodell!) durchgeführt wird, wie lange die Therapie im Behandlungskonzept geplant ist und welche Therapieziele formuliert werden. Die langfristige analytische Psychotherapie einer magersüchtigen Patientin (kurativer Ansatz) folgt ganz anderen Regeln als die auf fünf Stunden begrenzte Krisenintervention eines Krebspatienten mit Depressionen und Angstzuständen.

4.6.2 Bedeutung psychopharmakologischer Behandlung in der Psychosomatik

Psychopharmaka spielen in der Psychosomatik dann eine große Rolle, wenn Psychotherapie nicht das Mittel der Wahl ist, der Patient psychotherapeutische Verfahren ablehnt oder eine akute Krisensituation besteht.

Beispielsweise sind Depressionen, Panikzustände oder Suizidgedanken bei Krebskranken sehr häufig. Da die psychotherapeutische Unterstützung von Krebskranken nur in ganz wenigen Zentren ansatzweise gewährleistet ist, werden in diesen seelischen Krisensituationen überwiegend Psychopharmaka (z. B. Antidepressiva, Tranquilizer) eingesetzt. Vergleichbares gilt für Krisen bei anderen organisch Schwerkranken oder bei medizinischen Eingriffen. Die Anwendungshäufigkeit von Psychopharmaka wird nicht zuletzt dadurch gesteigert, daß ein erhebliches Versorgungsdefizit in der psychotherapeutischen Versorgung psychosomatisch oder organisch Kranker besteht.

Zurückhaltend sollte der Arzt bei der Verordnung von Psychopharmaka sein, wenn für dieses Krankheitsbild Psychotherapie das Mittel der Wahl in einem kurativen Ansatz darstellt.

4.6.3 „Der Arzt als Arznei" – die Arzt-Patient-Beziehung als Heilfaktor

Die Psychosomatik ist in besonderer Weise eine Medizin der menschlichen Beziehungen:

„Die psychosomatische Theorie der Medizin und Behandlung schließt in aller Aufrichtigkeit bis in ihre tiefsten Wurzeln den Glauben ein, daß der Patient bei der Behandlung ein mit dem Arzt gleichgestellter Partner sein muß; daß die Beziehung zwischen Arzt und Patient der Eckstein des medizinischen Gebäudes ist und die Wurzeln jeder Behandlung; und daß der Patient, nachdem ihm alle verfügbaren Informationen über den Ursprung seiner Krankheit und deren Behandlung mitgeteilt worden sind, die Freiheit haben sollte, die entsprechende Therapie zu wählen und so sein eigenes Schicksal zu bestimmen“ (Weiner).

Die *therapeutische Beziehung* zwischen Arzt und Patient ist der *wichtigste Wirkfaktor* jeglicher Psychotherapie.

Dies darf als zentrales Ergebnis der Psychotherapieforschung hervorgehoben werden. Daß dieser Heilfaktor auch bei inneren Erkrankungen sehr wirksam ist und deshalb hohe klinische Relevanz hat, dürfte durch die Ergebnisse der Evaluationsforschung deutlich geworden sein. Es gibt zahlreiche praktische, pragmatische und rational sinnvolle Gründe dafür, die Arzt-Patient-Beziehung gerade in der Inneren Medizin mehr zu würdigen als dies bislang der Fall ist. An einigen Beispielen ließe sich dies besonders deutlich zeigen:

1. Das Phänomen des Zuwiderhandelns gegen die ärztlichen Vorschriften oder Ratschläge („*Non-Compliance*“) macht deutlich, welche negative Folgen es hat, wenn die Arzt-Patient-Beziehung durch Kommunikationsprobleme gestört ist.
2. Die *Placebo-Forschung* hat nachgewiesen, daß bei jedem Medikament über den materiellen Effekt hinaus die menschliche Beziehung zwischen Arzt und Patient einen wesentlichen Einfluß hat.
3. *Menschliche Beziehungen* haben sich als *zentrale „Regulatoren“* bei allen Prozessen des Krank- oder Gesundwerdens erwiesen.
4. Gerade die *Evaluationsforschung* zur Psychotherapie bei psychosomatisch Kranken belegt, daß menschliche Beziehungen auch den somatischen Verlauf günstig beeinflussen können.

Der Arzt selbst ist also eine Arznei! Diese Vorstellung findet sich bei Paracelsus ebenso wie in der Neuzeit bei *Michael Balint*, der von der „Droge Arzt“ sprach. Die von ihm eingeführten Balint-Gruppen sind eine hervorragende Weiterbildungsmöglichkeit für jeden Arzt – sei er Internist, Hausarzt oder Psychosomatiker.

Balint-Gruppen helfen die Arzt-Patient-Beziehung in ihrer Dynamik besser zu verstehen und in therapeutischer Hinsicht heilsamer zu gestalten.

Balint schrieb sich das große Ziel auf die Fahne, „aus guten Ärzten bessere Ärzte zu machen“. Dies gelingt am ehesten dadurch, daß Ärzte die Therapiefortschritte der Hochleistungsmedizin *komplementär ergänzen durch verbesserte Beziehungen zwischen Arzt und Patient*. Daß in der heutigen modernen Medizin große Patientengruppen sich mehr Gespräch zwischen Arzt und Patient wünschen oder daß viele mit dem konkreten Umgang unzufrieden sind (z. B. zu wenig Information, Aufklärung, Beratung) unterstreicht die Bedeutung dieses Themas. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß Patienten den Ärzten weiterhin ungebrochen einen großen Vertrauensvorschuß entgegenbringen. Der Arzt erhält schon alleine durch sein Arzt-Sein (und nur dann!) ein heilendes Potential.

„Der Arzt verfügt mit dieser unspezifischen sozio-psychotherapeutischen Kapazität gleichsam über einen Vorschuß an *therapeutischer Wirksamkeit*, noch bevor eine konkrete, spezifisch auf eine Krankheitsursache gerichtete Maßnahme überhaupt wirken kann. Er ist gut beraten, diese therapeutische Kapazität, die dem Arzt-Patient-Verhältnis als kultureller Institution eigen ist, zu nutzen und bewußt zu handhaben. Dabei sollte das ärztliche Gespräch eine entscheidende Rolle spielen, da es ein wichtiges und geeignetes Mittel zur Regulierung dieser Beziehung darstellt“ (Geyer).

Patienten hoffen auf einen Arzt als fachlich-kompetenten Helfer und als einfühlsamen Beziehungspartner. Der große Vertrauensvorschuß, die besondere Bewertung der Arzt-Patient-Beziehung durch den Patienten und die Ergebnisse der Psychotherapieforschung zur hohen Effektivität therapeutischer Beziehungen rechtfertigen es, den „Arzt als Arznei“ hoch genug zu schätzen.

„Zu jeder ärztlichen Wirksamkeit gehört Vertrauen. Vertrauen zu rechtfertigen muß ein ethischer Imperativ jeden Arztes sein. Zutrauen zu steigern, sollte ein Begleiteffekt jeder Arzt-Patienten-Begegnung sein“.
(H. E. Bock)

Literatur

Bergmann, G. (Hrsg.): Psychosomatische Grundversorgung. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1989

Beutel, M.: Bewältigungsprozesse bei chronischen Erkrankungen. Edition medizin VCH Verlagsges. Weinheim 1988

Bock, H.-E.: Ärztliche Ethik am Krankenbett. Deutsches Ärzteblatt 79 (1982) 59–69

Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (Hrsg.): Empfehlungen der Expertenkommission der Bundesregierung zur Reform der Versorgung im psychiatrischen und psychotherapeutisch/psychosomatischen Bereich. Bonn 1988

Buchborn, E.: Die Medizin und die Wissenschaften vom Menschen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 86 (1980) XLIII–LVII

Buchborn, E.: Innere Medizin und Psychosomatik. In: Klußmann, R. (Hrsg.) Psychosomatische Beratung. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1992

Christian, P.: Anthropologische Medizin. Theoretische Pathologie und Klinik psychosomatischer Krankheitsbilder. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo 1989

Deter, H.-C.: Psychosomatische Behandlung des Asthma bronchiale. Indikation, Therapie und Ergebnisse der krankheitsorientierten Gruppentherapie. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo 1986

Engel, G. L.: The need for a new medical model: A challenge for Biomedicine. Science 196 (1977) 129–36

Geyer, M.: Interdisziplinäre Aspekte der Psychotherapie. In: Heigl-Evers, A., Heigl, F., Ott, J. (Hrsg.). Lehrbuch der Psychotherapie. Fischer, Stuttgart – Jena 1993

Groen, J. J., Pelser, H. E.: Experiences with, and results of group psychotherapy in patients with bronchial asthma. J. psychosom. Res. 4 (1960) 191–205

Jores, A.: Psychosomatische Krankheiten in anthropologischer Sicht. In: Jores, A. (Hrsg.). Praktische Psychosomatik. Huber, Bern – Stuttgart – Wien, 2. Aufl. (1981) 14–35

Loo, van de J.: Krankheit oder Patient – Prioritäten in Studium und internistischer Praxis. Medizinische Klinik 87 (1992) 231–235

Meyer, A. E., Richter, R., Grawe, K., Graf v. d. Schulenburg, J. M., Schulte, B.: Forschungsgutachten zu Fragen eines Psychotherapeutengesetzes. Universitäts-Krankenhaus Hamburg – Eppendorf 1991

Muthny, F. A. (Hrsg.): Krankheitsverarbeitung. Hintergrundtheorien, klinische Erfassung und empirische Ergebnisse. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo – Hong Kong 1990

Schepank, H.: Psychogene Erkrankungen der Stadtbevölkerung. Eine epidemiologische-tiefenpsychologische Feldstudie in Mannheim. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1987

Schüßler, G.: Bewältigung chronischer Krankheiten. Konzepte und Ergebnisse. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1993

Smith, G. R., Monson, R. A., Ray, D. C.: Patients with multiple unexplained symptoms. Their characteristics, functional health, and health care utilization. Archives of Internal Medicine 146 (1986) 69–72

Uexküll, Th. v., (Hrsg.): Psychosomatische Medizin. 4. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1990

Uexküll, Th. v.: Integrierte Psychosomatische Medizin in Praxis und Klinik. Schattauer, Stuttgart – New York 1992

Weiner, H.: Eine Medizin der menschlichen Beziehungen. Psychother. med. Psychol. 39 (1989) 96–102

Wittchen, H. U., Saß, H., Zaudig, M., Koehler, K.: Diagnostisches Manual Psychischer Störungen. DSM-III-R, deutsche Bearbeitung, 3.Aufl. des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association. Beltz, Weinheim – Basel 1989

Weiterführende Literatur

Alexander, F.: Psychosomatische Medizin. Grundlagen und Anwendungsgebiete. de Gruyter, Berlin – New York 1985

Bräutigam, W., Christian, P., Rad. M. v.: Psychosomatische Medizin. 5. Aufl., Thieme, Stuttgart – New York 1992

Christian, P.: Anthropologische Medizin. Theoretische Pathologie und Klinik psychosomatischer Krankheitsbilder. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1989

Freedmann, A. M., Kaplan, H. I., Sadock, B. J., Peters, U. H. (Hrsg.): Psychiatrie in Praxis und Klinik. Band 4: Psychosomatische Störungen. Thieme, Stuttgart – New York 1988

Hahn, P. (Hrsg.): Kindlers „Psychologie des 20. Jahrhunderts“. Psychosomatik. Band 1, Beltz, Weinheim – Basel 1983

Hoffmann, S. O., Hochapfel, G.: Neurosenlehre, Psychotherapeutische und Psychosomatische Medizin. 5. Aufl., Schattauer, Stuttgart – New York 1995

Jores, A. (Hrsg.): Praktische Psychosomatik. Ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende der Medizin. 2. überarbeitete und erweiterte Aufl., Huber, Bern – Stuttgart – Wien 1981

Kisker, H. P., Lauter, H., Meyer, J.-E., Müller, C., Strömgren, E.: Psychiatrie der Gegenwart. 1.Neurosen Psychosomatische Erkrankungen Psychotherapie. Springer, Berlin – New York – Tokyo 1986

Klußmann, R.: Psychosomatische Medizin. Eine Übersicht. 2. Aufl., Springer, Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo 1992

Klußmann, R. (Hrsg.): Psychosomatische Beratung. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1992
Lamprecht, F. (Hrsg.): Spezialisierung und Integration in Psychosomatik und Psychotherapie. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1987
Petzold, E., Reindell, A.: Klinische Psychosomatik. Quelle & Meyer, Heidelberg 1980
Quint, H., Janssen, P. L. (Hrsg.): Psychotherapie in der Psychosomatischen Medizin. Erfahrungen, Konzepte, Ergebnisse. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1987
Richter, H.-E., Wirsching, M.: Neues Denken in der Psychosomatik. Fischer, Frankfurt 1991
Schüffel, W. (Hrsg.): Sich gesund fühlen im Jahre 2000. Der Arzt, sein Patient und die Krankheit; die Technologie, das Team und das System. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1988
Speidel, H., Strauß, B. (Hrsg.): Zukunftsaufgaben der Psychosomatischen Medizin. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1989
Studt, H. H. (Hrsg.): Psychosomatik in der Inneren Medizin. Band 1, Symptome und Syndrome. Band 2, Diagnose und Behandlung. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1986
Tress, W. (Hrsg.): Psychosomatische Medizin und Psychotherapie in Deutschland. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1992
Uexküll, Th. v., Wesiack, W.: Theorie der Humanmedizin. Grundlagen ärztlichen Denkens und Handelns. Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1988
Weiner, H.: Psychobiology and Human Disease. Elsevier, New York – Amsterdam 1977
Wesiack, W.: Grundzüge der Psychosomatischen Medizin. 2.Aufl., Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1984
Weizsäcker, V. v.: Gesammelte Schriften in 10 Bänden. Suhrkamp, Frankfurt 1986–1990
Willi, J., Heim, E.: Psychosoziale Medizin. Band 1, Grundlagen. Band 2, Klinik und Praxis. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo 1986
Wyss, D.: Neue Wege in der psychosomatischen Medizin. Band 1, Vom zerstörten zum wiederentdeckten Leben, Kritik der modernen Biologie. Band 2, Erkranktes Leben – kranker Leib. Von einer organismusgerechten Biologie zur psychosomatischen Pathophysiologie. Band 3, Der psychosomatisch Kranke. Zwischen Krisen und Scheitern. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1986, 1987

5 Krankheiten des Herzens

G. BAUMANN, S. FELIX, F. X. KLEBER, F. KÖHLER, D. L. MUNZ, S. MÜLLER, K.-H. SANDRING, D.-L. SCHULTE, K. STANGL, H. STOBBE, J. WITTE

5.1	Einführung	127
5.1.1	Bedeutung der Herz-Kreislauf-Krankheiten (G. Baumann)	127
5.1.2	Untersuchungsmethoden (K. Stangl)	131
5.1.2.1	Anamnese	131
5.1.2.2	Inspektion	133
5.1.2.3	Palpation	134
5.1.2.4	Perkussion	136
5.1.2.5	Auskultation	136
5.1.2.6	Messung des Blutdrucks	141
5.1.2.7	Elektrokardiographie (S. Felix)	142
5.1.2.8	Herzkatheteruntersuchungen (F. X. Kleber)	145
5.1.2.9	Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (K.-H. Sandring)	154
5.1.2.10	Ergometrie zur Beurteilung der Leistungsbreite des Herz-Kreislauf-Systems (F. Felix)	157
5.1.2.11	Mechanokardiographische Untersuchungsmethoden (S. Felix)	161
5.1.2.12	Echokardiographie (S. Müller)	162
5.1.2.13	Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden (R. Aurisch, D. L. Munz)	165
5.2	Herzinsuffizienz (S. Felix, G. Baumann)	168
5.2.1	Ätiologie	168
5.2.2	Pathophysiologie	169
5.2.3	Klinische Manifestation der Herzinsuffizienz	175
5.2.4	Formen der Herzinsuffizienz	175
5.2.5	Periphere Umverteilung des Herzminutenvolumens	177
5.2.6	Salz- und Wasserretention	177
5.2.7	Einteilung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz	178
5.2.8	Anamnese bei Herzinsuffizienz	178
5.2.9	Symptomatik der Herzinsuffizienz	179
5.2.10	Symptomatik der Rechtsherzinsuffizienz	179
5.2.11	Diagnostik der Herzinsuffizienz	180
5.2.12	Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz	182
5.2.13	Therapie bei akuter Herzinsuffizienz	187
5.2.14	Therapie beim Lungenödem	190
5.3	Schock (H. Stobbe)	191
5.4	Akuter Herz-Kreislauf-Stillstand (S. Felix, G. Baumann)	193
5.5	Herzrhythmusstörungen (J. Witte)	195
5.5.1	Vorbemerkungen	195
5.5.2	Störungen der Erregungsbildung	196
5.5.3	Störungen der Erregungsleitung	197
5.5.4	Ursachen der Herzrhythmusstörungen	198
5.5.5	Einteilung der Herzrhythmusstörungen nach ihrem Ursprungsort	198
5.5.5.1	Normaler Sinusrhythmus	199
5.5.5.2	Supraventikuläre Herzrhythmusstörungen	199
5.5.5.3	Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	202
5.5.5.4	Präexzitationssyndrome	204
5.5.6	Einteilung der Arrhythmien nach ihrer prognostischen Bedeutung	205
5.5.6.1	Benigne Arrhythmien	206
5.5.6.2	Potentiell maligne Arrhythmien	206
5.5.6.3	Maligne Arrhythmien	207
5.5.7	Symptomatik	207
5.5.8	Diagnostik	207
5.5.8.1	Anamnese	208
5.5.8.2	Nichtinvasive Elektrokardiographie	208
5.5.8.3	Invasive Untersuchungsverfahren	210
5.5.9	Therapie bei Herzrhythmusstörungen	212
5.5.9.1	Medikamentöse Therapie	212
5.5.9.2	Nichtmedikamentöse Therapie, Elektrotherapie tachykarder Herzrhythmusstörungen	214

5.6. Erkrankungen bei Endokards (S. Felix) . . . 218
5.6.1 Vorbemerkungen . . . 218
5.6.2 Infektiöse Endokarditis . . . 219

5.7 Erkrankungen des Myokards (Kardiomyopathien) (S. Felix, G. Baumann) . . . 223
5.7.1 Vorbemerkungen . . . 223
5.7.2 Hypertrophe Kardiomyopathie . . . 224
5.7.3 Dilatative (kongestive) Kardiomyopathie . . . 225
5.7.4 Restriktive obliterative Kardiomyopathie . . . 227
5.7.5 Sekundäre Kardiomyopathien bekannter Ätiologie . . . 227
5.7.6 Myokarditis (S. Felix) . . . 228

5.8 Erkrankungen des Perikards (S. Felix) . . . 230
5.8.1 Vorbemerkungen . . . 230
5.8.2 Akute Perikarditis . . . 231
5.8.3 Chronische konstriktive Perikarditis . . . 233

5.9 Herzklappenfehler (F. X. Kleber, F. Köhler) . . . 236
5.9.1 Vorbemerkungen . . . 236
5.9.2 Mitralstenose . . . 236
5.9.3 Mitralinsuffizienz . . . 241
5.9.4 Aortenstenose . . . 245
5.9.5 Aorteninsuffizienz . . . 248
5.9.6 Trikuspidalstenose . . . 251
5.9.7 Trikuspidalinsuffizienz . . . 252
5.9.8 Pulmonalklappenerkrankungen . . . 253

5.10 Angeborene Herz- und Gefäßmißbildungen (F. Köhler, F. X. Kleber) . . . 253
5.10.1 Vorbemerkungen . . . 253
5.10.2 Vorhofseptumdefekt . . . 255
5.10.3 Ventrikelseptumdefekt . . . 257
5.10.4 Pulmonalstenose . . . 260
5.10.5 Ductus arteriosus persistens . . . 261
5.10.6 Morbus Fallot . . . 263
5.10.7 Aortenisthmusstenose (vom Erwachsenentyp) . . . 264
5.10.8 Sonstige angeborene Herzfehler . . . 265

5.11 Koronare Herzkrankheit (K. Stangl, G. Baumann) . . . 265
5.11.1 Vorbemerkungen . . . 265
5.11.2 Symptomatik . . . 269
5.11.2.1 Typische Angina pectoris . . . 269
5.11.2.2 Atypische Angina pectoris . . . 270
5.11.2.3 Stumme Myokardischämie . . . 270
5.11.2.4 Angina pectoris bei normalem Koronarangiogramm . . . 270
5.11.2.5 Differentialdiagnose des Präkordialschmerzes . . . 270
5.11.3 Diagnostik . . . 271
5.11.4 Spontanverlauf der koronaren Herzkrankheit . . . 273
5.11.5 Primärprophylaxe . . . 274
5.11.6 Therapie bei Angina pectoris . . . 274
5.11.6.1 Medikamentöse Therapien . . . 274
5.11.6.2 Kardiologisch-interventionelle Verfahren . . . 277
5.11.6.3 Bypass-Chirurgie . . . 279
5.11.6.4 Instabile Angina pectoris . . . 280
5.11.7 Myokardinfarkt . . . 280
5.11.8 Sekundärprophylaxe . . . 291
5.11.8.1 Veränderungen des Lebensstils . . . 291
5.11.8.2 Medikamentöse/interventionelle Therapie . . . 291
5.11.8.3 Antiarrhythmische Therapie . . . 292

5.12 Cor pulmonale (S. Felix) . . . 293
5.12.1 Akutes Cor pulmonale . . . 293
5.12.2. Chronisches Cor pulmonale . . . 296

5.13 Hypertonie (K.-L. Schulte) . . . 298

5.14 Arterielle Hypotonie (S. Felix) . . . 309

Weiterführende Literatur . . . 309

5.1 Einführung
G. Baumann

5.1.1 Bedeutung der Herz-Kreislauf-Krankheiten

Trotz aller Fortschritte auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegen in der Todesursachenstatistik kardiovaskuläre Erkrankungen mit über 50 % weiterhin an erster Stelle, gefolgt von etwa 20 % Todesfällen infolge Krebserkrankungen. In der Bundesrepublik Deutschland rechnen wir jährlich etwa mit 150 000 akuten Myokardinfarkten, die zu 50 % innerhalb der ersten 60 Minuten tödlich verlaufen. Eine weitere große Gruppe stellen Patienten mit Herzinsuffizienz dar, von denen es etwa 700 000 in der gesamten Bundesrepublik gibt, wobei mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 250 000 Neuerkrankungen derzeit gerechnet wird.

Angesichts dieser deprimierenden Zahlen kann jedoch festgestellt werden, daß es auf keinem anderen Gebiet der Inneren Medizin eine so stürmische Entwicklung gegeben hat wie gerade in der Kardiologie bzw. im Gebiet der gesamten kardiovaskulären Diagnostik und Therapie. Dazu haben unter anderem die fulminanten Entwicklungen in der gerätetechnischen Diagnostik beigetragen.

Allein die Echokardiographie durchlief in den zurückliegenden 10 Jahren eine gewaltige Entwicklung und stellt heute ein unverzichtbares diagnostisches Verfahren bei der Untersuchung Herzkranker dar.

Während Anfang der 80er Jahre lediglich eine Echokardiographie im M-Mode-Verfahren möglich war, eröffnete die Einführung der zweidimensionalen Echokardiographie völlig neue Möglichkeiten. Mit der Etablierung der farbkodierten Dopplerechokardiographie und der Einführung der CW- und PW-(continous wave bzw. pulse wave) Dopplerverfahren wurde es erstmalig möglich, Strömungsgeschwindigkeiten an den Herzklappen zu messen und so nichtinvasiv Gradienten quantitativ genau zu erfassen. Durch die Farbkodierung gelang erstmalig die Visualisierung von Regurgitationsjets mit einem nichtinvasiven Verfahren, bis dahin absolute Domäne der invasiven Angiokardiographie. Die Einführung der transösophagialen Echokardiographie ermöglichte im Vergleich zu der transthorakalen Technik die Untersuchung auch von Emphysematikern und Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, gleichzeitig eröffnete diese Methode die Möglichkeit hochqualitativer Bildgebung mit genauer Vermessung der einzelnen Herzabschnitte und Strukturen. Neben der morphologischen Charakterisierung gelang mit der jüngst eingeführten Streßechokardiographie auch eine funktionelle Charakterisierung mit segmentaler Kontraktionsanalyse in einer Spezifität und Sensitivität, die der konventionellen Ergometrie deutlich überlegen ist. Neueste Entwicklungen, wie das TDI (Tissue Doppler Imaging) sowie die Echotomokardiographie mit dreidimensionaler Rekonstruktion eröffnen in Zukunft wahrscheinlich völlig neue Dimensionen in der nichtinvasiven Diagnostik herzkranker Patienten.

Neue nuklearmedizinische Verfahren, die neben der konventionellen Diagnostik mittels Technetium-Herzbinnenraum-Computerszintigraphie und Thallium-Myokardszintigraphie in den letzten Jahren entwickelt wurden, konkurrieren zum Teil zu den echokardiographischen Methoden, liefern zum anderen aber wertvolle ergänzende Informationen. Hier ist insbesondere die MIBI-Myokardszintigraphie (zur Perfusionsanalyse) sowie die SPECT-Tomographie mit dreidimensionaler Rekonstruktion zu nennen. Neueste Verfahren, wie z. B. PET (Positronen-Emissions-Tomographie) lassen es erstmals zu, zwischen nekrotischen Arealen und solchen Segmenten in einem Infarkt bzw. ischämischem Gebiet zu unterscheiden, die infolge reversibler Ischämie durch interventionelle Maßnahmen gerettet werden können (Hibernation, Stunning). PET hat gerade für die Postinfarktdiagnostik die Voraussetzung für ein rationelleres Procedere geliefert, was sich für die invasive Therapiestrategie als enorm wichtig erwies. Zusammen mit neuer Software ist es möglich, phasische Kontraktionsanalysen einzelner Myokardabschnitte zu identifizieren und sichtbar zu machen. Das Antimyosin-Antikörperscanning ermöglicht die Identifikation entzündlich infiltrierter Myokardareale und stellt eine entscheidende Verbesserung in der Myokarditisdiagnostik dar. Ebenso wurde durch die Einführung der Antileukozyten-Szintigraphie eine entscheidende Verbesserung der Diagnostik bakterieller Endokarditiden erreicht.

Durch die Einführung der Spiroergometrie gelingt nichtinvasiv die Charakterisierung und Quantifizierung von Lungen- und Herzfunktio-

nen simultan. Die maximale O_2-Aufnahme, die exakte Charakterisierung der aeroben/anaeroben Schwelle sowie die Quantifizierung der Atemeffizienz stellen neue Ansatzpunkte für die Erfassung der Herz-Kreislauf-Funktion dar, die neben der EKG-mäßigen Erfassung belastungsinduzierter Ischämie anhand der typischen ST-Streckenveränderungen jetzt auch exakt den Übergang des myokardialen Energieverbrauches von aerober zu anaerober Stoffwechsellage feststellen lassen.

Die breite Anwendung der 24-Stunden-Langzeit-EKG-Aufzeichnung (Holtermonitoring), deren Auswertung heute computergestützt durchgeführt wird, belehrte uns in den letzten Jahren, daß „stumme Ischämien", hervorgerufen durch Koronarspasmen, viel häufiger sind, als wir ursprünglich angenommen haben. Diese Methode hat durch die breite Anwendung neuer Computer- und Softwaremöglichkeiten einen hohen diagnostischen Wert erhalten, wie am Beispiel der computergestützten ST-Streckensegmentanalyse zu sehen ist.

Auch ist es in den letzten Jahren möglich geworden, den Blutdruck nichtinvasiv über 24 Stunden zu erfassen und computergestützt auszuwerten bzw. zu quantifizieren. Dabei lernten wir, daß das Blutdruckverhalten bei vielen Patienten in einem individuellen circadianen Rhythmus schwankt, z. B. spät abends oder sogar nachts. Diese Hypertoniker konnten bis dato überhaupt nicht identifiziert werden, da die Blutdruckmessungen durch den Hausarzt in der Regel immer zum gleichen Zeitpunkt, z. B. vormittags, durchgeführt wurden und entsprechend die Diagnose Hypertonie nicht gestellt werden konnte. Daraus folgt, daß die bisherige Hypertoniebehandlung in vielen Fällen inadäquat bzw. oftmals überhaupt nicht erfolgte, was volkswirtschaftlich von enormer Bedeutung ist, da gegenwärtig jede dritte bei der kardiovaskulären Pharmakotherapie ausgegebene Mark im Zusammenhang mit der Hypertonietherapie steht.

Die Möglichkeit der angiologischen CW- bzw. PW-Dopplersonographie inclusive Duplexsonographie stellt eine neue Möglichkeit der visuellen Darstellung und Quantifizierung von Gefäßstenosen durch Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeiten an den großen und mittelgroßen Gefäßen der verschiedensten Körperabschnitte dar. Auch hier hat die computergestützte Farbcodierung die Möglichkeit visueller Bildgebung von laminaren und turbulenten Strömungsprofilen gegeben. Im Bereich der Mikrozirkulation hat die Einführung der Kapillaroskopie (Nagelfalz) die direkte Betrachtung der Mikrozirkulation ermöglicht. Diese Methode kann herangezogen werden zur Charakterisierung von Noxen (Nikotin, Alkohol) und deren Auswirkungen auf die Mikrozirkulation. Gleichermaßen wertvoll erscheint diese Methode aber auch zur Quantifizierung und Validierung von Therapiestrategien (Therapie mit Vasodilatatoren, positiv inotrope Pharmaka) sowie zur Therapiebeurteilung nach interventionellen Rekanalisationsmaßnahmen oder nach Bypass-Operationen.

Die stürmische Entwicklung anderer bildgebender Verfahren, wie z. B. in der Ultrafast-Computertomographie oder der neuesten Generation hochauflösender Kernspintomographiegeräte weisen in völlig neue Dimensionen: Mit diesen Techniken ist die nichtinvasive bildgebende Darstellung fast sämtlicher Gefäßabschnitte im Bereich der Extremitäten, vor allem der hirnversorgenden Arterien, aber auch der proximalen Abschnitte des Koronargefäßsystems möglich geworden. Die weitere Entwicklung ist von einem so enormen Tempo gekennzeichnet, daß gerade von diesen Techniken in Zukunft grandiose Ergebnisse zu erwarten sind.

Auch die invasive konventionelle Angiokardiographie mit den Möglichkeiten der diagnostischen Herzkatheterisation hat durch neue Entwicklungen eine ungeahnte Bereicherung erfahren. Alleine die Einführung der hochauflösenden digitalen Röntgentechnik stellt einen Durchbruch per se dar. So können beispielsweise kleinste Dissektionen an den Herzkranzgefäßen deutlich sichtbar gemacht werden. Die Einführung des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) stellt die einzige Methode zur Beurteilung und Charakterisierung des Wandaufbaus von Gefäßen dar. Die Angioskopie, ebenfalls in den letzten zwei Jahren neu in die Diagnostik eingeführt, stellt wiederum die einzige Methode zur Beurteilung der inneren Oberfläche von Gefäßen, und zwar gleichermaßen von Arterien und Venen, dar. Besonders wichtig erwiesen sich beide Verfahren (IVUS + Angioskopie) für die Therapieentscheidung bei interventionellen Eingriffen (Lyse, Stentimplantation, perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), perkutane transluminale Angioplastie (PTA) sowie direktionale Koronaratherektomie (DCA) zur jeweiligen Auswahl des optimalen Interventionsverfahrens. Die Anwendung der Katheterdopplersonographie in Kombination mit dem IVUS liefert

neben der bildgebenden Information die Möglichkeit einer funktionellen Charakterisierung von Gefäßstenosen und einer postinterventionellen Quantifizierung des Therapieerfolges.

Nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen haben sich gerade in den letzten 5 Jahren revolutionäre Neuerungen ergeben. Die Basis hierfür lieferten einerseits neue Einsichten in differenziertere pathophysiologische Zusammenhänge, andererseits die Entwicklung neuer Materialien und Materialfertigungstechniken.

Ein sehr eindrucksvolles Beispiel für einen enormen Fortschritt auf dem Boden neuer pathophysiologischer Zusammenhänge stellen die ACE-Hemmer dar, deren Entwicklung bzw. Einsatz in der Therapie auf Grund neuer pathophysiologischer Erkenntnisse des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems beim Zustandekommen der Herzinsuffizienz und nach Ablauf eines Myokardinfarktes dargelegt wurden.

So konnte erst jüngst geklärt werden, daß eine Hemmung des ACE-Systems durch ACE-Inhibitoren die Progression einer Herzinsuffizienz verhindern kann, ebenso kann das Zustandekommen von Reinfarkten durch ACE-Hemmer signifikant vermindert werden.

Von volkswirtschaftlicher Bedeutung sind auch jüngste Erkenntnisse, daß die Zahl der Krankenhauseinweisungen und damit der stationären Aufenthalte bei Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant gesenkt werden konnte. Die Lebensdauer der Patienten, die unter einer ACE-Inhibitortherapie stehen, läßt sich so deutlich erhöhen, daß sich die Basis der Alterspyramide in Zukunft noch weiter nach oben verschieben wird und damit die mittlere Lebenserwartung nachhaltig gesteigert werden kann.

Ein Beispiel für die revolutionären Entwicklungen neuer Therapieverfahren auf dem Boden neuer Materialien und Fertigungstechniken stellt der gesamte Bereich der interventionellen Kardiologie dar. Neben der Etablierung der systemischen Lyse beim Myokardinfarkt fanden in den letzten Jahren zunehmend interventionelle Techniken zur Rekanalisation verschlossener Koronargefäße beim akuten Myokardinfarkt Anwendung. Gleichermaßen profitieren konnten jedoch auch Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit oder ohne symptomatischer Angina pectoris. Diese Verfahren, die auf Grund der enormen Fortschritte in der Materialforschung und Fertigungstechniken in ihrer Indikationsbreite profitierten, schließen die PTCA, die PTA sowie die DCA, den intravaskulären Ultraschall sowie die Angioskopie und nicht zuletzt die intravasale Dopplerflowmessung ein. Anders als in den vergangenen Jahren können nicht nur proximale Engstellen oder Verschlüsse mit diesen Verfahren behandelt werden, sondern sind zwischenzeitlich auch an peripheren Stenosen mit gutem Erfolg anwendbar. Entsprechend der in jüngster Zeit deutlich verbesserten Möglichkeiten hat sich das Indikationsspektrum enorm verbreitert. So werden nicht nur, wie früher üblich, Eingefäßerkrankungen interventionell erfolgreich behandelt, sondern zwischenzeitlich auch Dreigefäßerkrankungen in mehrzeitigen Sitzungen.

Die enormen Entwicklungen im Bereich der kardiologischen Intensivmedizin mit kreislaufstützenden Systemen, wie der intraaortale Ballonpumpe (IABP), der Hemopump, bis hin zur transkutanen Herz-Lungen-Maschine, Verfahren, die zunächst für schwerstherzinsuffiziente Patienten zur postoperativen Kreislaufstützung entwickelt wurden bzw. als vorübergehend eingesetzte Methode als Bridging zur Herztransplantation dienen sollten, haben zwischenzeitlich Eingang in die interventionelle Kardiologie gefunden. So werden seit $1^1/_2$ Jahren an der Charité beispielsweise Hochrisiko-PTCAs an mehreren Gefäßabschnitten unter dem Schutz einer gleichzeitig laufenden perkutanen Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

Intensivmedizinisch konnte in den letzten Jahren der Stellenwert positiv inotroper Pharmaka bei der Therapie der schweren Herzinsuffizienz nachhaltig geklärt werden. Während die orale Langzeitbehandlung mit oral verfügbaren Inodilatoren sich als problematisch erwies, fanden sich unbestreitbar positive Verläufe bei der stationären intravenösen Anwendung über einen Zeitraum von Tagen bis Wochen auf der Intensivstation. Diese neuen positiv inotropen Substanzen schließen synthetische Katecholamine (Dopexamin, ein potenter Beta-2-Agonist), H_2-Agonisten (Inpromedin), PDE_{III}-Inhibitoren (Amrinon, Milrinon, Enoxymon) sowie seit Neuestem Calciumsensitizer (Pimobendan) ein. Diese gleichzeitig auch stark vasodilatatorisch wirkende Substanzen ergänzen in idealer Weise das Therapiespektrum der Herzinsuffizienz, das als Goldstandard Digitalis, Diuretika, Nitrate und ACE-Inhibitoren umfaßt.

Neue chirurgische Behandlungsverfahren bereichern nachhaltig das Spektrum intensivmedizinisch-kardiologischer Behandlungsverfahren. Auch die Einführung von linksventrikulären Assist-Systemen (Novacor, Medos) entweder vorübergehend oder permanent, darf als eine sehr suffiziente Methode zur Sicherung des Überlebens der Patienten bis zur Herztransplantation angesehen werden. Die jüngst gesammelten, außerordentlich positiven Ergebnisse stellen sogar die Frage in den Raum, ob durch die Applikation dieser Systeme eine Herztransplantation zumindest bei einigen Patienten überflüssig wird. Ganz neue Ansätze für die operative Therapie der schweren Myokardinsuffizienz, auch nicht koronarer Genese, stellt die chirurgische Rekonstruktion der Ventrikelgeometrie durch Streifenmyektomie vorwiegend kontraproduktiv kontrahierender Segmente der linksventrikulären Wand dar, die mit den schon erwähnten neuen nuklearmedizinischen Methoden der Kontraktionsphasenanalyse identifiziert werden können.

Auf dem Gebiet der schweren Herzrhythmusstörungen haben die jüngst publizierten, groß angelegten Studien katastrophale Ergebnisse der antiarrhythmischen Pharmakotherapie mit Klasse-I-Antiarrhythmika ergeben. Neu entwickelte interventionelle Verfahren bei supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien zum endokardialen Kathetermapping und konsekutiven Katheterablationen der aberranten Bahnen bzw. der Reentrykreise haben die Prognose auch dieser extrem gefährdeten Patienten verbessert. Neben einer exorbitanten Entwicklung auf dem Gebiet der antibradykarden Schrittmachersysteme mit frequenzadaptiven, physiologischen, „intelligenten“ Schrittmachersystemen, die vom Kardiologen unabhängig von einem herzchirurgischen Back-up implantiert werden, stellt die Entwicklung und Verkleinerung von automatischen, implantierbaren Kardiodefibrillatoren (AICD) einen absoluten Durchbruch im Kampf gegen den plötzlichen Herztod dar. Die Geräte sind zwischenzeitlich so verkleinert worden, daß sie subpektoral und somit von außen kaum sichtbar, für den Patienten kaum spürbar implantiert werden können. Die neuesten Entwicklungen dieser AICDs terminieren nicht nur zuverlässig plötzlich eintretendes Kammerflimmern, sondern können bei Auftreten von ventrikulären Tachykardien durch Applikation von drei Extrastimuli die „erregbare Lücke“ treffen und so die Tachykardie ohne Defibrillation beenden. Einige der jüngst entwickelten Modelle bieten zusätzlich die Möglichkeit einer antibradykarden Stimulation, z. B. bei intermittierend eintretendem totalem AV-Block.

Die in diesem einleitenden Kapitel aufgeführten und geschilderten turbulenten und dramatischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen mit den zu erwartenden deutlichen Erfolgen bezüglich der Prognoseverbesserung für Patienten mit schweren Herzerkrankungen müssen allerdings auch kritisch bewertet werden. Während bis vor wenigen Jahren die Lebenserwartung für Patienten nach Myokardinfarkt, mit einer schweren Herzinsuffizienz oder höhergradigen Rhythmusstörungen ausgesprochen begrenzt war, werden in Zukunft dank deutlich verbesserter pharmakotherapeutischer, interventionell kardiologischer und auch hoch entwickelter, antifibrillatorischer Schrittmacher- und AICD-Therapie solche Patienten in Zukunft eine deutlich bessere Lebenserwartung haben. Volkswirtschaftlich gesehen bedeutet dieser Fortschritt „im heute Machbaren“ eine enorme Belastung: Die Therapieverfahren werden immer aufwendiger, die Techniken immer hoch entwickelter, die gesamte Entwicklung immer kostenaufwendiger und kostenintensiver. Das Alter unserer kardiovaskulären Patienten wird in Zukunft immer höher werden, die durchschnittliche Lebenserwartung entsprechend steigen.

Nichts verdeutlicht diese Tendenz so sehr wie die Entwicklung der PTCAs in der Bundesrepublik Deutschland. Wurden im Jahre 1980 nur lediglich 150 PTCAs in der gesamten Bundesrepublik durchgeführt, werden wir im Jahre 1994 die Grenze von 100 000 PTCAs pro Jahr überschreiten. Die in den letzten Jahren erfolgte Aufstockung von Herzkatheterplätzen sowie herzchirurgischen Zentren auch in den neuen Bundesländern lassen eine flächendeckende Versorgung der Bevölkerung mit entsprechendem weiterem Anstieg der Zahlen kardiologischer Interventionen als wahrscheinlich erwarten.

Entsprechend dieser Entwicklung während der letzten Jahre ist das vorliegende Kapitel „Herz- und Gefäßerkrankungen“ völlig überarbeitet und neu konzipiert worden. Die an diesem Kapitel beteiligten Autoren sind allesamt Experten auf ihrem Gebiet und haben wesentlich durch ihre langjährige wissenschaftliche Tätigkeit, durch ihre Forschungen und Publikationen diese Entwicklungen in vorderster Front mitge-

tragen. Wir haben damit den Versuch unternommen, dieses Kapitel auf dem neuesten Stand zu präsentieren.

5.1.2 Untersuchungsmethoden
K. Stangl

Die diagnostisch-kardiologischen Untersuchungsmethoden gliedern sich hierarchisch in drei Gruppen (Tab. 5.1):

- Anamnese mit körperlicher Untersuchung
- apparative nichtinvasive Methoden
- apparative invasive Verfahren.

Die Diagnose einer Herzkrankheit stützt sich auf objektive Kriterien. Eine solche Diagnose sollte Aussagen beinhalten

- zur Ätiologie; z. B. ischämische, hypertonische, rheumatische, pulmonale, angeborene, traumatische Herzkrankheit etc.
- zur Anatomie; z. B. Ductus arteriosus persistens, Vorhofseptumdefekt, Mitralstenose, Koronarstenose, Herzinfarkt, Aneurysma der Aorta etc.
- zur Pathophysiologie; z. B. normaler oder pathologischer Rhythmus, Herzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie, intrakardialer Shunt etc.
- zum funktionellen Status; z. B. funktionelles Stadium I, II, III oder IV (Tab. 5.2).

Tabelle 5.2 Klassifizierung des Entwicklungsstadiums einer Herzkrankheit (nach New York Heart Association)

Stadium	Leistungsfähigkeit
I	Keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Normale körperliche Aktivität verursacht keine Müdigkeit, kein unangenehmes Herzklopfen, keine Dyspnoe.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe. Gewöhnliche körperliche Aktivität führt zu Müdigkeit, Herzklopfen, Dyspnoe.
III	Erhebliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bereits leichte körperliche Belastungen rufen oben genannte Beschwerden hervor.
IV	Sehr schwere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bereits in Ruhe Zeichen der Herzinsuffizienz. Bei jeder körperlichen Aktivität nehmen die Beschwerden zu.

5.1.2.1 Anamnese

Die Eigen- und Familienanamnese sind von großer Bedeutung und Wegweiser zu kardiologischen Leitsymptomen.

Familienanamnese. Hereditäre Faktoren spielen bei den Risikofaktoren der Arteriosklerose eine wichtige Rolle. Entsprechend umfaßt die Familienanamnese Fragen nach Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Gicht. Ferner ist das Vorkommen von Herzinfarkt, plötzlichem Herztod, Apoplexie und Vitien in der Familie zu erfragen (siehe auch in der Übersicht, nächste Seite).

Tabelle 5.1 Kardiologische Untersuchungsmethoden

Anamnese mit *körperlicher Untersuchung*	*apparativ nicht invasiv*	*apparativ invasiv*
Inspektion	EKG	
Palpation	Ruhe-EKG	intrakardiale Druckmessungen
Auskultation	Belastungs-EKG	Koronarangiographie
	signalgemitteltes EKG	Ventrikulographie
	Sonographie	Elektrophysiologische Untersuchung
	Echokardiographie	
	transthorakal	intravaskulärer Ultraschall
	transösophageal	Angioskopie
	Doppler-Sonographie	
	Belastungstests Ergometrie	
	Belastungs-EKG	
	Ergospirometrie	
	Streß-Echokardiographie	
	Radiologische Verfahren	
	Röntgen-Thorax	
	Durchleuchtung	
	Computertomographie (CT)	
	Magnetresonanztomographie (MRT)	
	Nuklearmedizinische Verfahren	
	Radionuklid-Ventrikulographie	
	Perfusionsszintigraphie	
	Single Photon EmissionsCT	
	Protonenemissionstomographie	

Anamnese	möglicherweise assoziiertes Krankheitsbild
▶ Sozialanamnese	
– Beruf und Schwere der Arbeit, Familienverhältnisse, psychische Gesamtsituation	
– Nikotinabusus, atherogene Risikofaktoren, Gewicht	koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlußkrankheit (PAVK)
– Alkoholabusus	Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen
▶ frühere Erkrankungen	
– Anginen, Gelenkrheumatismus, Chorea minor	erworbene Vitien
– Infektionskrankheiten (Diphtherie, Scharlach)	Kardiomyopathien
– (kurz) zurückliegende „grippale“ Infekte	Myokarditis, Perikarditis, Kardiomyopathie
– frühere Herz-Erkrankungen oder -operationen	KHK, Herzinsuffizienz, Vitien
– Leistungsbreite seit der Kindheit eingeschränkt, Befreiung vom Schulsport	angeborenes Vitium
– Belastungsschmerz	KHK, Aortenstenose
– Belastungsschwindel, Belastungssynkope	Aortenstenose, hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie
– Nykturie	Rechts-/Linksherzinsuffizienz
▶ Thoraxschmerz	
– Retrosternale Lokalisation	Infarkt, Angina pectoris, Perikarditis, Aortendissektion, Lungenembolie
– Ausstrahlung in Rücken, Arme, Hals, Kiefer	Angina pectoris, Infarkt
– Ansprechen bzw. Sistieren auf Nitrokörper, Blutdrucksenkung, Frequenzsenkung	Angina pectoris, Aortendissektion
– Vernichtungsschmerz, Todesangst	Herzinfarkt, Angina pectoris, Aortendissektion
– Oppressionsgefühl	Angina pectoris, Herzinfarkt
– Lage-, Atemabhängigkeit	Perikarditis, Pleuritis, Lungenembolie
– Belastungsinduktion	Angina pectoris, Aortenstenose
– Kälteinduktion, morgendliches Auftreten, „walk-through“-Phänomen	Angina pectoris
– Plötzliches Auftreten	Lungenembolie, Aortendissektion
▶ Schwindel	
– ohne Prodromi bzw. Aura, teils mit Sturzverletzungen	Herzrhythmusstörungen
– Belastungsinduktion	Aortenstenose, hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie, Pulmonalstenose
– situationsbedingt	Lach-, Husten-, Miktionssynkope
– Kopfdrehung	hypersensitiver Carotissinus, A. vertebralis-Syndrom
– Armarbeit	„Subclavian-steal“-Syndrom
– Lageabhängigkeit	Vorhofmyxom, -thrombus, orthostatische Dysregulation, Mitralklappenprolaps

Aktuelles Beschwerdebild

Bei kardiologischen Erkrankungen sollte nach bestimmten *Leitsymptomen* gefragt werden (siehe auch in der Übersicht, oben):

▶ Thoraxschmerz
Obwohl der Thoraxschmerz eine uniforme Reaktion des Körpers auf eine Vielzahl von Krankheiten darstellt, erlauben Schmerzcharakter, -lokalisation, -ausstrahlung und Induzierbarkeit Rückschlüsse auf spezielle Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

▶ Schwindel, Synkope
Schwindel bis hin zum vollständigen kurzzeitigen Bewußtseinsverlust (Synkope) sind für einige kardiovaskuläre Erkrankungen typisch.

▶ Atemnot
Mehr oder weniger ausgeprägte Atemnot ist ein führendes Symptom bei vielen kardialen Erkrankungen.

Je nach Progression kann zwischen Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe und Orthopnoe graduiert werden.

Fortgeschrittenen Stadien der koronaren Herzerkrankung, des hypertensiven Herzleidens, Kardiomyopathien, Aortenvitien oder der Mitralinsuffizienz ist die Endstrecke des stark funktionsgeminderten linken Ventrikels gemeinsam.

Die daraus resultierende pulmonalvenöse Stauung mündet je nach Ausprägung in die o. g. Dyspnoezustände. Weitere kardiale Grunderkrankungen mit Dyspnoe sind Zustände mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie (primär bei Eisenmenger-Syndrom) oder bei Hyperzirkulation (Vorhofseptumdefekt, offener Ductus Botalli). Des weiteren führt die arterielle Hypoxie bei angeborenen Vitien mit Rechts-Links-Shunt (z. B. Fallot-Tetralogie, Trikuspidalatresie) zu Atemnot. Paroxysmale nächtliche Dyspnoe läßt an eine Mitralstenose denken.

5.1.2.2 Inspektion

Durch die Inspektion können bereits wertvolle Hinweise auf das Vorliegen einer Herzerkrankung erhalten werden (siehe auch in der folgenden Übersicht).

Klinische Zeichen	Typische Erkrankungen
▶ Allgemeinzustand	
– kardiale Kachexie	Vitien, Linksherzinsuffizienz
▶ Kopf	
– Arcus senilis	Hypercholesterinämie
– hoher Gaumen	Marfan-Syndrom
– zentrofaziale Rötung, Teleangiektasien	Mitralvitium
– zentrale Zyanose	Rechts-Links-Shunts
– periphere Zyanose	erniedrigtes Herzzeitvolumen
– Sklerenikterus	Rechtsherzinsuffizienz
▶ Halsregion	
– verstärkte Pulsation der Carotiden, pulssynchrones Kopfnicken	Aorteninsuffizienz
– gestaute Halsvenen	Einflußstauung, Rechtherzinsuffizienz
– Kußmaul-Zeichen (fehlender inspiratorischer Venenkollaps)	Pericarditis constrictiva, Perikardtamponade
▶ Thorax	
– Thoraxdeformitäten (Trichterbrust, Hühnerbrust)	Herzverlagerung
– Kyphoskoliose	Cor pulmonale
– Pulsationen links parasternal	Druckbelastung des rechten Ventrikels
– Lateralverlagerung des Herzspitzenstoßes	Vergrößerung des linken Ventrikels
– Herzbuckel (Voussure)	kongenitale Vitien mit Rechtsherzhypertrophie
▶ Abdomen	
– Meteorismus, Aszites	Rechtsherzinsuffizienz
– Pulsationen, epigastrisch	Rechtsherzdilatation, -hypertrophie, Aortenaneurysma
▶ Extremitäten	
– Blässe, Zyanose	erniedrigtes Herzzeitvolumen
– Ödeme	Rechtsherzinsuffizienz
– Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger	chronische Hypoxie, Rechts-Links-Shunt
– Kapillarplus	Aorteninsuffizienz
– Osler-Knötchen	Endokarditis

Venenpulskurve
Die Beurteilung der am Hals meist sichtbaren Pulsationen der Jugularvenen ist wesentlicher Bestandteil der Untersuchung Herzkranker. Eine typische Venenpulskurve ist in Abb. 5.1 gezeigt.

Die a-Welle ist Ausdruck der Vorhofkontraktion bei Sinusrhythmus, entsprechend fehlt sie bei Vorhofflimmern. Sie ist erhöht bei allen Zuständen, bei denen der rechte Vorhof gegen einen erhöhten Widerstand Blut in den rechten Ventrikel pumpen muß, also bei Trikuspidalstenose bzw. -atresie, Pulmonalstenose, akuter (Lungenembolie) und chronischer prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie und rechtsventrikulärem Infarkt.
Pfropfungs-Wellen entstehen bei Verlust der physiologischen Sequenz zwischen Vorhöfen und Kammern mit Kontraktion der Vorhöfe gegen die geschlossenen AV-Klappen. Dies kommt vor beim totalen AV-Block sowie im Fall tachykarder Herzrhythmusstörungen bei AV-junktionalen Tachykardien, bei ventrikulären Tachykardien mit retrograder Leitung sowie bei atrialen Tachykardien wie Vorhofflattern mit einer blockierten Überleitung.
Die c-Welle wird durch den AV-Klappenschluß bedingt.
Die v-Welle entsteht durch Bluteinstrom in den Vorhof bei noch geschlossenen AV-Klappen. Unter physiologischen Bedingungen ist die v-Welle niedriger als die a-Welle. Eine gleiche Höhe wird erreicht bei Vorhofseptumdefekt und Pericarditis constrictiva. Eine Überhöhung der v-Welle bis hin zur Ventrikularisierung der Venendruckkurve wird mit zunehmender Trikuspidalinsuffizienz mit entsprechender Regurgitation beobachtet.
Das y-Tal ist Ausdruck des auf die v-Welle folgenden Druckabfalls bei Öffnung der AV-Klappen mit frühdiastolischem Bluteinstrom in den Ventrikel. Wird – wie bei Trikuspidalinsuffizienz – frühdiastolisch ein vermehrtes Blutvolumen in den Ventrikel verschoben, findet sich ein steiler, tiefer v/y-Abfall. Ist der Einstrom – wie bei Trikuspidalstenose – behindert, kommt es zu einem flachen v/y-Abfall. Ein kurzer, scharfer Abfall findet sich bei Pericarditis constrictiva und bei schwerem rechtsventrikulären Versagen als Ausdruck des nur kurzzeitigen frühdiastolischen Absinkens des Drucks mit sofortiger Rückkehr zu erhöhten Werten.

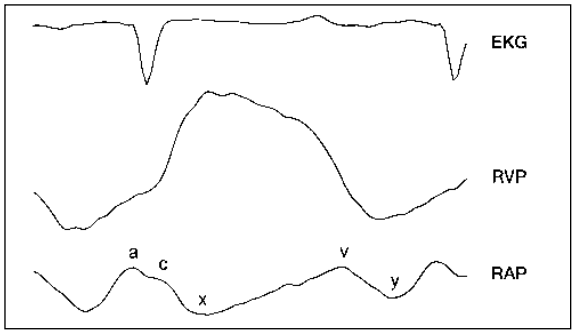


Abb. 5.1 Druckkurve des rechten Vorhofs (RAP)
RVP = Rechtsventrikulärer Druck
Buchstaben siehe Text

5.1.2.3 Palpation

Der Herzspitzenstoß ist beim Gesunden im 4. oder 5. Intercostalraum in der Medioclaviculariinie (MCL) lokalisiert (Abb. 5.2 a).

Er imponiert kurz und ist zeitlich der frühen Systole zugeordnet. Es lassen sich folgende Veränderungen beschreiben:

Eine Verstärkung findet sich physiologischerweise in Linksseitenlage und/oder bei schlanken Individuen.

Ein *verstärkter Spitzenstoß* kann als Ursachen haben: hyperkinetische Zustände (Hyperthyreose, Anämie, hyperkinetisches Herzsyndrom), erhöhtes linksventrikuläres Schlagvolumen (Aorteninsuffizienz, Mitralinsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt).

Ein *„hebender“* Spitzenstoß entsteht durch ein verstärktes, mit den palpierenden Fingern nicht unterdrückbares Anpressen bei linksventrikulärer Hypertrophie (arterielle Hypertonie, Aortenvitien). Eine Verlagerung des Spitzenstoßes nach lateral und kaudal resultiert aus einer Dilatation des linken Ventrikels (Aortenvitien, Kardiomyopathien, dekompensierter Hochdruck etc). Eine zeitliche Verlängerung des Spitzenstoßes in die zweite Hälfte der Systole wird bei druckbelasteten Ventrikeln wie bei arterieller Hypertonie und Aortenstenose, aber auch bei hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie und eingeschränkter Ventrikelfunktion gefunden.

Abgeschwächt oder nicht tastbar ist der Spitzenstoß durch Einfluß äußerer Faktoren wie Adipositas, Perikarderguß, Emphysem oder Perikardkonstriktion.

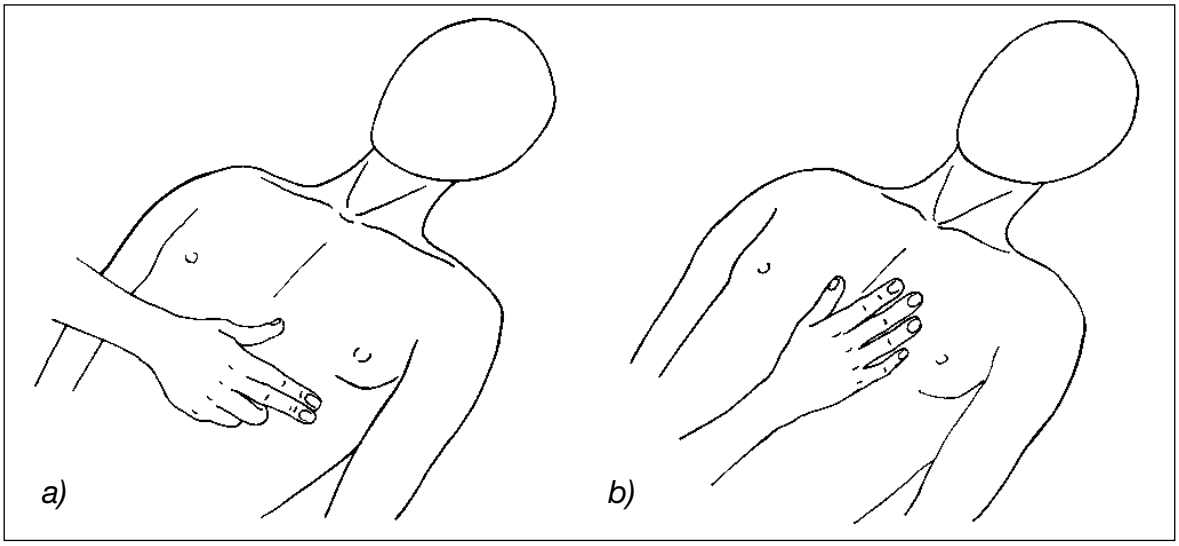


Abb. 5.2 a) Tasten des Herzspitzenstoßes mit Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand
B) Palpation der Aktion des rechten Ventrikels durch Auflegen der rechten Hand auf das Präkordium

Die systolische Retraktion der Spitzenstoßgegend ist Resultat von Adhäsionen bei Pericarditis constrictiva und/oder pleuroperikardialen Verwachsungen. Bewegungen des rechten Ventrikels sind mit Ausnahme von jungen, schlanken Personen nicht erfaßbar. Bei Hypertrophie und/oder Dilatation des rechten Ventrikels (pulmonale Hypertonie, Vorhofseptumdefekt) kann die systolische Auswärtsbewegung im 4. oder 5. Interkostalraum links parasternal palpiert werden (Abb. 5.2 b). Neben diesen typischen Palpationsorten kommen *ektope Lokalisationen* bei bestimmten Krankheitsbildern vor:

- links parasternal: spätsystolische Vorhofbewegung bei Mitralinsuffizienz
- 3./4. linker Interkostalraum: Ventrikelaneurysma
- 2. linker Interkostalraum: pulmonale Hypertonie, Pulmonalstenose
- 2. rechter Interkostalraum: Aortenstenose, Aortenaneurysma

- *Palpable Herztöne*

Bei verschiedenen pathologischen Zuständen können Herztöne palpiert werden.

1. Herzton (Apex):	Mitralstenose, hyperzirkulatorische Zustände (Anämie)
2. Herzton (2. ICR links parasternal):	pulmonale Hypertonie
2. Herzton (2. ICR rechts parasternal):	arterielle Hypertonie
3. Herzton (Apex):	Mitralinsuffizienz

- *Tastbares Schwirren*

Herzgeräusche und ihre mechanische Transduktion können bisweilen als Schwirren getastet werden:

– systolisches Schwirren:	Aortenstenose, Ventrikelseptumdefekt, Mitralinsuffizienz
– diastolisches Schwirren:	Mitralstenose, Aorteninsuffizienz

- *Pulspalpation der Arterien*

Die Palpation des Pulses der peripheren Arterien wird an typischer Stelle vorgenommen. Dazu werden der 2. und 3. Finger auf das Gefäß gelegt. Die Palpation liefert Informationen über den Herzrhythmus (brady-/tachykard, [un]regelmäßig) und die Pulsqualität. Mehrere *Pulsqualitäten* können unterschieden werden:

- *pulsus celer et altus* (schneller Druckanstieg, hohe Pulswelle): großes Schlagvolumen (Aorteninsuffizienz, offener Ductus Botalli), hyperkinetische Zustände (Hyperthyreose)
- *pulsus parvus et tardus* (verzögerter Druckanstieg, geringe Pulswelle): Aortenstenose

– *pulsus alternans* (wechselnde Pulsstärke): schwere linksventrikuläre Funktionsstörung (z. B. Kardiomyopathie)
– *pulsus paradoxus* (Kußmaul-Zeichen): (inspiratorischer Druckabfall): Pericarditis constrictiva, Perikardtamponade

5.1.2.4 Perkussion

Die Perkussion des Herzens vermag orientierend über stärkere Form- und Größenveränderungen der auf die vordere Brustwand projizierten Herzfigur Auskunft zu geben. Sie ist in ihrer Aussage jedoch häufig anzuzweifeln und wird in der Regel durch eine sorgfältige Inspektion und Palpation ersetzt.

5.1.2.5 Auskultation

Die Auskultation des Herzens besitzt eine zentrale Bedeutung in der Kardiologie, da sie dem Geübten in vielen Fällen bereits die richtige Diagnose ermöglicht. Ihren Stellenwert haben auch nichtinvasive Verfahren wie die Echokardiographie nur scheinbar mindern können.

Die Schallphänomene des Herzens umfassen einen weiten Frequenzbereich zwischen 10 Hz und 1 000 Hz.

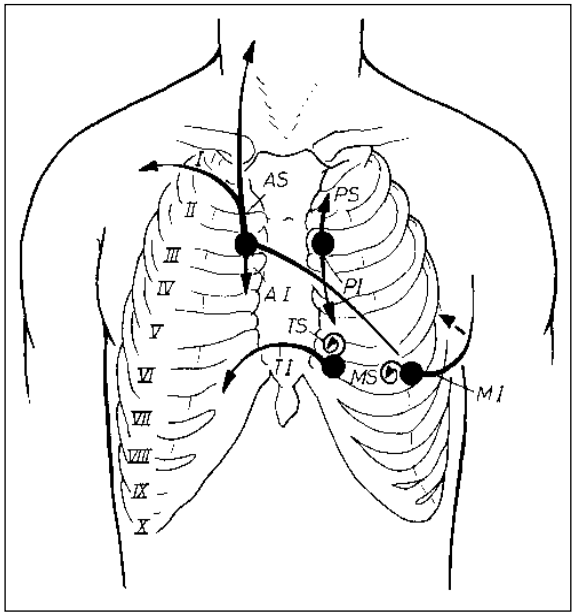


Abb. 5.3 Puncta maxima und Fortleitungsrichtung der Klappenfehlergeräusche
AS = Aortenstenose
AI = Aorteninsuffizienz
PS = Pulmonalstenose
PI = Pulmonalinsuffizienz
TS = Trikuspidalinsuffizienz
TI = Trikuspidalinsuffizienz
MI = Mitralinsuffizienz
MS = Mitralstenos

Höher- und hochfrequente Schallphänomene werden besser mit Membranstethoskopen mit Hochpassfiltereigenschaften erfaßt, während niedrigere Frequenzen durch die Tiefpassfiltereigenschaften von Glockenstethoskopen besser zu hören sind. In modernen Stethoskopen sind in der Regel beide Typen kombiniert.

Die Auskultation kennt 5 klassische Punkte, die unter diesen Lokalisationen aufgeführtenVitien sind dort teilweise mit ihrem punctum maximum (p. m.) zu auskultieren (Abb. 5.3).

Mitralareal (Apex):
Auskultationsort für Geräusche der Mitralklappe, typischerweise in die Axilla fortgeleitet; p.m. des 1. Herztons, p. m. des aortalen „ejection clicks“, Strömungsgeräusche der Aortenklappe.

Trikuspidalareal (4./5. ICR links parasternal):
Geräusche von der Trikuspidalklappe, typischerweise inspiratorisch moduliert; Ventrikelseptumdefekt, infundibuläre Pulmonalstenose.

Erbscher Punkt (3. ICR links parasternal):
p.m. für Diastolikum bei Aorten- und Pulmonalinsuffizienz (Graham-Steel-Geräusch), Pulmonalstenose, Ventrikelseptumdefekt.

Aortenareal (1./2. ICR rechts parasternal):
p.m. für Systolikum bei Aortenstenose, typischerweise in die A. carotis beiderseits fortgeleitet.

Pulmonalareal (2. ICR links parasternal):
Projektionspunkt der Schallphänomene von der Pulmonalklappe, P-Segment bei Spaltung des 2. Herztons, valvuläre Pulmonalstenose, systolisch-diastolisches Geräusch bei offenem Ductus Botalli.

Atemabhängigkeit kardialer Schallphänomeme

Grundsätzlich sollte während der normalen Respirationsphase auskultiert werden. Die exspiratorische Ruhelage bietet wegen des Wegfalls störender Atemgeräusche den Vorteil, auch sehr leise Geräusche (z. B. Diastolikum bei Aorten- bzw. Pulmonalinsuffizienz) zu erfassen.

Die Auskultation während normaler Respiration ist für die Klassifizierung der Spaltung des 2. Herztons in physiologisch (nur während In-

spiration), fixiert (kein exspiratorisches Verschwinden, bei Vorhofseptumdefekt) und paradox (inspiratorische Abnahme/Verschwinden) obligat.

Während der Inspiration kommt es aufgrund der Sogwirkung zu einem vermehrten Blutrückstrom mit Zunahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens. Dadurch werden vor allem Trikuspidalgeräusche akzentuiert und können in inspiratorischer Ruhelage überhaupt erst (rechtsatrialer Vorhofton) oder verstärkt (Trikuspidalinsuffizienz, -stenose) auskultiert werden.

Lageabhängigkeit kardialer Schallphänomene
Bei Beginn der Auskultation liegt der Patient in Rückenlage mit leicht erhobenem Oberkörper. Es folgt die Auskultation in Linksseitenlage. Durch Annäherung der Herzspitze an die Thoraxwand werden die meisten Schallphänomene, insbesondere die von der Mitralklappe ausgehenden, verstärkt. Eine Ausnahme bilden Trikuspidalgeräusche. Im Sitzen mit nach vorne gebeugtem Oberkörper werden vor allem von der Herzbasis ausgehende Geräusche (Systolikum der Aorten- und Pulmonalstenose, Diastolikum der Aorteninsuffizienz) deutlicher.

Der *1. Herzton* entsteht im wesentlichen durch Schwingungen der Muskelwand um die inkompressible Blutsäule („dumpfer Muskelton“) bei geschlossenen AV-Klappen. Sein punctum maximum liegt an der Herzspitze. Er ist dumpf, tief- bis mittelfrequent; seine Lautstärke wird durch die Stellung der AV-Klappen beim Einsetzen der Ventrikelkontraktion moduliert (Abb. 5.4).

Lauter 1. Herzton. Neben Vorkommen bei asthenischem Körperbau bedingen Zustände mit noch weit geöffneten AV-Klappen, die bei Beginn der Systole zugeschlagen werden, einen lauten, paukenden 1. HT:

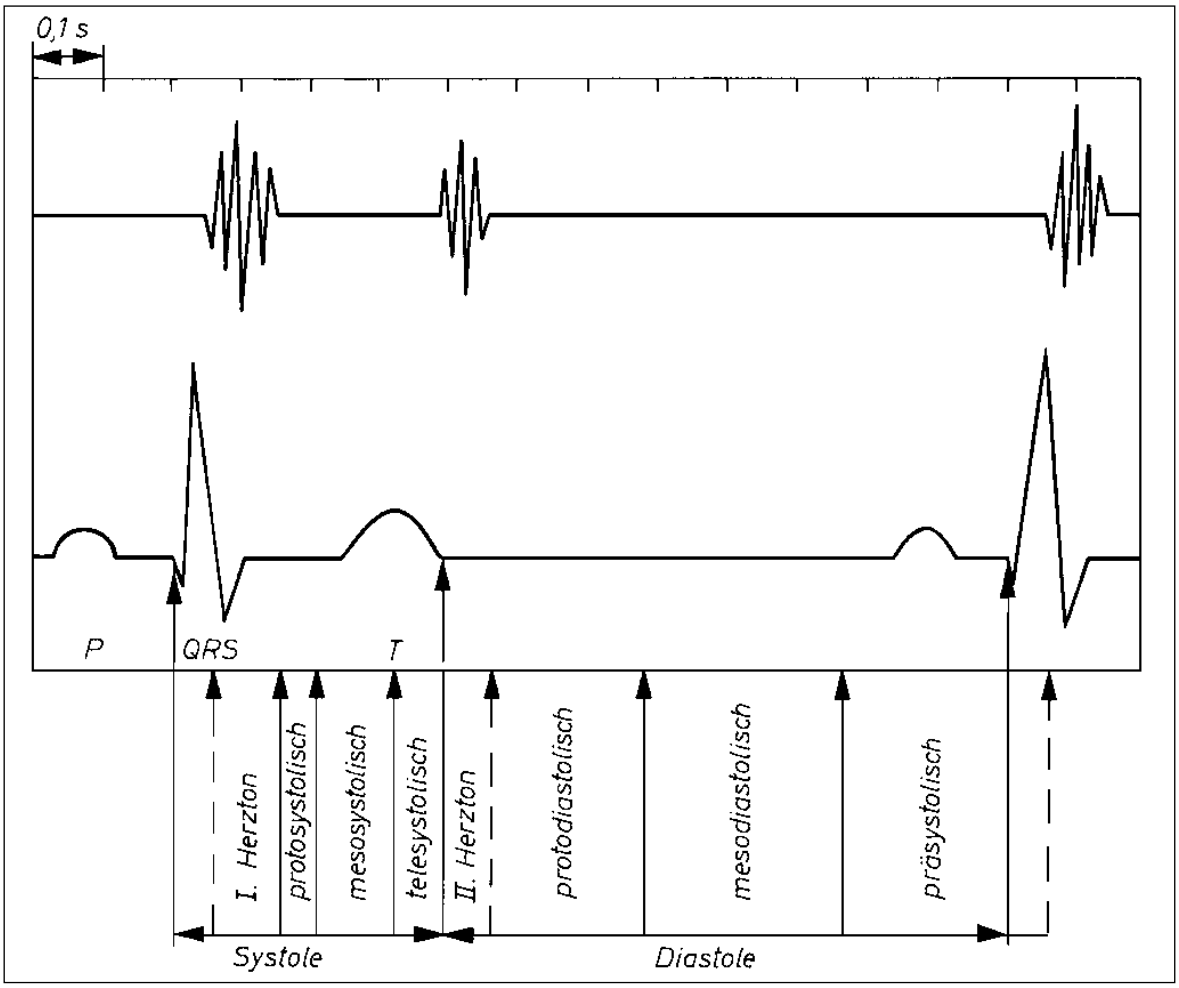


Abb. 5.4 Schematische Darstellung der Herztöne und des EKG; Phasen des Herzzyklus

- die Verlängerung des präsystolischen Bluteinstroms bei Mitralstenose
- die verkürzte AV-Überleitung (vorzeitige Ventrikelkontraktion), z. B. bei AV-junktionalem Rhythmus oder AV-Dissoziation.

Leiser 1. Herzton. Der 1. Herzton ist leise, wenn die AV-Klappen bei Systolenbeginn schon stark angenähert oder bereits geschlossen sind. Neben schallleitungsdämpfenden Faktoren wie Adipositas oder Perikarderguß führen vier Situationen zu einer Tonabschwächung:

- der bereits eingetretene AV-Klappenschluß zu Beginn der Ventrikelkontraktion bei Verlängerung der AV-Überleitung (AV-Block I)
- der vorzeitige Mitralklappenschluß (schwere Aorteninsuffizienz)
- die Schlußunfähigkeit der Mitralklappe bei Mitralinsuffizienz (Klappendestruktion)
- die schwere muskuläre Insuffizienz des linken Ventrikels.

Wechselnde Lautstärke des 1. Herztons. Eine wechselnd weite AV-Klappenstellung und eine entsprechend wechselnde Lautstärke findet sich bei:

- totalem AV-Block
- Arrhythmie bei Vorhofflimmern.

Eine *Spaltung des 1. Herztons* ist diagnostisch wenig bedeutsam. Die Spaltung entsteht durch weiteres Auseinandertreten des bereits physiologischerweise um 30 ms zeitlich versetzten Mitral- und Trikuspidalanteils des 1. Herztons. Die inspiratorische Spaltung ist bei Jugendlichen physiologisch. Pathologische Veränderungen:

- Verspätung des Mitralanteils: hochgradige Mitralstenose
- Verspätung des Trikuspidalanteils: Trikuspidalstenose, Vorhofseptumdefekt, Rechtsschenkelblock

Der *2. Herzton* stellt den Schlußton der Semilunarklappen in der Reihenfolge Aortenanteil – Pulmonalanteil dar, sein p. m. ist an der Herzbasis, sein Klangcharakter ist schärfer und höherfrequent.

Ein *lauter 2. Herzton* kann von der Betonung des Aorten- und Pulmonalanteils herrühren.

Betonter Aortenanteil:
- arterielle Hypertonie
- Aortenisthmusstenose
- Fallot-Tetralogie

Betonter Pulmonalanteil:
- pulmonale Hypertonie

Leiser 2. Herzton.
Abnahme des Aortenanteils:
- Aortenstenose
- Aorteninsuffizienz

Abnahme des Pulmonalanteils:
- Pulmonalstenose

Spaltung des 2. Herztons. Die Spaltung des 2. Herztons mit akustisch erfaßbarem Auseinandertreten des Aorten- und Pulmonalanteils während der Inspiration ist physiologisch.

Breite Spaltung in normaler Reihenfolge. Unter pathologischen Umständen kann es zu einer breiten, inspiratorisch wenig modulierten („fixierter") Spaltung der beiden Tonkomponenten in der normalen Reihenfolge (Aortenanteil – Pulmonalanteil) kommen. Dabei kommt entweder der Pulmonalanteil verspätet:

- Rechtsschenkelblock (Erregungsverzögerung)
- Vorhofseptumdefekt (Volumenbelastung)
- Pulmonalstenose (Druckbelastung)

oder der Aortenanteil ist vorzeitig:
- Mitralinsuffizienz (verkürzte Systole)
- Ventrikelseptumdefekt (verkürzte Systole).

Paradoxe Spaltung. Durch Verspätung des Aortenanteils kann es zur Umkehr der physiologischen Sequenz kommen und der Aortenanteil erscheint („paradox") hinter dem Pulmonalanteil. Dies ist der Fall bei:

- Linksschenkelblock (Erregungsverzögerung)
- schwerer Aortenstenose (Druckbelastung)
- offenen Ductus Botalli (Volumenbelastung).

Extratöne
Neben den beiden Herztönen auftretende Extratöne können in systolische und diastolische unterteilt werden (Abb. 5.5).

Frühsystolische Extratöne („ejection clicks") entstehen als Anspannungstöne bei Dilatation der großen Arterien. Der aortale Extraton (70–100 ms nach 1. HT) findet sich bei:

- valvulärer Aortenstenose mit poststenotischer Dilatation

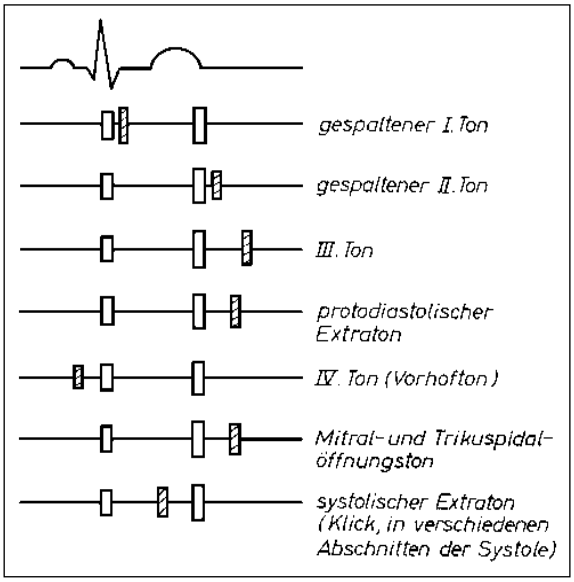


Abb. 5.5 Schematische Darstellung der Extratöne

- Aorteninsuffizienz
- Fallot-Tetralogie mit überwiegendem Rechts-Links-Shunt.

Der *pulmonale Extraton* (50–70 ms nach 1. HT) findet sich bei:

- pulmonaler Hypertonie
- Pulmonalstenose mit poststenotischer Dilatation.

Mitt- bis spätsystolische Extratöne entstehen bei der Lageänderung des Herzens während der Austreibung. Sie kommen vor beim

- Mitralklappenprolapssyndrom (mittsystolisch)
- pleuroperikardialen Verwachsungen (Perikarditis).

Diastolische Extratöne.
Mitralöffnungston (MÖT): Der erste, in der Diastole 50–120 ms nach dem 2. HT erscheinende Zusatzton ist der MÖT. Er ist Ausdruck der Anspannung der Mitralklappe während der frühdiastolischen Füllung. Er ist scharf, hochfrequent, sein p.m. liegt im Apexbereich. Sein Abstand zum 2. HT ist atemunabhängig, nimmt jedoch mit der Diastolendauer etwas ab. Je höher der Schweregrad der Stenose, je höher somit der Druck im linken Vorhof, desto schneller öffnet sich die Mitralklappe und desto kürzer wird der Abstand zum 2. HT. Der MÖT kann bei schwer verkalkter Klappe trotz hochgradiger Stenose fehlen.

Der *3. Herzton* tritt als Füllungston des Ventrikels in der Phase des raschen Einstroms mehr als 130 ms nach dem 2. HT auf. Sein Klangcharakter ist tieffrequent und leise. Als Entstehungsmechanismus ist der schnelle Einstrom von Blut unter erhöhtem Druck und die brüske Dehnung des Ventrikelmyokards anzusehen. Diese Situation kann bei Kindern physiologisch sein.

Im Erwachsenenalter ist sie pathologisch bei:
- Shuntvitien mit Hyperzirkulation: Ventrikelseptumdefekt, offenem Ductus Botalli,
- vermehrtem linksatrialen Blutvolumen: Mitralinsuffizienz, allgemeine Linksherzinsuffizienz.

Als früher 3. HT wird bei der Pericarditis constrictiva ein Füllungston bezeichnet, der aus der Anspannung des verdickten Perikards während des frühdiastolischen Einstroms resultiert.

Der *4. Herzton* oder Vorhofton ist ein präsystolischer Füllungston, der durch die Dehnung des Ventrikelmyokards durch die Vorhofkontraktion entsteht. Er ist dumpf, niederfrequent. Außer im Kindesalter ist der Vorhofton Ausdruck pathologischer Veränderungen auf dem Boden einer Druckbelastung mit konsekutiver Hypertrophie einer der beiden Kammern.

Linksventrikulärer Vorhofton:
- bei Druckbelastung: arterielle Hypertonie, Aorten(isthmus)stenose.

Rechtsventrikulärer Vorhofton:
- bei Druckbelastung: Pulmonalstenose, pulmonale Hypertension

Unter *Galopprhythmen* werden Dreier- oder Viererrhythmen aus den zwei Herztönen (HT) und einem oder zwei Zusatztönen subsummiert.

Systolischer Galopp. Kombination aus dem ersten und zweiten HT und einem mitt-/spätsystolischen Click. Er ist oft ohne Krankheitswert (s. o.) oder tritt bei Zustand nach Pleuritis/Perikarditis auf.

Der *protodiastolische Galopp* entspricht einer Kombination aus den zwei HT und einem 3. HT:

- Linksherzinsuffizienz

Der *präsystolische Galopp* entsteht durch die Kombination aus den zwei HT und dem Vorhofton:

- im Kindesalter nicht pathologisch
- rechts- und linksventrikuläre Druckbelastung/Hypertrophie jedweder Genese

Ein *Summationsgalopp* kommt zustande durch die Kombination aus den zwei HT, dem 3. Herzton und einem Vorhofton:

- meist schwere kardiale Funktionsstörung (s. o.), Vorkommen ausnahmsweise während supraventrikulären Tachykardien auch ohne größere kardiale Grunderkrankung möglich.

Herzgeräusche

Herzgeräusche sind zusätzlich zu den Herztönen auftretende Schwingungen, die auftreten, wenn die laminare Blutströmung in eine turbulente übergeht.

Dies kann der Fall sein bei Überschreiten einer Grenzgeschwindigkeit des Blutflusses (z. B. Anämie), Klappenmalformationen (Stenosen, Lecks) und bei Fehlbildung des Herzens oder der großen Gefäße (Ventrikelseptumdefekt, Aortenisthmusstenose). Entsprechend unterscheidet man *verschiedene Geräuscharten:*

Akzidentelle Geräusche
Systolische Strömungsgeräusche ohne faßbare kardiale Erkrankung und ohne Krankheitswert. Vorkommen bei Jugendlichen, hyperkinetischem Herzsyndrom, Schwangerschaft.

Funktionelle Geräusche
Auftreten von Geräuschen bei gegebener kardialer Grunderkrankung, wobei die geräuschgebende Klappe selbst intakt ist, z. B. „relative Pulmonalstenose“ bei hyperzirkulatorischer Situation bei Vorhofseptumdefekt.

Organische Geräusche
Die geräuschgebende Klappe weist auch einen strukturellen Defekt auf, z. B. eine stenosierte Aortenklappe.

Organische systolische Geräusche.

Austreibungsgeräusche entstehen an der stenosierten Aorten- oder Pulmonalklappe.

Ihr Klangcharakter ist rauh, ihr Frequenzgehalt liegt im niedrigen bis mittleren Bereich. Da sie der Austreibungszeit des entsprechenden Ventrikels zugeordnet sind, beginnen sie nicht „sofortsystolisch“, sondern sind um die Anspannungszeit vom 1. HT abgesetzt. Die Austreibungsgeräusche weisen eine Spindelform (Abb. 5.6) auf.

„Spätsystolische“ Austreibungsgeräusche finden sich bei der

- Aortenisthmusstenose (verlängerte Pulswellenlaufzeit) und bei der
- hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie (maximale Ausbildung der funktionellen Stenose in 2. Systolenhälfte).

Refluxgeräusche
Sie entstehen bei Leck bzw. Insuffizienz der Mitral-/Trikuspidalklappe oder bei Ventrikelseptumdefekt. Wegen des bereits mit Beginn der Anspannungszeit über die gesamte Systole bestehenden transvalvulären Druckgradienten setzen sie mit dem 1. HT ein und sind holosystolisch. Eine Ausnahme stellt der Mitralklappenprolaps mit Ausbildung der Insuffizienz in der 2. Systolenhälfte dar. Die Geräusche sind hochfrequent und zeigen eine Bandform (Abb. 5.6). Das systolische Geräusch des Ventrikelseptumdefektes ist analog.

Diastolische Geräusche
Die diastolischen Geräusche werden in Einstromgeräusche und in Refluxgeräusche unterteilt. Die Einstromgeräusche entstehen durch turbulente Strömungen an den AV-Klappen, die Refluxgeräusche bei Insuffizienz der Aorten- oder Pulmonalklappe.

Einstromgeräusche
Dies sind die diastolischen Geräuschphänomene

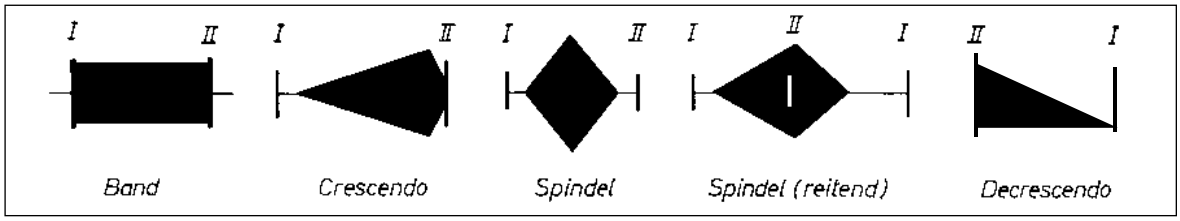


Abb. 5.6 Schallkonturen von Geräuschen

bei organisch fixierter Mitral- und/oder Trikuspidalstenose, entsprechend ist ihr p.m. das Mitral- oder Trikuspidalareal. Analog dem diastolischen Einstromverhalten des Blutes treten sie in der frühen Diastole deutlich abgesetzt zum 2. HT auf. Sie sind eher tieffrequent, rauh und haben – durch den Abfall des transvalvulären Druckgradienten – Decrescendocharakter (Abb. 5.6). Bei noch erhaltenem Sinusrhythmus ist bei Mitralstenose, bedingt durch die Vorhofkontraktion, ein spätdiastolisches/präsystolisches Einstromgeräusch mit Crescendocharakter (Abb. 5.6) zu auskultieren.

Neben den organisch fixierten Stenosen können bei „relativen Stenosen“ an den AV-Klappen bei Shuntvitien durch den vermehrten Blutdurchstrom Strömungsgeräusche entstehen („relative Trikuspidalstenose“ bei Vorhofseptumdefekt, „relative“ Mitralstenose bei Ventrikelseptumdefekt oder offenem Ductus Botalli). Sie unterscheiden sich von den Einströmgeräuschen bei organisch fixierten Stenosen durch ihre kürzere Zeitdauer und ihren eher scharfen Klangcharakter.

Refluxgeräusche
Sie entstehen bei Insuffizienz der Aorten- und Pulmonalklappe, ihr p.m. ist der 3. ICR links parasternal. Sie sind hochfrequent, ihr Klangcharakter ist weich, hauchend. Sie setzen mit Diastolenbeginn ein und zeigen wegen des Abbaus/Ausgleichs des transvalvulären Druckgradienten Decrescendocharakter („sofortdiastolisches Decrescendogeräusch“).

Anastomosengeräusche
Anastomosengeräusche entstehen bei Vorliegen abnormaler Verbindungen zwischen arteriellem Hochdrucksystem und dem venösen Niederdrucksystem. In diesen Fällen liegt während des gesamten Herzzyklus eine Druckdifferenz zwischen Hoch- und Niederdrucksystem vor. Diese nimmt mit dem arteriellen Druckmaximum während der Austreibung zu und wegen des Druckabfalls in der Diastole ab. Entsprechend ist die Klangcharakteristik der Geräusche: systolisch-diastolisch kontinuierlich, systolisch anschwellend, diastolisch abklingend. Anastomosengeräusche kommen vor bei:

- offenem Ductus Botalli
- aortopulmonalem Fenster
- Koronarfisteln
- rupturiertem Sinus Valsalvae-Aneurysma

5.1.2.6 Messung des Blutdrucks

Die Messung des arteriellen Blutdrucks am Arm gehört zu jeder gründlichen Allgemeinuntersuchung von Patienten.

Ausreichend ist die unblutige auskultatorische oder oszillometrische Registrierung nach Riva-Rocci, Korotkoff und Recklinghausen.

Bis zu einem Oberarmumfang von 33 cm ergibt die Verwendung der Standardmanschette (aufblasbarer Gummiteil 12–13 cm × 24 cm) ausreichend verläßliche Werte. Beim Anlegen der luftleeren Manschette ist auf eine Anlage ohne Abschnürung ungefähr 2,5 cm oberhalb der Ellenbeuge zu achten. Die Messung sollte in der Regel am sitzenden Menschen in entspannter Haltung nach 2–3 Minuten Ruhe erfolgen. Der Arm ruht dabei in Herzhöhe auf einer Unterlage. Bei der auskultatorischen Meßmethode wird das Stethoskop über der A. brachialis aufgesetzt. Die Manschette wird rasch bis zu einem Druck aufgepumpt, der 30 mmHg oberhalb desjenigen Manometerdrucks liegt, bei dem der palpierte Radialispuls verschwindet. Anschließend wird der Manschettendruck allmählich um 2–3 mmHg/s verringert und beim ersten hörbaren Geräusch (Korotkoff-Phase I) am Manometer der systolische Blutdruck abgelesen. Der diastolische Druck wird beim vollständigen Verschwinden der Geräusche (Korotkoff-Phase V) abgelesen. Bei Erstuntersuchungen sollte immer an beiden Armen gemessen werden.

In der Regel reicht eine einmalige Blutdruckmessung nicht als Grundlage zur Stellung der Diagnose arterielle Hypertonie aus. In jedem Fall sollten die Ergebnisse von mindestens drei Messungen an zwei verschiedenen Tagen zur Beurteilung der Blutdrucklage herangezogen werden. Die ambulante Langzeit-Blutdruckmessung über 24 Stunden (ABDM) stellt, ähnlich wie die Blutdruckselbstmessung, bei ausgewählten Patienten eine wertvolle Ergänzung der beschriebenen Gelegenheitsblutdruckmessung dar. Sie ermöglicht in der Diagnostik z. B. den Ausschluß einer „Praxishypertonie“ und die Erfassung des nächtlichen Bluthochdrucks.

Für die ärztliche Praxis werden als obere Referenzwerte des Blutdrucks bei Erwachsenen vorgeschlagen:

Gelegenheitsblutdruck:

- systolisch
  140 mmHg bis zum 64. Lebensjahr
  160 mmHg ab dem 65. Lebensjahr

- diastolisch
  90 mmHg für alle Lebensalter

  ABDM
  135/85 mmHg für den Tagesmittelwert
  130/80 mmHg für den 24-Stunden-Mittelwert.

Das Geschlecht wird bei der Beurteilung nicht berücksichtigt. Für die Druckmessung an den unteren Extremitäten gelten die gleichen Regeln, doch muß die Manschette breiter sein.

Die *Druckmessung im venösen System* ermöglicht wesentliche Aussagen über die intravasale Flüssigkeitsmenge, die Vorlast des Herzens sowie über rechtsventrikuläre Insuffizienzzustände jedweder Genese. Der Normbereich für den zentralvenösen Druck reicht bis 12 cm H_2O. Der Füllungszustand der Jugularvenen sowie die Venenpulskurve (s. o.) erlaubt bereits weitreichende Rückschlüsse. Bei erhöhtem zentralvenösen Druck (ZVD) bleiben die Jugularvenen auch im Sitzen gefüllt. Eine grobe Abschätzung erlaubt die Distanz, die der Unterarm über die Vorhofebene angehoben werden muß, bis die Venenfüllung abnimmt (Gärtner-Zeichen). Weitere klinische Zeichen:

- *Systolischer Venenpuls:*
  Pulssynchrone Venenpulsation als Ausdruck der Regurgation bei Trikuspidalinsuffizienz.

- *Kußmaul-Zeichen:*
  (Scheinbar paradoxe) inspiratorische Zunahme des Venendrucks bei Pericarditis constrictiva und tamponierendem Perikarderguß.

- *Hepatojugulärer Reflux:*
  Druckerhöhung in den Jugularvenen durch Druck auf den rechten Oberbauch bei verminderter Dehnbarkeit des zentralvenösen Systems bei Rechtsherzinsuffizienz.

Die *Standardmethode der Venendruckmessung* erfolgt in waagerechter Lage des Patienten. Dazu wird ein flüssigkeitsgefüllter zentraler Venenkatheter über einen peripheren oder zentralen Zugang unter Durchleuchtung bis zum rechten Vorhof vorgeschoben und die Druckmessung mit einem externen Druckaufnehmer vorgenommen. Hierbei muß für das Meßsystem der Nullpunkt in der mutmaßlichen Höhe des rechten Vorhofs festgelegt werden.

Neben den genannten Blutdruckmeßmethoden kann auch die Ermittlung der Blutdruckhöhe während fahrradergometrischer Belastung sinnvoll sein (Abschn. 1.2.10). Hierbei ist jedoch die exakte Registrierung des diastolischen Blutdrucks schwierig, und es fehlen allgemein akzeptierte Normalwerte. Diese fehlen auch für Selbstmessungen des Blutdrucks durch Patienten. Eine solche zusätzliche regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks kann aber durchaus zur Therapieüberwachung und Complianceverbesserung sinnvoll sein.

Unter stationären Bedingungen, bevorzugt auf Intensivstationen, kommt die *intraarterielle Blutdruckmessung* zur Anwendung, die eine kontinuierliche Registrierung erlaubt.

5.1.2.7 Elektrokardiographie

S. Felix

Die Elektrokardiographie hat einen festen Platz im kardiologischen Diagnostikprogramm. Sie *beschäftigt sich mit der Ableitung und der Aufzeichnung der elektrischen Aktionspotentiale des Herzens sowie deren Beurteilung.*

Um die Aussage des abgeleiteten Elektrokardiogramms (EKG) zu erhöhen, wurden viele *Methoden der Ableittechnik* entwickelt. Für die Praxis am wichtigsten sind die Ableitungen nach Einthoven (I, II, III), Goldberger (aVR, aVL, aVF), Wilson (V1, V2, V3, V4, V5, V6) und Nehb (A, I, D). Abb. 5.7 zeigt die schematische Unterteilung des Kurvenverlaufes eines normalen EKGs.

Als Normalwerte gelten folgende Meßgrößen im EKG:

	P	PQ	Q	R	S	QRS	T
Dauer in s	0,05–0,1	0,12–0,2	0,04		< 0,6	0,06–0,1	

Herzlagetypen. Die elektrische Achse des Herzens entspricht der mittleren Ausbreitungsrichtung der Depolarisationsbewegung im Herzmuskel. Der elektrokardiographische Lagetyp (elektrische Herzachse) hängt von der anatomischen Herzlage im Thorax ab und wird auch von der Muskelmasse des linken und rechten Ventrikels beeinflußt.

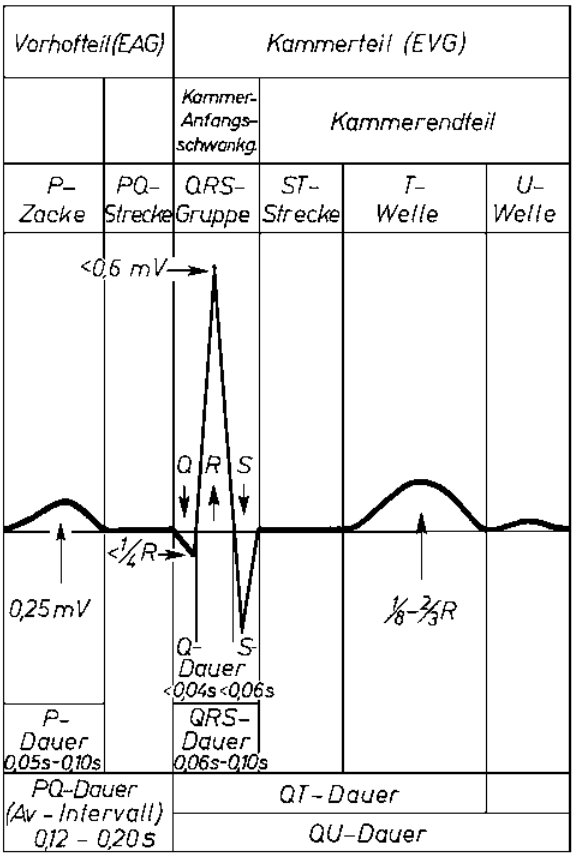


Abb. 5.7 Normales EKG (nach Heinecker)

Der Lagetyp läßt sich aus den Extremitätenableitungen berechnen. Die elektrische Herzachse zeigt in die Richtung der Ableitung, in der die R-Zacke am höchsten ist.

Steht die mittlere Ausbreitungsrichtung senkrecht zu einer Ableitung, so sind in dieser Ableitung nur minimale Ausschläge zu finden. Der elektrokardiographische Lagetyp wird mit dem Winkel a angegeben, den die elektrische Herzachse mit einer Geraden bildet, die parallel zur Ableitung I liegt. Die einzelnen Lagetypen werden im Cabrera-Kreis zusammengefaßt (Abbildung 5.8).

Man unterscheidet folgende Lagetypen (Abbildung 5.8):

Linkstyp:	zwischen +30 ^{o} und –30 ^{o}
Indifferenz- oder Normaltyp:	zwischen +30 ^{o} und +60 ^{o}
Steiltyp:	zwischen +60 ^{o} und +90 ^{o}
Rechtstyp:	zwischen +90 ^{o} und +120 ^{o}

Das Elektrokardiogramm liefert diagnostische Hinweise zur weiteren Abklärung folgender kardialer Erkrankungen bzw. Funktionsstörungen:

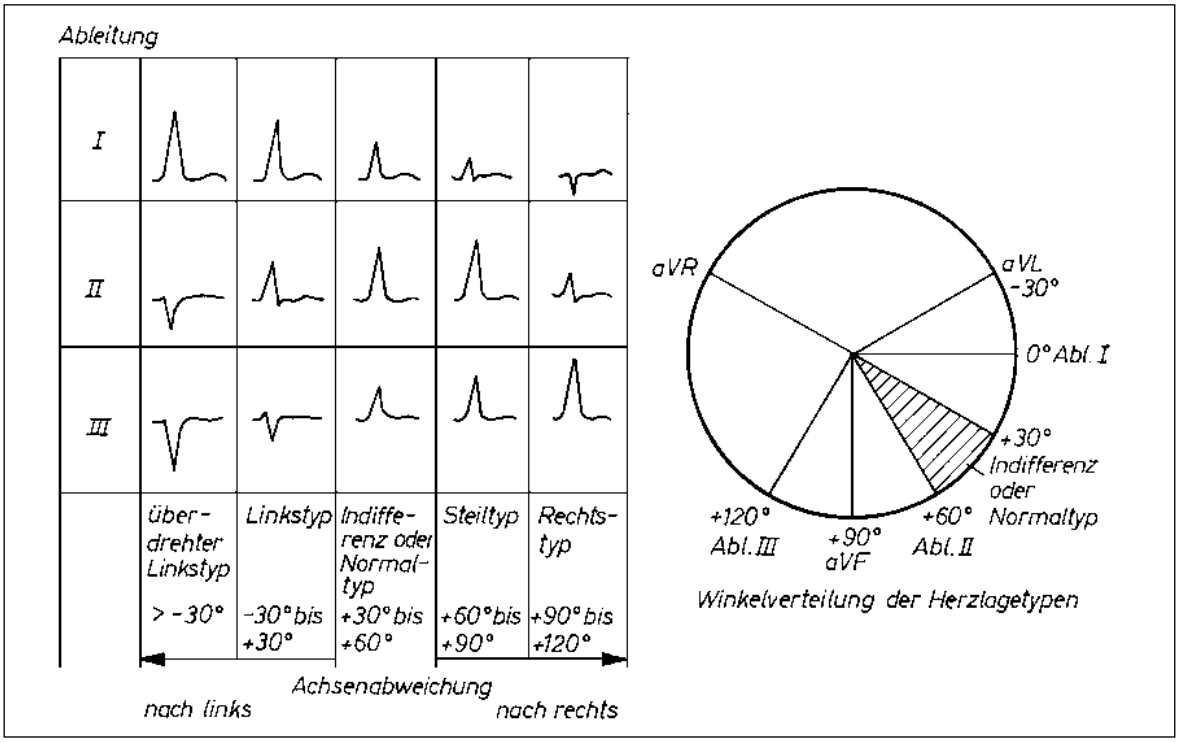


Abb. 5.8 Schematische Darstellung der Herzlagetypen

- Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 5)
- koronare Herzkrankheit, besonders Herzinfarkt (siehe Abschnitt 11)
- Hypertrophie (siehe Abschnitt 13)
- metabolische Störungen und Mineralhaushaltsstörungen (siehe Kap. 14).

Zur Hypertrophie: Eine Belastung des Herzens verursacht eine Myokardhypertrophie, die elektrokardiographisch erfaßt werden kann, wenn ein gewisser Schweregrad erreicht wird. Die Hypertrophie der Herzkammern äußert sich in einer Lageänderung der Herzachse, in Amplitudenkriterien der R- oder S-Zacke, in Repolarisationsstörungen (Kammerendteilveränderungen) sowie in Erregungsausbreitungsstörungen. Im folgenden sind die wichtigsten Kriterien einer Hypertrophie der Herzkammern bzw. der Vorhöfe zusammengefaßt.

Linksherzhypertrophie (Abb. 5.9):
- Achsenabweichung des Herzlagetyps nach links
- hohe R-Zacken in V4, V5, V6 (≥ 2,5 mV), entsprechend hohe S-Zacken in V1, V2, V3 (≥ 2,5 mV)
- Sokolow-Index: $S_{V1} + R_{V5/V6} = > 3{,}5$ mV
- QRS-Verbreiterung bis hin zum Linksschenkelblock
- Kammerendteilveränderungen: diskordante Ausrichtung der ST-Strecke und der T-Welle, am deutlichsten zu sehen in den linkspräkordialen Brustwandableitungen (ST-Streckensenkung, Abflachung der T-Welle bis hin zur Ausbildung einer präterminalen T-Negativierung)

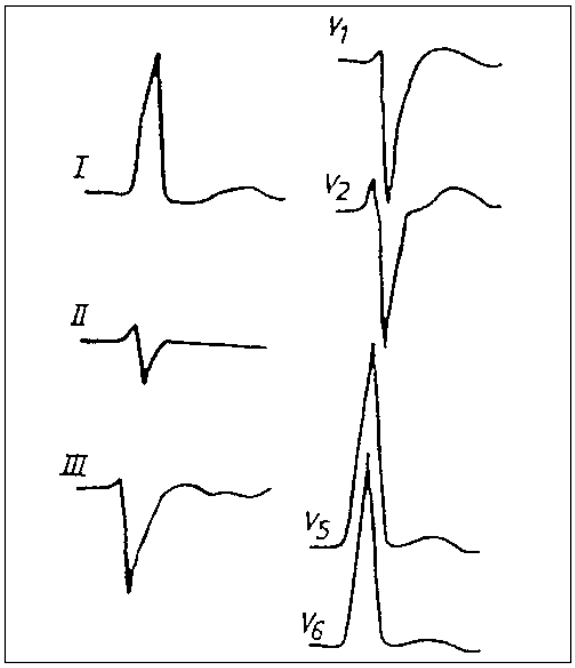


Abb. 5.9 EKG bei Linksherzhypertrophie (Eichung in 1 mV gleich 10 mm)

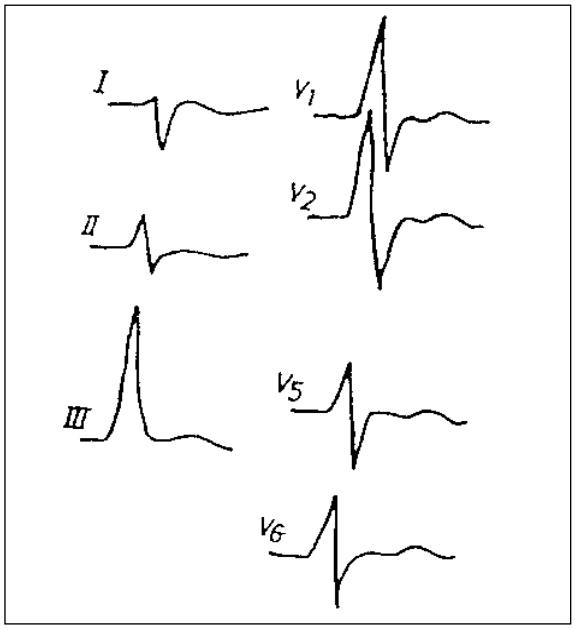


Abb. 5.10 EKG bei Rechtsherzhypertrophie (Eichung in 1 mV gleich 10 mm)

Rechtsherzhypertrophie (Abb. 5.10):
- Abweichung der Herzachse nach rechts
- hohe R-Zacke (> 0,7 mV) in V1
- R/S in V1 ≥ 1 und $R_{V1} + S_{V5} \geq 1{,}05$ mV (Sokolow-Index)
- ventrikuläre Leitungsstörungen bis hin zum Rechtsschenkelblock
- Kammerendteilveränderungen: zum QRS-Komplex diskordante Lage der ST-Strecke und der T-Welle in den rechtspräkordialen Brustwandableitungen (Senkung der ST-Strecke, Abflachung der T-Welle bis zur präterminalen T-Negativierung).

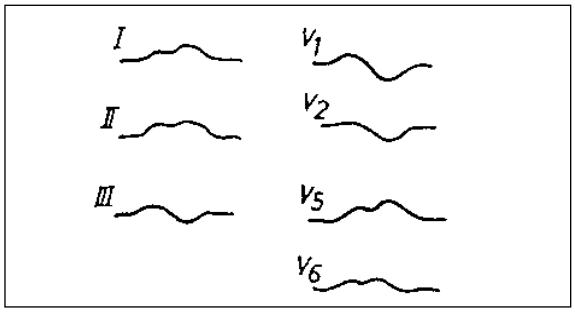


Abb. 5.11 Schematische Darstellung des P-sinistro-atriale

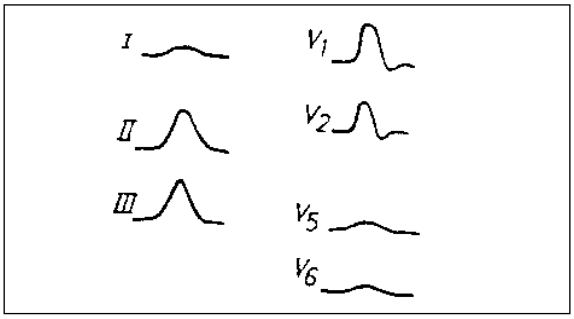


Abb. 5.12 Schematische Darstellung des P-dextro-atriale

Hypertrophie der Vorhöfe:
P-sinistro-atriale (Abb. 5.11)

- breite, meist doppelgipflige P-Welle in den Ableitungen I, II und aVF
- Dauer der P-Welle länger als 0,11 s
- biphasische P-Welle in V1 mit terminaler Betonung (kleiner positiver Anteil, breiter negativer Anteil).

P-dextro-atriale (Abb. 5.12):

- hohe P-Welle in den Ableitungen II, III und aVF
- biphasische P-Welle mit einer Überhöhung des proximalen Anteils.

Glykosidbedingte Veränderungen des EKG (Abb. 5.13)

1. Muldenförmige ST-Senkung (Glycosideffekt)
2. Bradykardie (Glycosideffekt)
3. av-Block I. Grades (Glycosidintoxikation)
4. Extrasystolen, Bigeminus (Glycosidintoxikation)
5. av-Blöcke II. und III. Grades u.a. Rhythmusstörungen (Glycosidintoxikation)

Durch Elektrolytstörungen bedingte EKG-Veränderungen
Bei einer leichten *Hypokaliämie* Abflachung der T-Welle und Ausbildung einer anschließenden U-Welle, die bei einer stärker ausgeprägten Hypokaliämie deutlicher wird. Ferner bildet sich bei einer ausgeprägten Hypokaliämie eine ST-Strecken-Senkung aus.

Bei einer leichten *Hyperkaliämie* hohe und spitze T-Welle, bei einer schweren Hyperkaliämie Verbreiterung des QRS-Komplexes, T-Welle breit und hoch.

Hypocalcämie:
Verlängerung der QT-Strecke.

Hypercalcämie:
Verkürzung der QT-Strecke.

5.1.2.8 Herzkatheteruntersuchungen
F. X. Kleber

5.1.2.8.1 Vorbemerkungen

Historischer Überblick. Wie erst jüngste Forschungsergebnisse zeigten, wurde die erste Linksherzkatheterisierung bereits 1831 durch den Chirurgen Johann Friedrich Dieffenbach an der Berliner Charité bei einem Cholerapatienten durchgeführt. Dieffenbach wies als erster die fehlende intravasale Nozirezeption nach. In den folgenden Jahrzehnten wurde in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen die kardiovaskuläre Physiologie näher beschrieben und die wichtigsten Techniken zu ihrer Messung wie Druckmanometrie und Methode der Herzzeitvolumenbestimmung nach Fick entwickelt.

In Eberswalde führte Werner Forßmann knapp 100 Jahre später im Selbstversuch einen Ureterkatheter via Armvene in den rechten Vorhof und dokumentierte die Katheterlage erstmals röntgenologisch.

Louis Dexter publizierte 1947 seine Studien über kongenitale Herzerkrankungen, wobei er Katheterpositionen bis in die Pulmonalarterie wagte. Die klinische Einführung der Linksherzkatheterisierung erfolgte erstmals 1950, die transseptale Katheterisierung 1959. Im selben Jahr entwickelte Mason Sones die selektive Koronarangiographie. Erste Versuche einer therapeutischen Anwendung des Herzkatheters gehen auf das Jahr 1953 zurück. Rubio-Alvarez be-

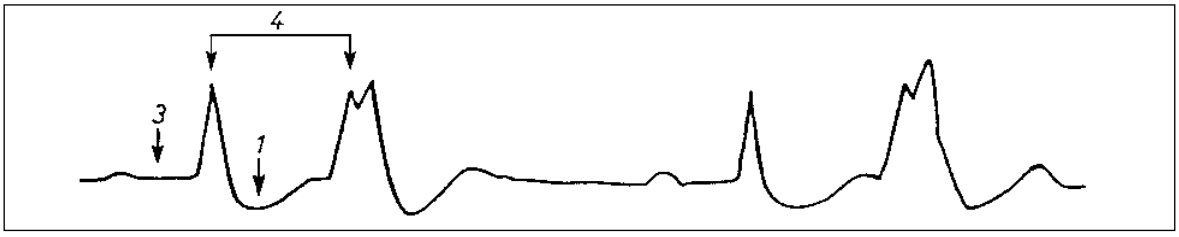


Abb. 5.13 Glycosidbedingte Veränderungen des EKG

richtete über Kathetermethoden zur Valvulotomie der kongenitalen Pulmonalstenose.

Den eigentlichen Beginn der Subdisziplin Interventionskardiologie markieren die nahezu zeitgleich durchgeführte erste perkutane atriale Septostomie durch Rashkind (1966) und der erste perkutane Verschluß des Ductus arteriosus persistens an der Berliner Charité durch Porstmann (1967).

Inzwischen hatte sich, vorwiegend durch die Arbeiten von Judkins, seit 1967 der transfemorale Zugangsweg, basierend auf der von Seldinger entwickelten Technik, etabliert. 1977 folgte der erste therapeutische Kathetereingriff an den Koronararterien in Form einer Koronararteriendilatation durch Andreas Grüntzig in Zürich. Heute nehmen therapeutische Methoden, die durch Herzkatheter realisiert werden, wie Klappensprengungen, Vorhofseptumdefektverschlüsse, Verschlüsse des Ductus arteriosus Botalli, Dilatationen bei Koronararterienstenosen und vieles andere mehr einen breiten Raum in der Arbeit des Herzkatheterlabors ein.

Gefäßzugang und Katheter. Der Zugang zum arteriellen und venösen Gefäßsystem erfolgt heute in erster Linie über Punktion der Leistengefäße. Über die Punktionsnadel wird ein weicher Führungsdraht in das jeweilige Gefäß plaziert, anschließend wird die Nadel gegen eine vorn konisch zugeschliffene Hülse mit hämostatischem Ventil (Schleuse) über den Draht gewechselt (Seldinger-Technik). Durch die Schleuse werden dann die Katheter zur Ventrikulographie und Koronarangiographie eingeführt. Es handelt sich um speziell vorgeformte Katheter, die in der Regel, wenn sie erst über den Draht in der Aorta ascendens plaziert sind, leicht ihren Weg ohne stärkere Manöver in das jeweilige Koronargefäß bzw. über die Aortenklappe in den linken Ventrikel finden. Über die Vene wird meist ein Swan-Ganz-Ballonkatheter eingeführt. Dieser hat am Katheterende einen kleinen, mit Luft aufblasbaren Ballon und schwimmt damit mit dem Blutstrom durch die Trikuspidalklappe und durch den rechten Ventrikel in die Pulmonalgefäße. Die Routineuntersuchung schließt neben der Linksherzdarstellung die Druckmessung rechts in den meisten Fällen ein.
Ein anderer Zugang ist der über den rechten Arm. In der Ellenbeuge wird über einen etwa 1,5 cm breiten Schnitt die Arteria brachialis freigelegt. Dort wird über eine Arteriotomie der Linksherzkatheter eingeführt. Parallel dazu wird über die Vene, wie oben beschrieben, ein Swan-Ganz-Katheter vorgeschoben. Bei der von Sones erstmals beschriebenen Methode, wird in der Regel derselbe Katheter für rechte und linke Koronararterie verwendet, welcher auf der Aortenklappe so gedreht wird, daß er die richtige Position im Sinus Valsalvae bzw. in dem Abgang der jeweiligen Koronararterie einnimmt.
Ein in nicht allen Katheterlabors verwendeter Zugangsweg zum linken Herz ist der transseptale. Hierbei wird über eine speziell vorgebogene Kanüle eine Punktion des Vorhofseptums im Bereich der Fossa ovalis vorgenommen. Ein sogenannter Brockenbrough-Katheter wird in den linken Vorhof vorgeschoben. Dieser Zugangsweg hat zur Valvuloplastie der Mitralklappe in den letzten Jahren wieder erheblich an Bedeutung gewonnen. Bei Patienten mit Aortenklappenstenose, bei denen es schwierig oder unmöglich ist, die Aortenklappe retrograd zu passieren, ist dieser Zugangsweg auch wichtig, um den Druckgradienten an der Aortenklappe zu messen. Daneben dient dieser Zugangsweg der Entnahme von pulmonalvenösem Blut bei exakter hämodynamischer Evaluierung von komplexen Shuntvitien mit bidirektionalem Shunt. Zur Katheterlage des transseptalen Katheters siehe Abschnitt Mitralstenose, Mitralklappenvalvuloplastie.

Hämodynamische Messungen. Die hämodynamischen Messungen waren in den ersten Jahrzehnten der Herzkatheteruntersuchungen der wichtigste Anteil der erhaltenen Information. Auch heute noch stellen sie trotz der Möglichkeiten, aus Flußgeschwindigkeiten echokardiographisch vielerlei Vitien evaluieren zu können, die Referenzmethode dar.

Mit den hämodynamischen Messungen werden insbesondere Herzminutenvolumen, Druckwerte in verschiedenen Gefäßabschnitten, Widerstände, Klappenöffnungsflächen und Shunts bestimmt.

Das Herzminutenvolumen wird nach der Indikatorverdünnungstechnik bestimmt. Das Fick-Prinzip besagt, daß die gesamte oder die von einem Organ abgegebene Menge einer Substanz gleich dem Produkt aus Blutfluß und arteriovenöser Differenz dieser Substanz ist. Üblicherweise wird das Fick-Prinzip anhand von Sauerstoffaufnahme

und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz angewendet. Hierzu ist es erforderlich, die Sauerstoffaufnahme zu messen und im venösen und arteriellen Blut den Sauerstoffgehalt zu bestimmen. Der Sauerstoffgehalt des Blutes wird aus dem Hämoglobin, multipliziert mit der Sauerstofftransportkapazität von 1,36 ml/g und unter Addition des physikalisch gelösten Sauerstoffes von 0,00326 Vol-%/mmHg PO_2 berechnet. Von dieser Sauerstofftransportkapazität ausgehend wird die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bestimmt. Der prozentuale Teil des sauerstoffgesättigten Hämoglobins ergibt den Oxyhämoglobingehalt. Das Herzzeitvolumen errechnet sich nun einfach als Quotient aus O_2-Verbrauch und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz:

$$\text{HZV} = \frac{O_2\text{-Verbrauch (ml/min)} \times 100}{\text{arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (Vol-\%)}}$$

Die Entnahme des Sauerstoffverbrauchs aus Tabellen nach Alter und Körpergewicht führt zu ungenauen Herzzeitvolumenbestimmungen.
Wegen der Schwierigkeiten der Messung der Sauerstoffaufnahme wird in der Praxis häufig als Indikator Kälte benutzt. Hierbei wird über ein Seitloch des Katheters kalte Kochsalzlösung in den rechten Vorhof gespritzt und über eine Thermistorsonde am Katheterende in der Arteria pulmonalis eine Kälteverdünnungskurve gemessen und aus dieser das Herzzeitvolumen, meistens mit einem kleinen Rechner, direkt ausgegeben. Eine andere Möglichkeit besteht darin hierzu Farbstoff zu verwenden.

Druckmessung. Druckkurven in den Herzabschnitten und in den großen Gefäßen sind komplexe periodische Wellenformen, die als Superposition verschiedener Sinusfrequenzen zu verstehen sind. Die Basisfrequenz beträgt beispielsweise bei einer Herzfrequenz von 60/min ein Hertz. Darüber liegen jedoch höherfrequente harmonische Sinuswellen. Diese komplexen Wellen werden nun in der Regel über ein flüssigkeitsgefülltes Kathetersystem an eine Druckaufnahmemembran weitergegeben, die das mechanische Signal in ein elektrisches Signal umsetzt. Wichtig für die Druckmessung sind die Sensitivität der Messung, die vorwiegend durch die Rigidität der Druckaufnahmemembran eingeschränkt wird, und die Frequenzantwort des Systems, die definiert ist als die Fähigkeit, über ein großes Spektrum von Frequenzen Drucksignale in der richtigen Amplitude weiterzugeben. Die Frequenzantwort wird durch eine steifere Membran verbessert. Daher sind Sensitivität und Frequenzantwort als reziproke Größen zu verstehen. Eine dritte Komponente, die die Druckmessung beeinflußt, sind die natürliche Frequenz und die Dämpfung des Systems. Würde keine Reibung bestehen, könnte eine Membran nach Erregung durch eine harmonische Schwingung unendlich weiterschwingen. Der durch Reibung entstehende Energieverlust verursacht die Dämpfung des Systems. Durch die Dämpfung wird die Überlagerung der gemessenen Schwingung mit der Verstärkung durch die natürliche Frequenz der Membran wieder gedämpft. Eine optimale Dämpfung führt zu einer 1:1-Amplitude der Übertragung einer Schwingung, eine Unterdämpfung zu einem überamplitudigen, eine Überdämpfung zu einem unteramplitudigen Signal.
Diese fundamentalen Zusammenhänge müssen verstanden werden, wenn die invasive Druckmessung als Referenzmethode zur Druckbestimmung und zur Bestimmung von Druckgradienten eingesetzt wird.

Die Druckmessung in verschiedenen Herzabschnitten führt zu charakteristischen Pulskurvenformen, die aus der Physiologie her bekannt sind (Abb. 5.14). Die simultane Druckmessung, notfalls auch ersatzweise der Katheterrückzug, liefert Druckgradienten an stenosierten Klappen, die gleichzeitige Berechnung der aus der Ventrikulographie gewonnenen Volumina liefert Druck-Volumen-Beziehungen.

Widerstände. Aus dem Blutfluß und den Druckdifferenzen lassen sich Widerstände über bestimmten Gefäßbetten, so der periphere Widerstand oder der pulmonale vaskuläre Widerstand, bestimmen. Hierzu wird der treibende Druck über einem Gefäßbett, also die Druckdifferenz, durch den dort herrschenden Blutfluß geteilt. Beispielsweise errechnet sich der pulmonale Gefäßwiderstand folgendermaßen:

$$\text{Pulmonal-vask. Widerstand} = \frac{PA_{\text{Mitteldruck}} - LA_{\text{Mitteldruck}}}{\text{pulmonaler Blutfluß}}$$

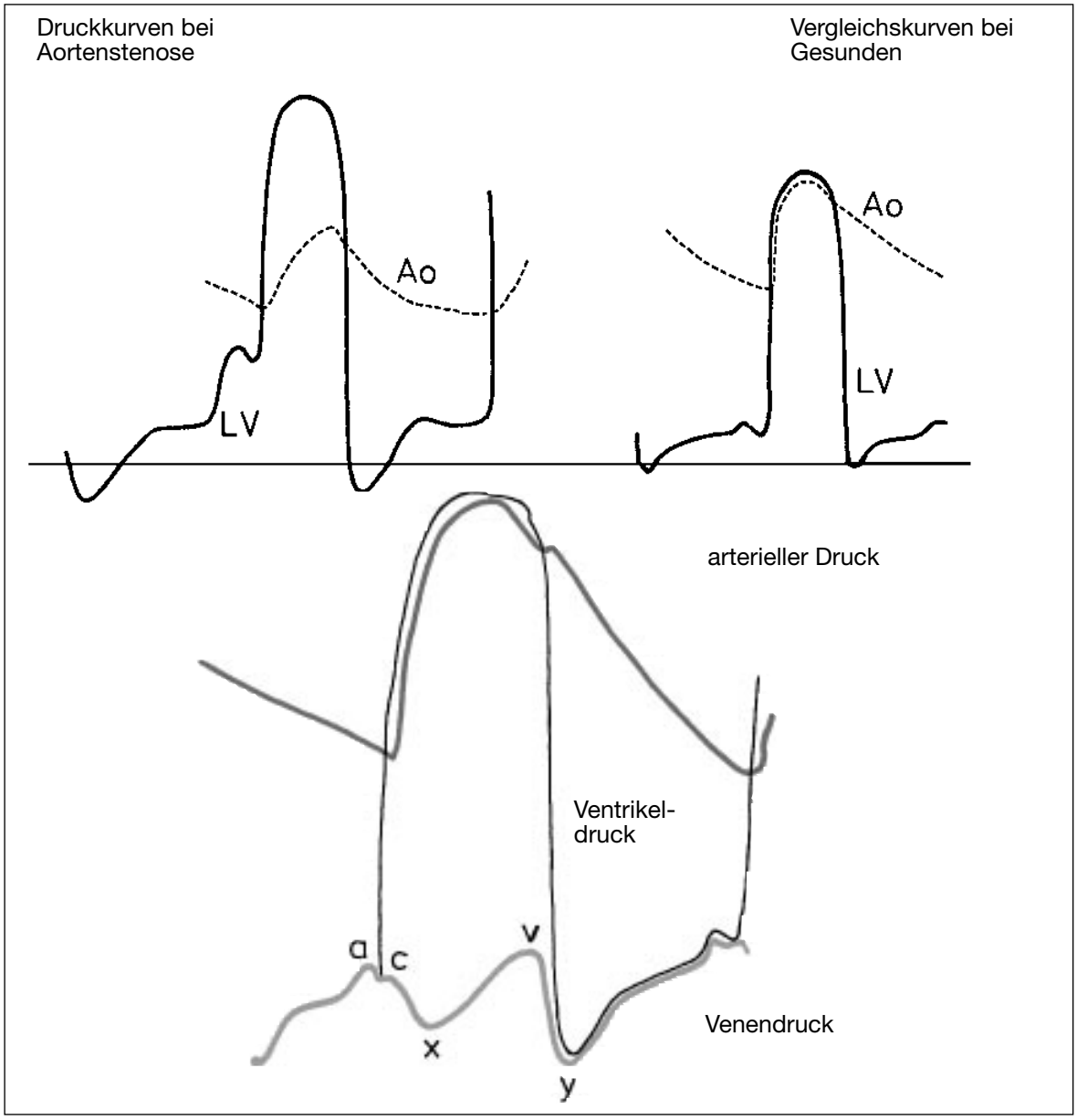


Abb. 5.14 Charakteristische Druckkurven

Der Widerstand wird entweder direkt in $\frac{\text{mmHg}}{\text{l/min}}$ oder in dyn × cm sec^{-5} umgerechnet:

$$\frac{1 \text{ mm Hg}}{\text{l/min}} \times 80 = 1 \text{ dyn} \times \text{cm} \times \text{sec}^{-5}$$

Klappenöffnungsflächen. Eine normale Herzklappe bietet dem über sie fließenden Blut wenig Widerstand. Gorlin und Gorlin entwickelten 1951 eine Formel, die die Kalkulation der Öffnungsfläche einer stenosierten Klappe bei bekanntem Druckgradienten über der Klappe und bekanntem Fluß ermöglicht. Die Formel lautet:

$$\text{Klappenöffnungsfläche} = \frac{\text{Fluß über diese Klappe}}{C \sqrt[2]{\text{Druckgradient}}}$$

C steht hierbei für einen kombinierten Koeffizienten, der einmal dafür korrigiert, daß die Klappenöffnungsfläche nicht mit der Flußströmungsfläche exakt identisch ist und zum

anderen für den Energieverlust, der bei der Umwandlung von Druckenergie in kinetische Energie bzw. Geschwindigkeit entsteht. Diese nach Gorlin berechnete Klappenöffnungsfläche gilt noch heute als das wichtigste Maß zur Einschätzung einer stenosierten Klappe, ist jedoch durch neue bildgebende Verfahren, besonders durch die Echokardiographie, wesentlich ergänzt worden.
Die Gorlin-Formel hat zwei Nachteile: zum einen ist der Druckgradient stark flußabhängig, zum anderen ist die tatsächliche Klappenöffnungsfläche stark flußabhängig. Bei niedrigen Flüssen über die Klappe kommt es zu relativ größeren Meßfehlern im Fluß- und Druckbereich, zum anderen durch die mechanisch ungenügende Öffnung der Klappe zu anatomisch nicht ganz korrekten Werten. Es ist wichtig, dies bei der Beurteilung von Herzkatheterdaten vor Augen zu haben. Für Grobabschätzungen der Klappenöffnungsfläche ist auch die simplifizierte *Alternative zur Gorlin-Formel* hilfreich, nach der man einfach *Herzzeitvolumen in l/min durch die Wurzel aus dem Druckgradienten* teilt und so die Klappenöffnungsfläche erhält.

Shuntberechnung.

Bei Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen ist die Lokalisierung und Quantifizierung von intrakardialen Kurzschlußverbindungen (Shunts) ein sehr wichtiger Part der hämodynamischen Untersuchung.

Sie beruhen im Prinzip darauf, daß über Farbstoffinjektion oder anhand der Sauerstoffwerte (der Indikator Sauerstoff wird über die Lunge zugegeben) Blutflüsse in verschiedenen Gefäßgebieten berechnet werden. Zu unterscheiden sind im wesentlichen der pulmonale Blutfluß, der systemische Blutfluß und der effektive pulmonale Blutfluß. Letzterer stellt den pulmonalen Blutfluß ohne Links-Rechts-Shunt oder den systemischen Blutfluß ohne den Rechts-Links-Shunt dar. Entsprechend dem Fick-Prinzip (s. o.) errechnet sich der jeweilige Blutfluß folgendermaßen:

$$\text{Pulmonaler Blutfluß} = \frac{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}{\text{arteriovenöse Differenz im O}_2\text{-Gehalt}}$$

$$\text{Systemischer Blutfluß} = \frac{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}{\text{pulmonalvenös-pulmonalarterielle Differenz im O}_2\text{-Gehalt}}$$

$$\text{Effekt. pulm. Blutfluß} = \frac{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}{\text{gemischtvenöse-pulmonalvenöse Differenz im O}_2\text{-Gehalt}}$$

Dementsprechend errechnet sich ein L-R-Shunt als die Differenz von pulmonalem Blutfluß (PBF) und effektivem pulmonalen Blutfluß (EPBF) und ein R-L-Shunt als die Differenz von systemischem Blutfluß (SBF) und effektivem pulmonalen Blutfluß (Abb. 5.15).

Eine weitere in ihrer Differenziertheit und vor allem in ihrer Sensitivität der oxymetrischen Shuntbestimmung überlegene Methode zur Shuntevaluierung ist die Farbstoffverdünnungsmethode (Abb. 5.16). Insbesondere bei der Rückwärtsdilution (Injektion des Farbstoffs in einen distal der Meßstelle gelegenen Kreislaufabschnitt, e.g. Injektion in den linken Ventrikel, Messung in der Pulmonalarterie) werden auch sehr kleine Shunts unter 20 % entdeckt.

Daneben lassen sich Shunts angiokardiographisch durch Kontrastmittelinjektion abbilden, ebenso durch radionuklidventrikulographische Methoden.

Angiokardiographische Techniken

Bildgebende Verfahren und Bilddokumentation
Die *Herzkatheteruntersuchung* wird unter kontinuierlicher bzw. gepulster Durchleuchtung durchgeführt. Daneben werden die Szenen in der Regel auf 35-mm-Kinofilm festgehalten. Analoge und in naher Zukunft wohl auch digitale optische Speichermedien stehen ebenfalls zur Verfügung. Daneben werden in den meisten Katheterlabors zur sofortigen Betrachtung gleichzeitig Videobänder verwendet. Moderne Katheterlabors verfügen außerdem über eine digitale Bildverarbeitung, wodurch die Bildqualität enorm verbessert wird. Hierdurch ist es möglich geworden, noch vor der Filmentwicklung unmittelbare Schlüsse auch therapeutischer Natur aus dem Fernsehbild zu ziehen. Zudem gestattet die digitale Bildaufzeichnung eine nachträgliche Verbesserung der Bildqualität und einen Bild- und Datentransfer im Rahmen des „postprocessing“.

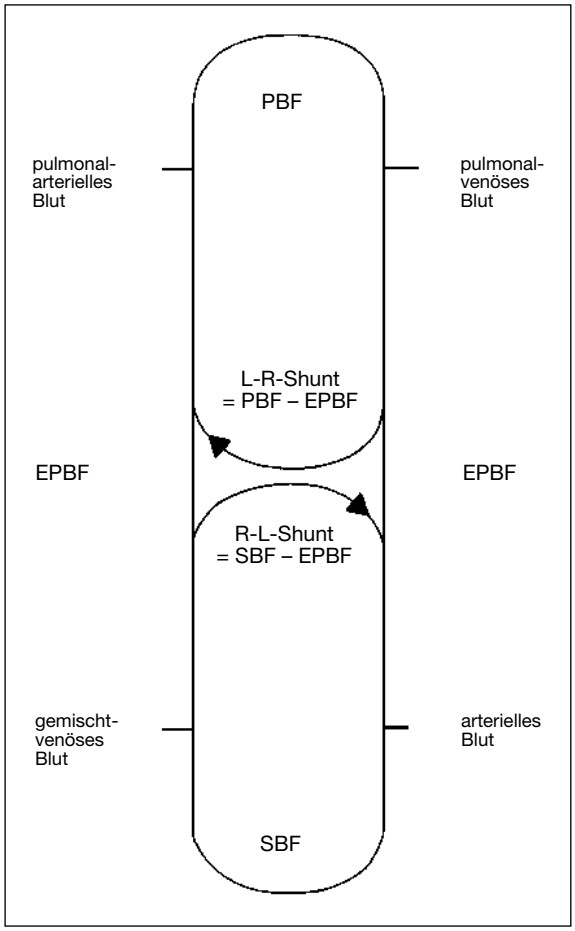


Abb. 5.15 Prinzipien der Shunt-Bestimmung (siehe Text)

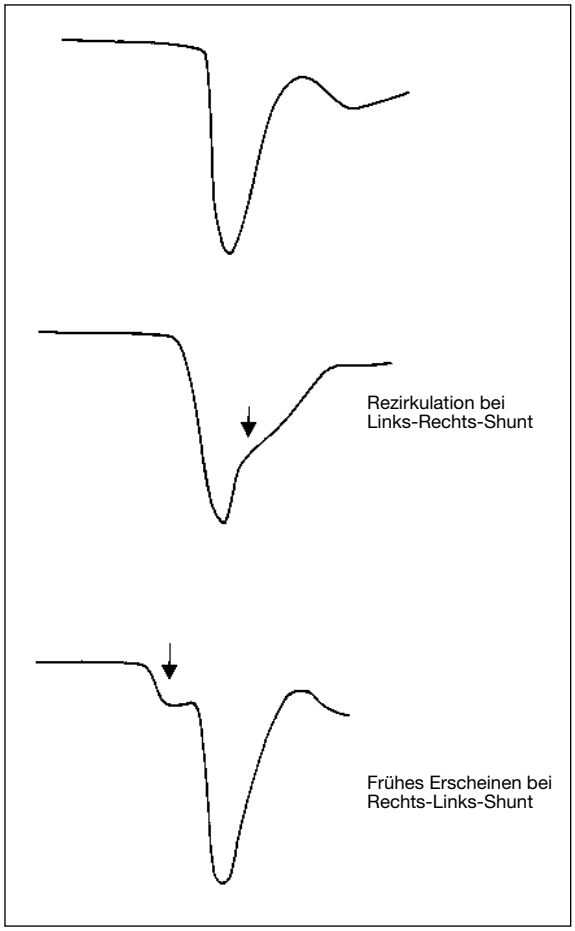
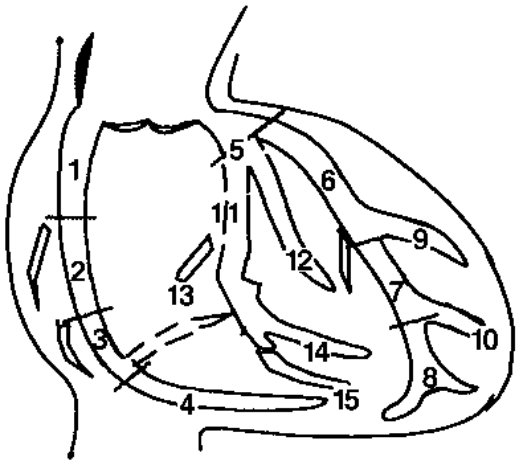


Abb. 5.16 Typische Farbstoffverdünnungskurven



Koronarsegmente nach AHA

1 = RCA proximal (bis Rvd)
2 = RCA Mitte (bis R.marg.)
3 = RCA distal
4 = R.interventr.post. oder Rpl
5 = LCA-Stamm
6 = LAD zentral (= RIVA) bis S1
7 = LAD Mitte (= RIVA) bis D2
8 = LAD distal (= RIVA)
9 = 1. Diagonalast
10 = 2. Diagonalast
11 = R. circumflexus (RCX)
12 = R. marginalis
13 = R. atrialis sin.
14 = R. posterolat. sin.
15 = R. interventr.post des RCX

Abb. 5.17 Schemazeichnung der Koronararterien mit der Segmenteinteilung der American Heart Association

Koronarangiographie

Bei der Koronarangiographie werden die rechte und linke Herzkranzarterie unter Durchleuchtung bzw. Filmkontrolle in zahlreichen Ebenen abgebildet (Abb. 5.17).

Die genaue Darstellung der Koronaranatomie ist erst durch die multiplen Angulationsmöglichkeiten moderner Herzkatheteranlagen möglich geworden. Koronarstenosen sind häufig nicht konzentrisch, so daß sie nur von bestimmten Seiten her als Kontrastmittelaussparung erkennbar sind.

Ventrikulographie
Durch Injektion von Kontrastmittel mit einer Injektionspumpe (etwa 40 ml mit einem Fluß von 10–12 ml/s) lassen sich rechte und linke Herzkammer darstellen(Abb. 5.18 a–d). Aus den systolischen und diastolischen Bildern kann man enddiastolische und endsystolische Volumina und die Auswurffraktion errechnen:

$$\text{Auswurffraktion} = \frac{\text{enddiastol. Volumen}}{\text{enddiastol. Volumen} - \text{endsystol. Volumen}}$$

Die Auswurffraktion ist zum wichtigsten Maß der linksventrikulären Funktion geworden. Sie ist jedoch lastabhängig und die Vor- und Nachlastverhältnisse haben bei ihrer Beurteilung Berücksichtigung zu finden.

Gefäßdarstellungen
Durch Injektion von Kontrastmittel in die großen Gefäße (Arteria pulmonalis, Aorta) lassen sich weitere zentrale Abschnitte des Herz-Kreislauf-Systems radiologisch abbilden.

Die Pulmonalisangiographie ist insbesondere bedeutsam für die Diagnose von Lungenembolien, für die Diagnose fehlmündender Lungenvenen und zum angiokardiographischen Nachweis von Vorhofseptumdefekten.

Die Aortographie spielt eine große Rolle bei Erkrankungen der Aorta ascendens, bei Aortenklappeninsuffizienzen und bei Aneurysmen.

Strahlenschutz
Moderne bildgebende Verfahren arbeiten mit sehr niedrigen Strahlendosen, insbesondere bei Einsatz digitaler Bildverarbeitungstechniken. Da jedoch die Eingriffszeiten außerordentlich lang sind, insbesondere bei den interventionellen Maßnahmen, ist zusätzlich Strahlenschutz durch Abschirmung zu betreiben.

Funktionsanalyse

Im Herzkatheterlabor werden, insbesondere zur Evaluierung der Rechtsherzhämodynamik und der Druckwerte im Lungenkreislauf, fahrradergometrische Untersuchungen bei liegenden Kathetern vorgenommen. Zur *Funktionsanalyse des linken Ventrikels* werden globale und regionale Auswurffraktionen errechnet. Anhand der Wanddicke wird die linksventrikuläre Masse kalkuliert, Masse und Volumen lassen es zu, den Wandstreß zu berechnen. Für manche Untersuchungen werden auch pharmakologische Interventionen zur Beeinflussung der Lastverhältnisse der Herzkammern durchgeführt. Für Routineuntersuchungen spielen Masse- und Volumenberechnungen für die Funktionsanalyse die wichtigste Rolle.

Weitere diagnostische Applikationen
Über geeignete Bioptome lassen sich transvenös aus dem rechten Ventrikel oder retrograd-arteriell aus dem linken Ventrikel kleine Proben zur histologischen Untersuchung gewinnen.

Die Endomyokardbiopsie hat insbesondere Bedeutung erlangt zur Abstoßungsfrüherkennung nach Herztransplantation. Sie stellt hierfür bis heute die unangefochtene Referenzmethode dar.

Elektrophysiologie
Eine weitere wichtige Applikation des Herzkatheterlabors liegt in der elektrophysiologischen *Untersuchung zur Evaluierung von Leitungsstörungen* sowie zur Auslösung und zur *Lokalisation des Ursprungortes von ventrikulären Tachyarrhythmien.* In vielen Herzkatheterlabors werden auch von Kardiologen Herzschrittmacher implantiert.

Interventionelle Techniken

Große Herzkatheterlabors haben mittlerweile einen hohen Anteil therapeutischer Applikationen von Herzkathetertechniken. Hierzu gehört insbesondere die *perkutane transluminale Koronarangioplastie* (PTCA; Abb. 5.19 a,b) mit ihren Sondermethoden wie *direktionale Atherektomie* (DCA; Abb. 5.20), *Rotationsangioplastie*

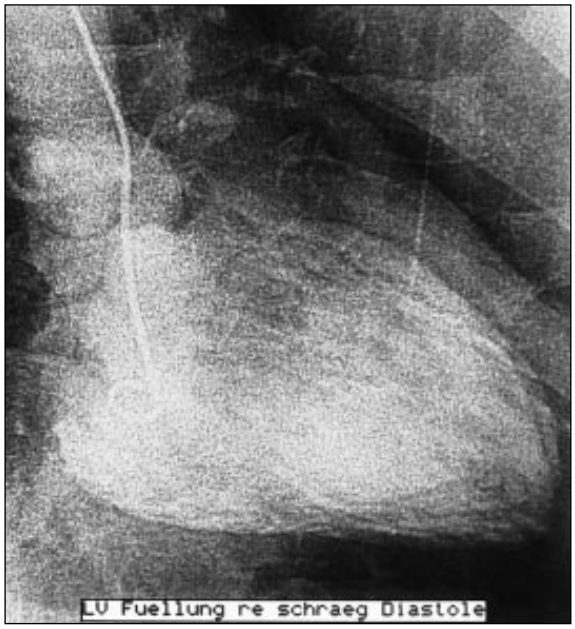


Abb. 5.18 a Linker Ventrikel in rechter Schrägposition zur Volumetrie



Abb. 5.18 b Linker Ventrikel in rechter Schrägposition zur Volumetrie

Abb. 5.18 a–d Darstellung des linken Ventrikels in rechter und linker Schrägposition zur Volumetrie



Abb. 5.18 c Linker Ventrikel in linker Schrägposition zur Volumetrie

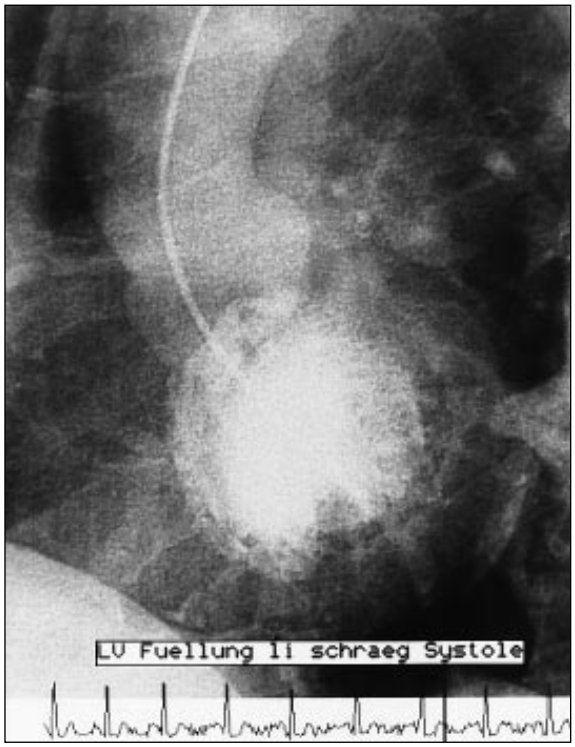


Abb. 5.18 d Linker Ventrikel in linker Schrägposition zur Volumetrie



Abb. 5.19 a, b Beispiel einer proximalen Stenose des Ramus descendes anterior, die durch PTCA geweitet wurde

(PTRA), *Laserangioplastie* und *Implantation von metallischen Gefäßstützen* (Stents).

Diese Verfahren, insbesondere die Ballonangioplastie, spielen in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit eine zunehmende Rolle und drängen die operative Bypass-Chirurgie mehr und mehr zurück.

Daneben werden Herzklappenstenosen durch Ballonkatheter gesprengt (Mitralklappen-Ballonvalvuloplastie, Pulmonalklappen-Ballonvalvuloplastie). Es ist auch möglich, den Ductus arteriosus Botalli apertus perkutan zu verschließen, und zunehmend wird auch daran gearbeitet, Vorhofseptumdefekte perkutan verschließen zu können.

Risiken der Herzkatheterdiagnostik

Die Herzkatheteruntersuchung wird in ihrer diagnostischen Applikation mit einem außerordentlich niedrigen Risiko von etwa 0,1 % durchgeführt.

Dieses Risiko schließt notfallmäßige Eingriffe und Eingriffe bei schwerstkranken Patienten ein. Das Risiko der Myokardbiopsien liegt darunter. Das Risiko von interventionellen Eingriffen liegt naturgemäß erheblich höher.

Risiken sind insbesondere Gefäßkomplikationen und Kontrastmittelallergien sowie bei



Abb. 5.20 Spitze des Atherektomiekatheters nach Simpson: das Atherom fällt in eine Schneidekammer und wird dort von einem rotierenden Messer abgeschnitten. Das entfernte Material wird in der Katheterspitze gesammelt.

bestimmten Applikationen auch Gefäß- und Herzwandperforationen, die jedoch sehr selten auftreten.

Bei weitaus der größten Mehrzahl der Herzkatheteruntersuchungen ist der Informationsgewinn durch die Untersuchung weit höher einzuschätzen als das geringe Risiko. Durch weitgehende Spezialisierung ist es möglich geworden, auch außerordentlich komplexe diagnostische und therapeutische Eingriffe bei schwerstkranken Patienten durchzuführen.

5.1.2.9 Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Röntgen-Untersuchung, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) K.-H. Sandring

Die Röntgen-Untersuchung des Thorax ist zur Ergänzung und Vervollständigung des klinischen Befundes häufig unentbehrlich und besonders in Fällen mit unklarer oder mehrdeutiger klinischer Symptomatik vielfach richtungsweisend.

Ihre Ergebnisse sollten immer im Zusammenhang mit dem klinischen Befund bewertet werden (Abb. 5.21 und 5.22).

Die Röntgen-Thoraxübersichtsaufnahme erfolgt im posterior-anterioren (p. a.-) Strahlengang im Stehen oder Sitzen. Sie erlaubt die Beurteilung beider Lungen, der Größe und Form des Herzens, der Organe des Mediastinums, des Zwerchfells, der knöchernen Anteile und des Weichteilmantels des Thorax. Die Untersuchung im Liegen („Bettlunge“) ist auch möglich. Bei der Beurteilung der Form und Größe des Herzens muß dies jedoch beachtet werden.

Zur besseren Darstellung von Befunden, die auf der p. a.-Thoraxübersichtsaufnahme nicht ausreichend abgebildet werden, ist häufig eine seitliche Thoraxaufnahme mit filmnaher Lage der interessierenden Befunde (sinistro-dextraler oder dextro-sinistraler Strahlengang) erforderlich.

Für die Beurteilung der Größe von linkem Vorhof und Ventrikel in der seitlichen Thoraxaufnahme erfolgt eine Markierung des Ösophagus mit Kontrastmittel.

Im p. a.-Thoraxübersichtsbild sind normalerweise rechts die Vena cava superior und der rechte Vorhof, links die Aorta, die Arteria pulmonalis, das linke Herzohr und der linke Ventrikel von kranial nach kaudal randbildend. Bei Vergrößerung des linken Vorhofes kann eine Doppelkontur am rechten Herzrand erkennbar werden. Bei ausgeprägter Elongation der Aorta und Aortenaneurysma kann die Aorta ascendens rechts randbildend werden. Im linken Seitenbild erlaubt die Länge der retrosternalen Kontaktstrecke eine Aussage zur Größe des rechten Ventrikels. Bei Vergrößerung des linken Vorhofs ist eine Pelottierung oder Verlagerung von Trachea und Ösophagus nach dorsal festzustellen. Mit zunehmender Vergrößerung des linken Ventrikels kommt es zur Einengung des Retrokardialraumes (Holzknecht-Raum) bis zu seiner vollständigen Ausfüllung durch das Herz.

Die Computertomographie (CT) zeichnet sich durch ein hohes räumliches und Dichteauflösungsvermögen aus. Moderne CT-Geräte besitzen Scanzeiten von wenigen Sekunden. Durch spezielle Untersuchungstechniken (EKG-Triggerung, sequentielles CT, Spiral-CT) kann das zeitliche Auflösungsvermögen weiter gesteigert werden. Spezielle Geräte für Herzuntersuchungen erlauben Multi-Slice-Aufnahmen im Millisekundenbereich.

Die Computertomographie liefert ein Querschnittsbild vom Untersuchungsobjekt. Bei der Untersuchung des Herzens erhält man eine Darstellung annähernd in der kurzen Achse des linken Ventrikels.

Durch spezielle Bildrekonstruktionsverfahren ist auch eine Darstellung in beliebigen anderen Schnittebenen möglich. Diese Bildrekonstruktionsverfahren sind jedoch zeitaufwendig und mit einem Verlust an Bildqualität verbunden.

Die Größe und Topographie der Herzhöhlen sowie der herznahen Gefäßabschnitte lassen sich bereits bei der Nativuntersuchung gut beurteilen.

Wegen des geringen Dichteunterschiedes zwischen Blut und Myokard ist für die Darstellung intrakardialer Strukturen die intravenöse Injektion von Kontrastmittel erforderlich (Abb. 5.23 bis 5.27).

Die Röntgencomputertomographie eignet sich in erster Linie für die Beurteilung morphologischer Parameter des Herzens. Dabei ist sie anderen bildgebenden Verfahren zum Teil weit über-

legen. Die Bestimmung funktioneller Parameter ist möglich. Hier ist jedoch der Echokardiographie, nuklearkardiologischen Verfahren und der Magnetresonanztomographie der Vorzug zu geben.

Zu den wichtigsten Indikationen der Computertomographie des Herzens gehören der Nachweis intrakavitärer Raumforderungen (Thromben, Tumoren), die Beurteilung des Septums interventriculare und der freien Wand des linken Ventrikels (Hypertrophie, Aneurysma nach Myokardinfarkt) sowie Erkrankungen des Perikards (Perikarderguß, Verkalkungen des Perikards, Perikardzyste).

Die Beurteilung der regionalen Myokarddurchblutung mittels Computertomographie erscheint möglich. Sehr zuverlässig gelingt die Beurteilung der Durchgängigkeit aortokoronarer Bypässe.

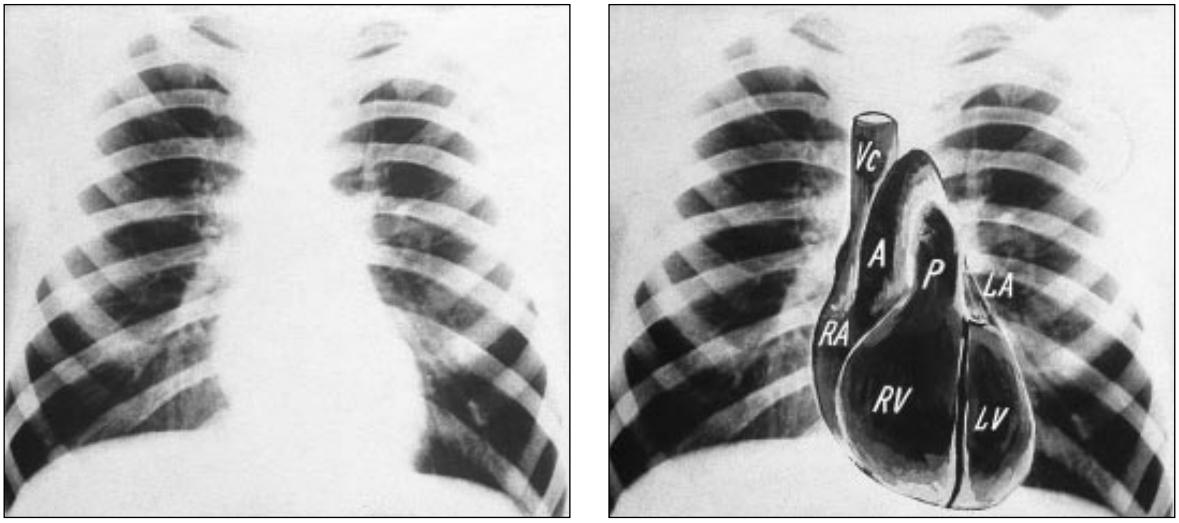


Abb. 5.21 Herzform und Topographie im p.a.-Röntgen-Thoraxübersichtsbild (nach Thurn)

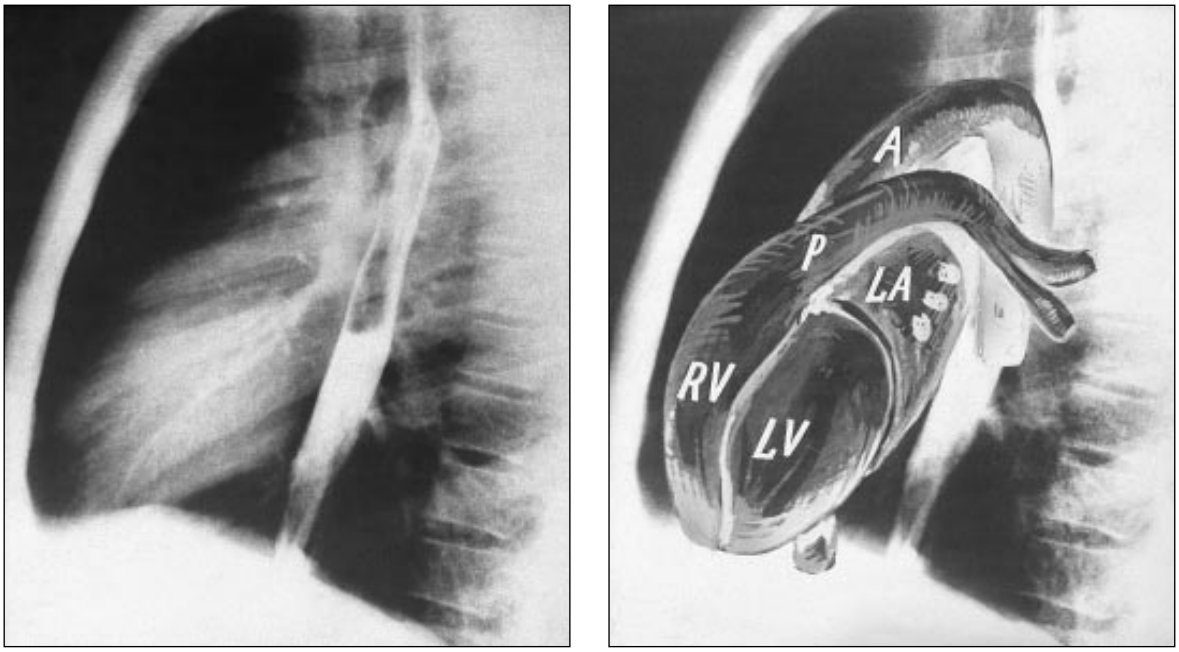


Abb. 5.22 Herzform und Topographie im linken Seitenbild

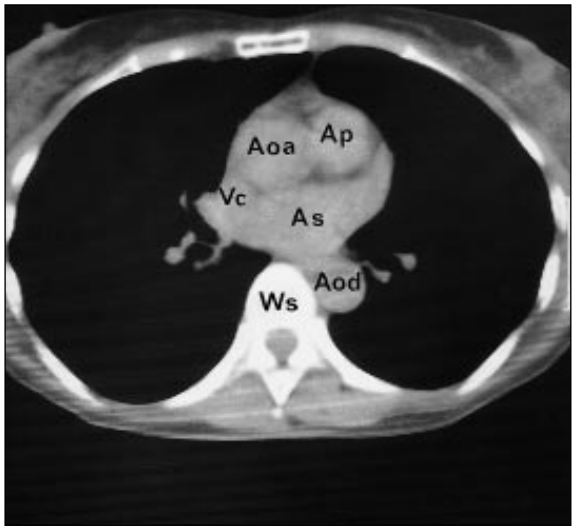


Abb. 5.23 CT; Schnittbild in Höhe des linken Vorhofes

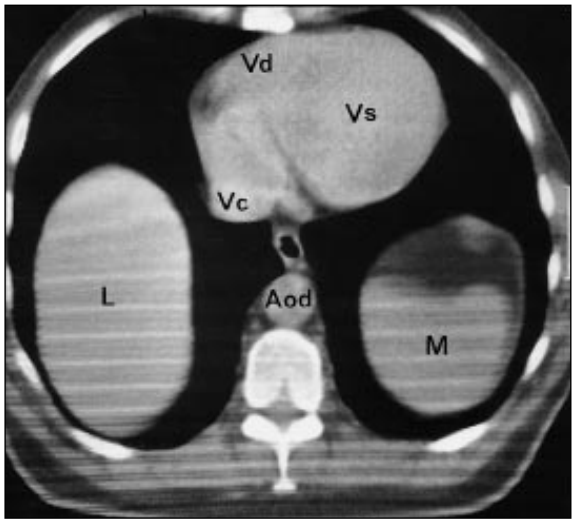


Abb. 5.24 CT; Schnittbild in Höhe des linken Ventrikels
As – linker Vorhof, Vs – linker Ventrikel, Vd – rechter Ventrikel, Aoa – Aorta ascendens, Aod – Aorta descendens, Ap – Arteria pulmonalis, Vc – Vena cava inferior, L – Leber, M – Milz, Ws – Wirbelsäule

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde 1981 in die klinische Praxis eingeführt. Das Prinzip der Magnetresonanztomographie beruht auf der Eigenschaft des Kernspins von Atomen mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl. Diese können vereinfacht als kleine Stabmagnete aufgefaßt werden. Das am häufigsten im lebenden Organismus vorkommende Element mit Kernspin ist der Wasserstoff (H_1). Die Bildgebung beruht deshalb bei den im klinischen Einsatz befindlichen Magnetresonanztomographen ausschließlich auf den magnetischen Eigen-

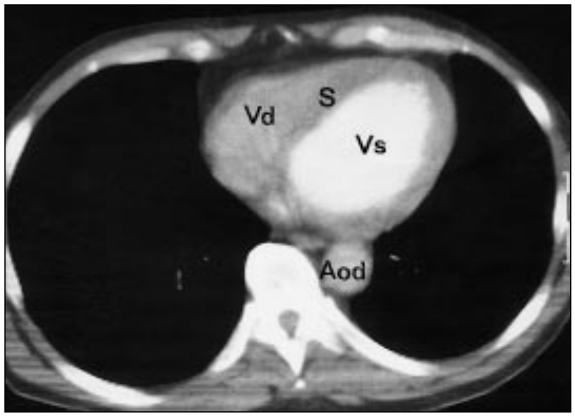


Abb. 5.25 CT; Schnittbild in Höhe des linken Ventrikels nach intravenöser Kontrastmittelinjektion

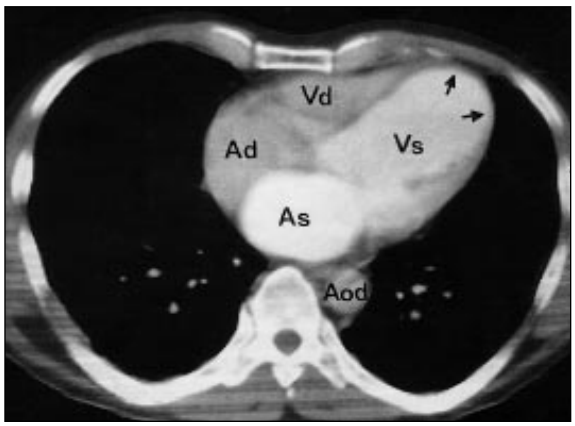


Abb. 5.26 CT; Vorderwandaneurysma nach Myokardinfarkt
As – linker Vorhof, Ad – rechter Vorhof, Vs – linker Ventrikel, Vd – rechter Ventrikel, S – Septum interventriculare, Aod – Aorta descendes, Aneurysma im Bereich des linken Ventrikels

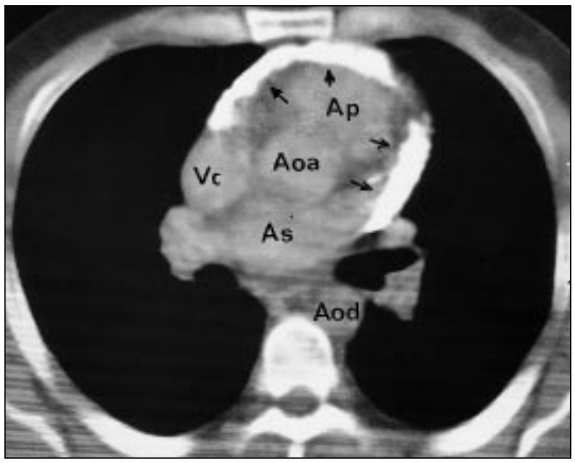


Abb. 5.27 CT; Schnittbild in Höhe des linken Vorhofes bei Pericarditis calcarea
As – linker Vorhof, Aoa – Aorta ascendens, Aod – Aorta descendes, Ap – Aorta pulmonalis, Vc – Vena cava inferior, ⇒ Kalk

schaften der Wasserstoffatome (Protonen). Im Magnetfeld eines MRT-Gerätes richten sich die Protonen annähernd parallel oder antiparallel zu den Magnetfeldlinien aus und bewegen sich um diese mit einer bestimmten Frequenz (Lamor-Frequenz). Wird senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes ein Hochfrequenzimpuls mit genau der Lamor-Frequenz eingestrahlt, werden sie je nach Stärke des Impulses um einen bestimmten Winkel α (z. B. 90°) ausgelenkt und kehren danach innerhalb einer bestimmten Zeit (Longitudinale oder T1-Relaxationszeit) in ihre Ausgangslage zurück.
Unmittelbar nach Einstrahlung eines 90°-Impulses bewegen sich alle Protonen in einer zu den Magnetfeldlinien senkrechten XY-Ebene in Phase. Durch Magnetfeldinhomogenitäten kommt es jedoch bereits nach kurzer Zeit (transversale oder T2-Relaxationszeit) zur vollständigen Dephasierung, die durch einen 180°-Impuls rückgängig gemacht werden kann.
Bei der Spin-Echo-Sequenz (SE-Sequenz) wird im einfachsten Falle eine Folge von 90°- und 180°-Impulsen eingestrahlt. Der Winkel, um den die Protonen aus ihrer annähernd parallelen Lage zu den Magnetfeldlinien ausgelenkt werden, heißt Flipwinkel .

Die Zeit zwischen zwei 90°-Impulsen heißt Wiederholungs- oder Repetitionszeit TR, und die Zeit, die nach einem 90°- und daran anschließend vom 180°-Impuls bis zur vollständigen Rephasierung verstreicht, Echozeit TE. Das Signal (magnetischer Moment) zum Zeitpunkt TE wird gemessen und zur „Berechnung des Bildes“ benutzt. Die Stärke des gemessenen Signals hängt von der Zahl der Protonen (Protonendichte RHO) sowie der T1- und T2-Relaxationszeit ab. Je nach Einfluß dieser Parameter auf die Bildentstehung spricht man von protonen-, T1- und T2-betonten Bildern.Mit der heute überwiegend angewandten Spin-Echo-Sequenz können protonen-, T1- und T2-betonte Bilder durch entsprechende Wahl der Repetitionszeit TR und der Echozeit TE erstellt werden. Während T1 betonte Bilder anatomische Details sehr gut wiedergeben, enthalten T2-betonte Bilder vorrangig Informationen zur Gewebecharakterisierung.

In den letzten Jahren wurden sogenannte Schnellbildverfahren (Fast Techniken) entwickelt. Allen diesen Verfahren gemeinsam ist ein Flipwinkel $\alpha < 90°$. Das zeitliche Auflösungsvermögen der MRT kann dadurch erhöht werden. Die Erstellung T1- und T2-betonter Bilder erfolgt durch unterschiedliche Wahl der Flipwinkel.

Das Herz wird nur bei EKG-getriggerter Untersuchung artefaktfrei abgebildet.

Besonders vorteilhaft erweist sich die Möglichkeit der Darstellung des Herzens in beliebigen Schnittebenen. Der hohe Kontrast zwischen strömendem Blut und umgebendem stationären Gewebe erlaubt eine gute Abgrenzung intrakardialer Strukturen ohne Anwendung von Kontrastmittel.

Über die Darstellung des Herzens in verschiedenen Kontraktionsphasen, die Berechnung der Kammervolumina und der Ejektionsfraktion sind auch Aussagen zur Herzfunktion möglich. Darüber hinaus können pathologische Veränderungen im Myokard z. B. nach Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Herzklappen und Sehnenfäden lassen sich bisher nicht befriedigend beurteilen. Kalk gibt wenig oder kein Signal und entgeht deshalb häufig dem Nachweis (Abbildung 5.28 bis 5.30).

Mit der MR-Angiographie gelingt heute bereits die Darstellung von Gefäßen in der aus der konventionellen Angiographie und der digitalen Subtraktions-Angiographie bekannten Art ohne Anwendung von Kontrastmittel. Für die Zukunft zeichnet sich auch die Möglichkeit der Darstellung der Koronararterien ab.

5.1.2.10 Ergometrie zur Beurteilung der Leistungsbreite des Herz-Kreislauf-Systems

S. Felix

Die Beurteilung der physischen Leistungsbreite des Herz-Kreislauf-Systems eines Patienten ist nicht nur unter den Gesichtspunkten der Prävention, Diagnostik und Therapie von Interesse, sondern die Kenntnis des vorliegenden Ausmaßes der Leistungsminderung und der die Leistungsfähigkeit begrenzenden Faktoren ist auch für die Begutachtung und Rehabilitation von großer Bedeutung.

Entscheidend für ein Belastungsverfahren ist, daß die Leistung physikalisch exakt definierbar

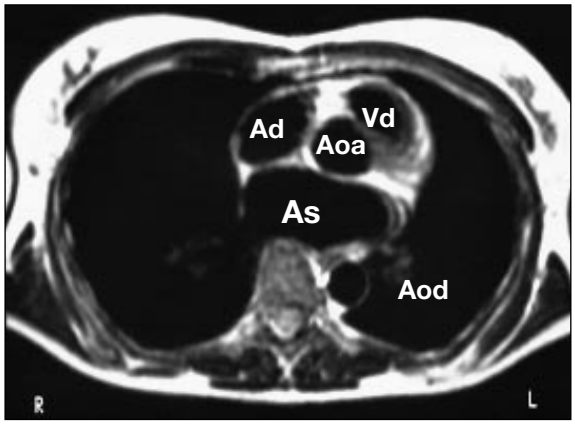


Abb. 5.28 MRT; Schnittbild in Höhe beider Vorhöfe
SE-Sequenz, EKG-getriggert

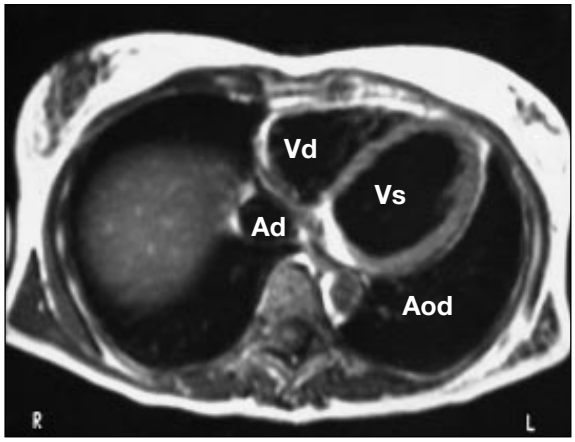


Abb. 5.29 MRT; Schnittbild in Höhe beider Ventrikel
SE-Sequenz, EKG-getriggert
As – linker Vorhof, Ad – rechter Vorhof, Vs – linker Ventrikel, Vd – rechter Ventrikel, Aoa – Aorta ascendens, S – Septum interventriculare, Aod – Aorta descendens

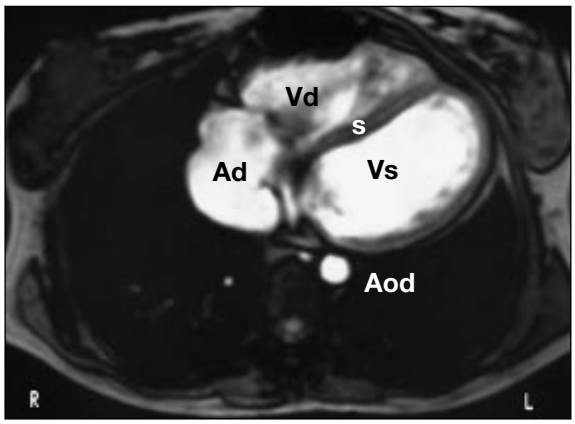


Abb. 5.30 MRT; Schnittbild in Höhe beider Ventrikel
FFe-Sequenz, EKG-getriggert
Vs – linker Ventrikel, Vd – rechter Ventrikel, S – Septum interventriculare

und reproduzierbar ist, und die zu messenden Parameter während der Belastung kontinuierlich und möglichst artefaktfrei zu registrieren sind.

Diese Forderungen erfüllt die mit dem Ergometer physikalisch in Wattsekunden gemessene Leistung. Die gebräuchlichsten Ergometertypen sind: 1. Fahrradergometrie im Sitzen, in halbliegender oder liegender Position, 2. Stufenbelastungen, 3. Laufband-Ergometrie („treadmill“) und 4. Handkurbel-Ergometrie. Die Handkurbelarbeit ist vor allem angezeigt bei Patienten mit Funktionsstörungen der unteren Extremitäten.

Für praktische Belange hat sich in Europa die *Fahrrad-Ergometrie im Sitzen* durchgesetzt.

Die Belastung im Liegen zeigt im Vergleich zur sitzenden Position bei Koronarkranken im Mittel eine um 20 Watt früher eintretende Angina pectoris und ST-Senkung sowie eine um 25 Watt niedrigere Leistungsgrenze als Zeichen der im Liegen größeren kardialen Beanspruchung.

Zur weiteren Abklärung einer koronaren Herzkrankheit hat sich ein Belastungstest mit einer stufenweise ansteigenden Belastungsintensität bewährt (Abb. 5.31). Jeweils in Abständen von 2 Minuten erfolgt eine kontinuierlich ansteigende Belastung, beginnend bei 25 Watt in 25- bzw. 50-Watt-Schritten. Für Patienten werden Untersuchungsprogramme angewendet, die eine submaximale Belastung erfordern, das heißt, bis zu 80–85 % der altersentsprechenden maximalen aeroben Kapazität. Als Kriterium dafür wird die Herzfrequenz herangezogen, da sie mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch annähernd korreliert.

Die Herzfrequenz bei einer Belastung im Sitzen wird überschlagsmäßig nach der Formel 200 minus Lebensalter in Jahren berechnet. So besteht z. B. eine Ausbelastung bei einem 50jährigen bei einer Herzfrequenz von 150/min.
Voraussetzungen für die Untersuchung unter Belastung: jeder Belastungstest hat unter ärztlicher Aufsicht zu erfolgen.

Der Patient muß vor Beginn der Belastung über den Untersuchungsablauf aufgeklärt werden. Er muß darauf hingewiesen werden, subjektive Beschwerden rechtzeitig anzugeben. Dem Bela-

stungstest muß eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung einschließlich der Registrierung eines Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen vorausgehen. Unmittelbar vor Belastung wird ein Ruhe-EKG abgeleitet. Vor und während jeder Belastungsstufe wird der Blutdruck gemessen. Die Voraussetzungen für Maßnahmen der Wiederbelebung müssen vorhanden sein.

Indikationen für ein Belastungs-EKG:

- Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit (z. B. bei Sportlern, besonderen Berufsgruppen wie Piloten, Zugführern u. a.)
- Abklärung einer möglichen koronaren Herzkrankheit bei asymptomatischen Patienten mit Risikofaktoren
- Verlaufskontrolle bei Patienten nach einem Herzinfarkt
- Ischämienachweis bei Patienten mit pektanginösen Beschwerden
- Abklärung von Herzrhythmusstörungen (z. B. belastungsinduzierte ventrikuläre Extrasystolen) Sinusbradykardie und Verdacht auf sick-Sinussyndrom
- Kreislaufregulationsstörungen (Belastungshypertonie)

Pathologische Belastungsreaktionen im EKG als Hinweis auf eine Koronarinsuffizienz:

- Horizontale oder deszendierende Senkung der ST-Strecke um mehr als 0,1 mV. Bei einer kleinen R-Amplitude ist bereits eine ST-Strecken-Senkung um mehr als 0,05 mV als pathologisch zu werten.
- Aszendierende ST-Strecken-Senkungen sind als nicht pathologisch zu werten.

Abb. 5.32 zeigt ein pathologisches Belastungs-EKG.

Abbruchkriterien einer Belastungselektrokardiographie:

- Erreichen des Grenzwertes der Herzfrequenz, die 80–85 % der altersbezogenen maximalen aeroben Leistung entspricht. Faustregel: submaximale Herzfrequenz = 200 minus Alter.

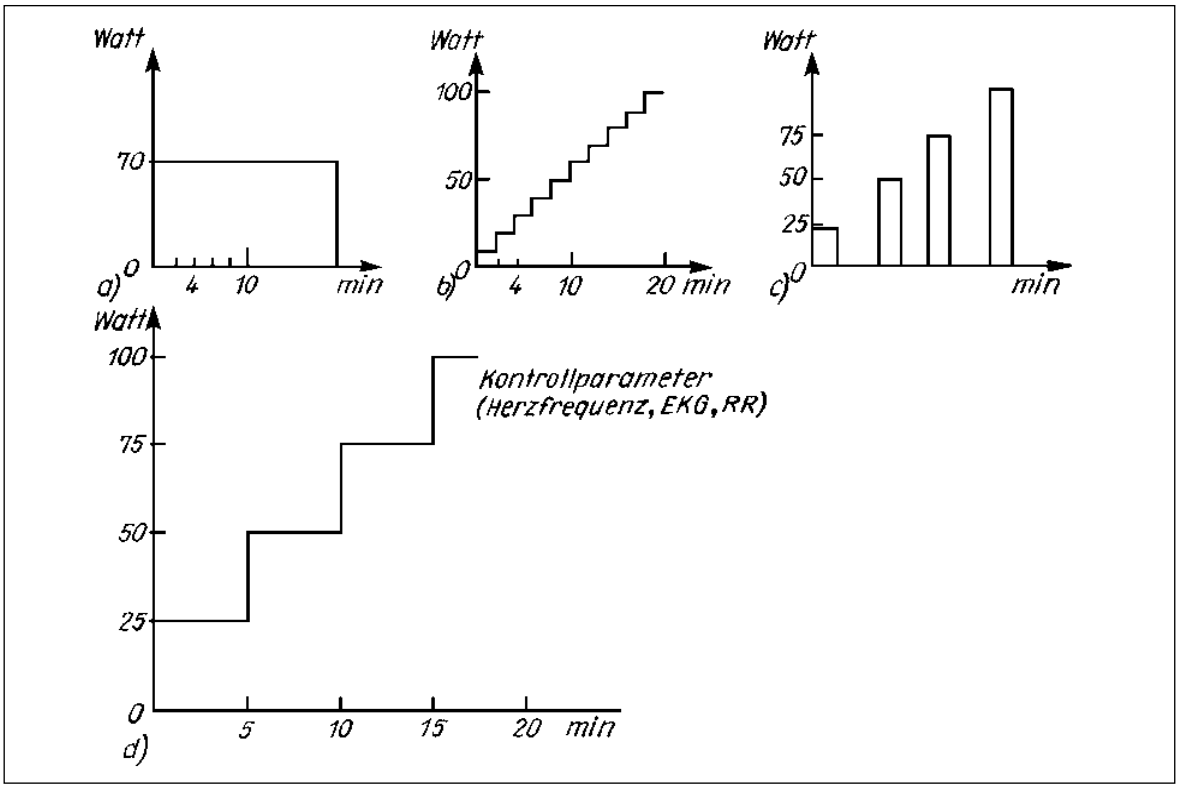


Abb. 5.31 Belastungsformen
a) auf gleichem Niveau
b) kontinuierlich in kurzen Zeitintervallen
c) diskontinuierlich mit Pausen
d) kontinuierlich mit ausreichender Stufendauer (relatives steady state auf jeder Stufe)

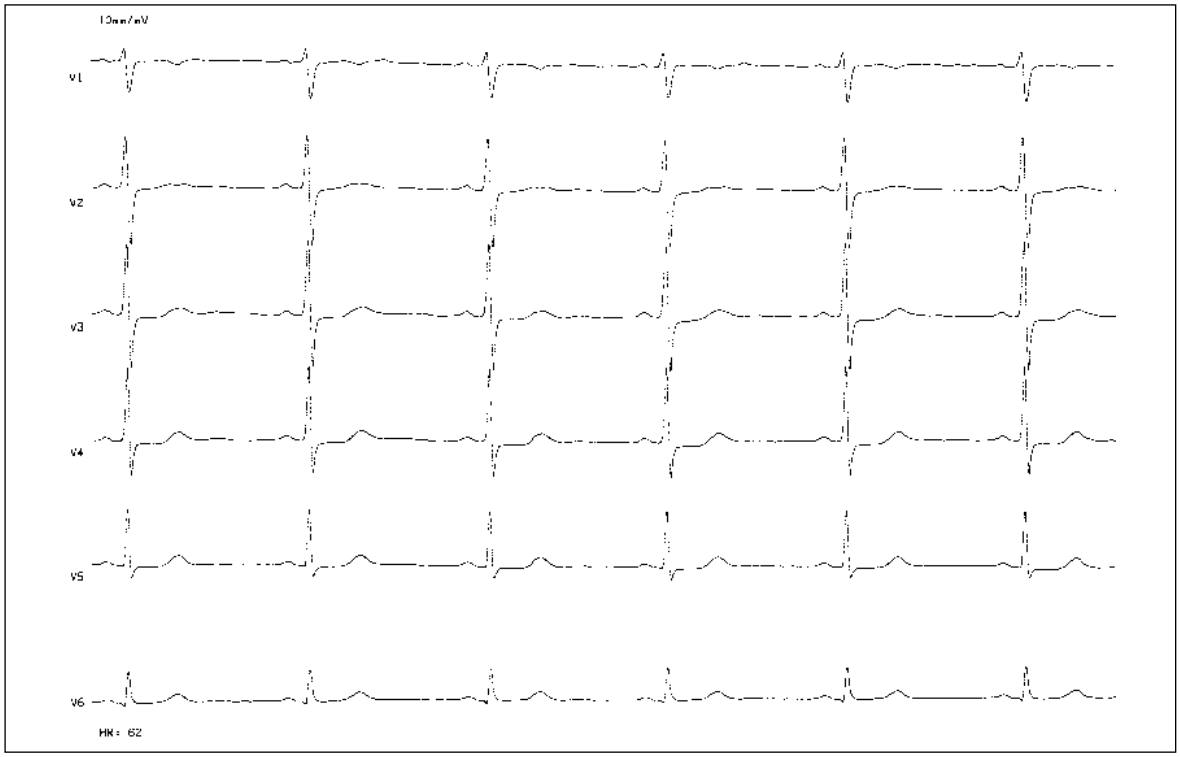


Abb. 5.32 a Das Ruhe-EKG weist in den Brustwandableitungen noch keine signifikanten Ischämiezeichen auf

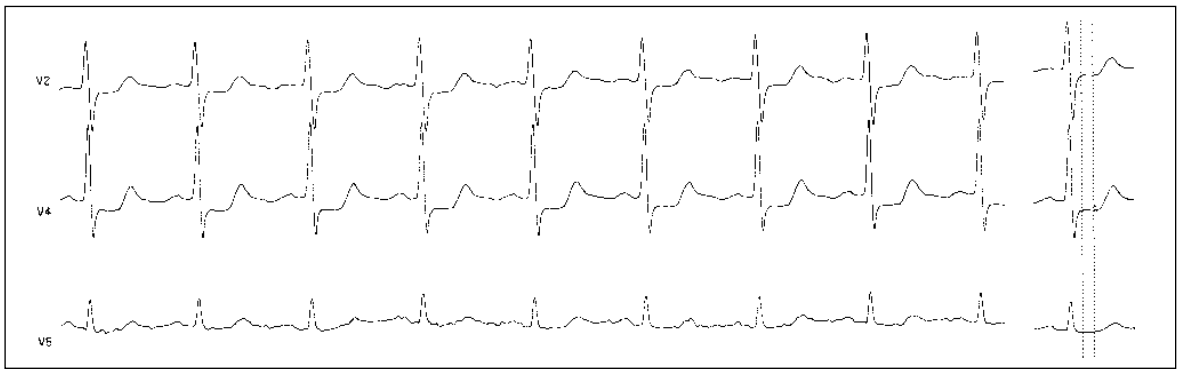


Abb. 5.32 b Unter Belastung von 75 Watt kommt es als Folge einer Myokardischämie in den Ableitungen V_2 und V_4 zu einer horizontalen Senkung der ST-Strecke um 0,2 mV (Abl. V_2) und von 0,3 mV (Abl. V_4)

- Subjektive Symptome und klinische Zeichen: pektanginöse Beschwerden mit und ohne EKG-Veränderungen, schwere Dyspnoe, körperliche Erschöpfung, Claudicatio intermittens, Schwindel oder Zeichen einer zerebrovaskulären Insuffizienz.
- Inadäquater Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung. Anstieg des systolischen Blutdrucks über einen Grenzwert von systolisch 250 mmHg und diastolisch 130 mmHg.
- Im EKG Ausbildung von horizontalen oder deszendierenden ST-Strecken-Senkungen um mehr als 0,2 mV.
- ST-Strecken-Hebungen in den Ableitungen.
- Auftreten ventrikulärer Extrasystolen.
- Supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern und Vorhofflattern.
- Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen II. und III. Grades, intraventrikuläre Leitungsstörungen.

Kontraindikationen für ein Belastungs-EKG:

- manifeste Herz-Kreislauf-Insuffizienz
- frischer Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris
- floride, entzündliche kardiale Erkrankungen (Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis)

- akute Infektionskrankheiten, Fieber
- frische, thromboembolische Prozesse
- Stoffwechselentgleisungen
- Aneurysma dissecans
- schwere Aortenklappenstenose
- bedrohliche Herzrhythmusstörungen
- unbehandelte schwere Hypertonie (systolischer Blutdruck über 220 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck über 120 mmHg).

5.1.2.11 Mechanokardiographische Untersuchungsmethoden

S. Felix

Phonokardiographie. *Bei der Herzschallregistrierung werden die Schwingungen der Herztöne und Herzgeräusche durch ein Mikrophon erfaßt und in elektrische Impulse umgewandelt.*

Der elektrische Impuls wird durch einen Verstärker auf die gewünschte Amplitude vergrößert und durch eine in den Elektrokardiographen eingebaute Vorrichtung graphisch registriert. Die Phonokardiographen sind mit Frequenzfiltern bestückt, die eine die Frequenzcharakteristik (nieder-, mittel- und hochfrequent) berücksichtigende Herzschallschreibung ermöglichen. Da es sich um eine physikalische Methode handelt, sind Töne und Geräusche durch ihre Schwingungsamplitude, -dauer und die Zuordnung zu den einzelnen Phasen der Herzrevolution charakterisiert. Als Bezugspunkt dient das simultan geschriebene Elektrokardiogramm.

Im Vergleich zu einer sorgfältig vorgenommenen Herzauskultation hat die Phonokardiographie keine entscheidenden Vorteile. Angesichts der hohen Aussagekraft der Echokardiographie hat diese Untersuchungsmethode heute an Bedeutung verloren.

Apexkardiographie. *Dieses Verfahren ermöglicht die Registrierung der durch den Herzspitzenstoß an der vorderen Thoraxwand hervorgerufenen niederfrequenten Schwingungen.* Als Pulsabnehmer fungieren Kristallmikrophone, die die niederfrequenten Bewegungen des Präcordiums aufzeichnen. Die erhaltenen Kurven entsprechen Lageveränderungen und Beschleunigungskräften. Den Verlauf eines normalen Apexkardiogrammes zeigt die Abb. 5.33. Die Apexkardiographie kann zur Identifikation einer vermehrten Druck- oder Volumenbelastung des linken Ventrikels (Mitralstenose und -insuffizienz, Aorten-

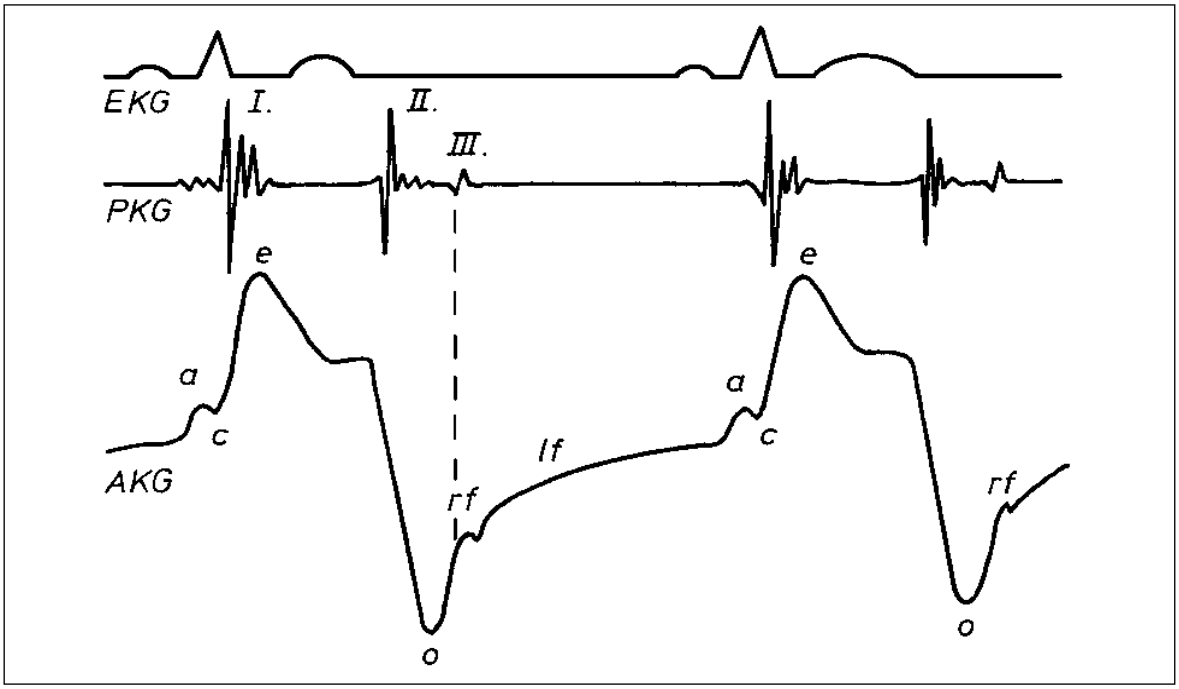


Abb. 5.33 Normales Apexkardiogramm (Acg) (nach M. E. Tavel u. Mitarb.)
a = Vorhofkontraktion
c = Beginn des Druckanstieges im linken Ventrikel
e = Beginn der Austreibungsphase des linken Ventrikels I., II., III. Herzton
o = Öffnung der Mitralklappe
rf = Welle der raschen Füllung
lf = Welle der langsamen Füllung

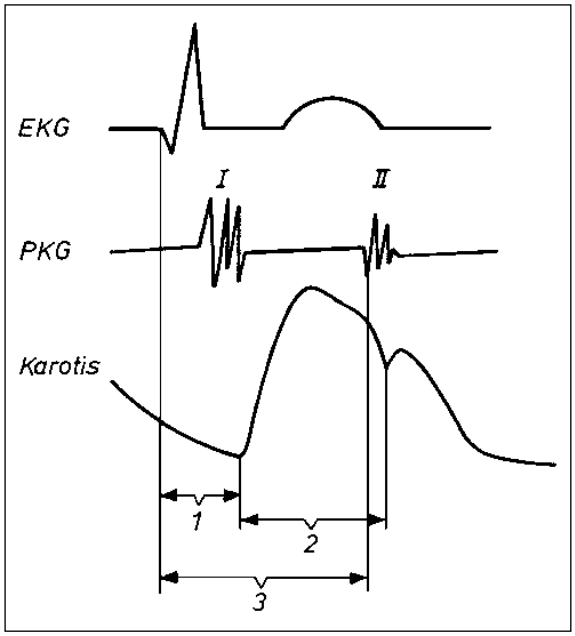


Abb. 5.34 Karotispulskurve mit systolischen Zeitintervallen
1 = Anspannungszeit ASZ (PEP) = QS_2 – ATZ
2 = Austreibungszeit ATZ (LVET)
3 = elektromechanische Systole (QS_2 – Zeit)

stenose und -insuffizienz) oder auch einer diastolischen Füllungsbehinderung (Pericarditis constrictiva) oder einer hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie herangezogen werden.

Karotispulsschreibung.

Die simultane Registrierung von Elektrokardiogramm, Phonokardiogramm und Karotispulskurve oder Apexkardiogramm wird zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Zeitmaße des Herzzyklus angewandt.

Bei der Analyse der systolischen Zeitintervalle wird vor allem der Anspannungszeit = ASZ (Syn: PEP = Pre-ejection-period), der Austreibungszeit = ATZ (Syn: LVET = Left ventricular ejection time) und dem Quotienten PEP : LVET Bedeutung beigemessen. Die Anspannungszeit ist die Differenz von elektromechanischer Systole (QS_2-Zeit) und Austreibungszeit (Normalwert nach Blumberger 50–100 ms). Sie spiegelt vor allem Veränderungen der isovolumetrischen Kontraktionsphase wider (Abb. 5.34). Die Austreibungszeit reicht von Beginn des Steilanstieges der Karotispulskurve bis zur Inzisur (Klappenschluß) der Karotispulskurve (Normalwert nach Blumberger 195–310 ms). Es besteht eine umgekehrt proportionale Beziehung zur Herzfrequenz. Der Quotient PEP : LVET (Normalwert 0,34 ± 0,08) wird durch positiv inotrope Einflüsse (z. B. Herzglycoside) verkleinert und durch negativ inotrope Vorgänge (z. B. myokardiale Schädigung) vergrößert.

Jugularvenenpulsschreibung. Die Aufzeichnung des Jugularvenenpulses über dem unteren Anteil der rechten Vena jugularis ergibt normalerweise 3 positive und 2 negative Wellen (Abb. 5.35). Das x-Tal, auch systolischer Kollaps genannt, entsteht durch die Abwärtsbewegung der AV-Ebene in der Austreibungsphase des rechten Ventrikels, das y-Tal (diastolischer Kollaps) durch die Entleerung des rechten Vorhofes. Mit Hilfe der Venenpulskurve können Vorhofarrhythmien oder ein totaler av-Block gut erkannt werden. Außerdem lassen sich Erkrankungen des rechten Herzens differenzieren: bei Trikuspidalstenose überhöhte A-Welle, bei fortgeschrittener Trikuspidalinsuffizienz positive systolische Welle (ventrikularisierte Pulskurve) (s. auch Abschn. 9.3.2.).

Angesichts der modernen kardiologischen diagnostischen Methoden sind die Apexkardiographie, die Karotispulsschreibung und die Jugularvenenpulsschreibung heute von untergeordneter Bedeutung.

5.1.2.12 Echokardiographie

S. Müller

Die Echokardiographie hat sich zu einem umfangreichen Methodenspektrum entwickelt, das von der kardiologischen Grunddiagnostik bis zu invasiven, hochspezialisierten Untersuchungsverfahren reicht, wie sich aus der folgenden *Gliederung* ergibt.

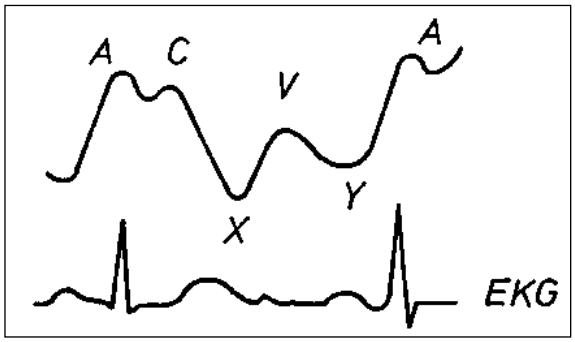


Abb. 5.35 Venenpulskurve (3 positive, 2 negative Wellen)
A = Vorhofkontraktion. C = Kontraktion des rechten Ventrikels. X = Systole des rechten Ventrikels, Einfluß von Blut in den rechten Vorhof. V = venöse Füllung des rechten Vorhofes bei geschlossener Trikuspidalklappe. Y = Entleerung des rechten Vorhofes durch Öffnung der Trikuspidalklappe

1. *Echokardiographie als Bestandteil der kardiologischen Grunddiagnostik*
   - Zweidimensionale Echokardiographie
   - M-mode-Echokardiographie

2. *Echokardiographische Untersuchungen unter gezielter Fragestellung*
   - Doppler-Echokardiographie
     - Farb-Doppler
     - Continuous-wave-Doppler
     - Pulsed-wave-Doppler
   - Kontrastmittelechokardiographie
     - Rechtsherzkontrast
     - Linksherzkontrast
     - Myokardkontrast

3. *Hochspezialisierte Echokardiographie*
   - Transösophageale Echokardiographie
     - Monoplan
     - Biplan
     - Multiplan
   - Dreidimensionale Echokardiographie
     - Parallel scanning
     - Rotational scanning
   - Interventionelle Echokardiographie
     - Intrakardialer Ultraschall
     - Intrakoronarer Ultraschall

Eine *echokardiographische Untersuchung im Rahmen der kardiologischen Grunddiagnostik* ist bei allen Patienten mit klinischen oder anamnestischen Hinweisen auf eine Herzerkrankung indiziert.

Die zweidimensionale und M-mode-Echokardiographie hat demnach Siebtestcharakter. Sie bietet gegenüber vergleichbaren bildgebenden Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie folgende *Vorteile:*

- schnelle Verfügbarkeit durch den behandelnden Kardiologen
- keine Belastung durch Röntgenstrahlen oder elektromagnetische Felder
- sehr kostengünstig
- Möglichkeit der Erweiterung bzw. Fortsetzung der Untersuchung unter spezieller Fragestellung

Unter der *M-mode-Echokardiographie* (motion mode) versteht man eine Variante der zweidimensionalen Bildgebung. Dabei wird eine Dimension durch die Zeit ersetzt. Es erfolgt so die Darstellung der zeitlichen Auflösung der Bewegung von Herzstrukturen entlang des Ultraschallstrahls. Dies ermöglicht bei mitlaufendem EKG die Zuordnung der Herzmuskelbewegung zu den jeweiligen Phasen der Herzzyklen.

Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Befunde zu erreichen und Verlaufsbeurteilungen mit hinreichender Genauigkeit durchführen zu können, ist die echokardiographische Grunduntersuchung standardisiert. Dabei wird das Herz von drei verschiedenen Punkten (parasternal, apikal und subcostal) in jeweils zwei Ebenen im Abstand von 90° angeschallt. Aus diesen 6 Anschallungen resultieren entsprechende Standardebenen (Abb. 5.36 und 5.37). In bestimmten Standardebenen werden die Dimensionen der Herzhöhlen und die Herzwandstärken gemessen (Abb. 5.38). Weiterhin erfolgt eine Beurteilung der Myokardkinetik und die Beschreibung möglicher regionaler oder globaler linksventrikulärer Kinetikstörungen. Schließlich erfolgt eine qualitative Einschätzung der Herzklappenbeweglichkeit und -morphologie. Folgende pathologische Veränderungen am Herzen sind bereits durch die zweidimensionale und M-mode-Echokardiographie zu diagnostizieren:

- Dilatationen einzelner Herzhöhlen geben pathophysiologische Hinweise auf Vitien oder Kardiomyopathien;
- Herzwanddickenbestimmung ermöglicht die Beurteilung von arterieller Hypertonie, hypertensivem Herzleiden oder Kardiomyopathien;
- Myokardkinetikstörungen deuten auf schwere Formen der koronaren Herzkrankheit hin;
- Einschränkung der Klappenbeweglichkeit und morphologische Veränderungen wie z. B. Klappenverkalkung oder Sehnenfadenabriß ermöglichen eine qualitative bzw. orientierende Einschätzung von Klappenvitien;
- Perikardveränderungen wie Perikarderguß, Hämoperikard, Perikardverschwielung und -verkalkung sind mit hoher Sensitivität erkennbar.

Normalwerte zur Standardmessung

Aortenklappenring:	< 35 mm
Rechtsventrikulärer Ausflußtrakt:	< 30 mm
Linker Vorhof:	< 40 mm
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser:	37–56 mm
Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser:	< 39 mm
Linksventrikuläre enddiastolische Hinterwanddicke:	< 12 mm
Interventrikuläres	Septum

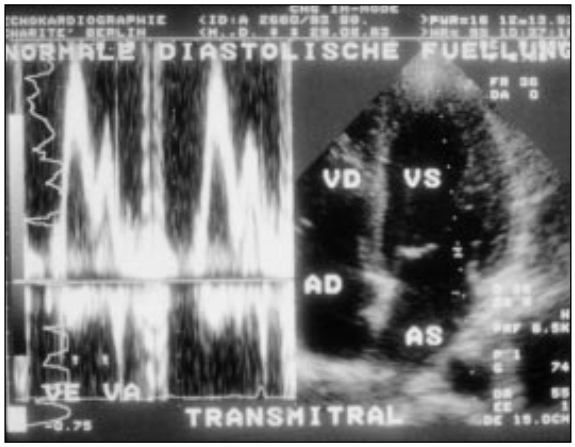


Abb. 5.36 Apikaler 4-Kammerblick; physiologisches Doppler-Flußprofil



Abb. 5.37 Dreidimensionale Echokardiographie: Blick auf die geschlossene Aortenklappe und die beiden Vorhöfe

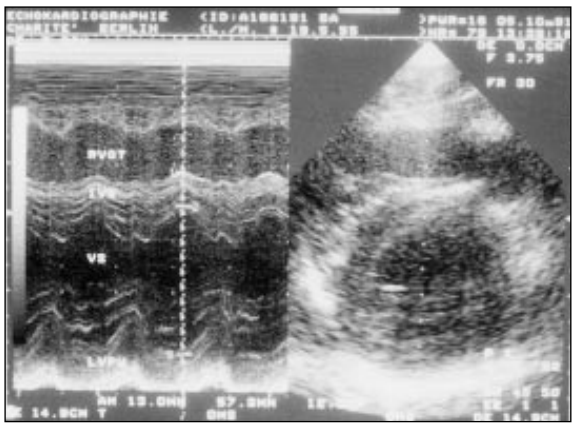


Abb. 5.38 Zweidimensionales und M-Mode-Echokardiogramm des linken Ventrikels in der parasternalen kurzen Achse

(enddiastolisch): < 12 mm
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion: > 45 %

Werden in der zweidimensionalen und M-mode-Echokardiographie pathologische Befunde erhoben, ist eine Fortsetzung der *Untersuchung unter gezielter Fragestellung* angezeigt. Dabei kommen die Doppler- und die Kontrastmittelechokardiographie zur Anwendung.

Mit Hilfe der Farb-Doppler-Echokardiographie wird unter Nutzung des Doppler-Effekts die Bewegung und die Bewegungsrichtung von korpuskulären Blutbestandteilen farbig codiert und somit als Farbsignal auf dem Bildschirm sichtbar. Die Darstellung des Blutstroms sowie dessen zeitliche Zuordnung zum EKG ermöglicht die Quantifizierung von Regurgitationsvitien an allen Herzklappen sowie in vielen Fällen die Darstellung intrakardialer Shunts wie sie auch im Rahmen eines Ventrikelseptumdefektes auftreten. Klappenstenosen sind durch die Continuous-wave-Doppler-Echokardiographie zu quantifizieren. Dabei wird entlang eines Schallstrahls die Flußgeschwindigkeit auch im Bereich sehr hoher Geschwindigkeiten in der Stenose gemessen. Unter Zuhilfenahme der vereinfachten Bernoulli-Gleichung kann der instantane sowie der mittlere Druckgradient an stenosierten Klappen oder anderen Flußhindernissen wie z. B. der Einengung des linksventrikulären Ausflußtraktes bei hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie näherungsweise ermittelt werden. Da an der Mitralklappe eine korrelative Beziehung zwischen der Druckabfallhalbwertszeit, die aus dem Continuous-wave-Doppler-Signal resultiert, und der Klappenöffnungsfläche besteht, kann diese exakt bestimmt werden. Eine Messung der Aortenklappenöffnungsfläche ist nur im Ausnahmefall transthorakal möglich. Diese erfolgt durch echokardiographische Spezialuntersuchungen wie die *multiplane transösophageale* oder die *dreidimensionale Echokardiographie.*

Kontrastmittelechokardiographische Untersuchungen dienen meist zur Darstellung interatrialer Shunts bei Vorhofseptumdefekt. Hierbei treten sehr geringe Flußgeschwindigkeiten auf, die sich der Doppler-Echokardiographie häufig entziehen. Das gebräuchlichste Kontrastmittel stellt das Echovist® dar, das eine Kontrastierung des rechten Herzens ermöglicht (Abb. 5.39). Die Kontrastmittelechokardiographie nutzt neben der Kontrastgebung im zweidimensionalen Bild

auch das kontrastmittelbedingte Doppler-Enhancement.

Einen bedeutenden Fortschritt in der Diagnostik von intrakardialen oder parakardialen Raumforderungen, spezifischen Herzklappenveränderungen bei Endokarditis und anderen pathophysiologisch bedeutsamen morphologischen Destruktionen wie beispielsweise Schäden im Bereich des Klappenhalteapparates erbrachte die Einführung der *transösophagealen Echokardiographie* (TEE).

Hierbei wird mit der multiplanen TEE die höchste Sensitivität erreicht. Die TEE ist mit allen bekannten Doppler-Verfahren kombinierbar. Für die Kontrastmittelapplikation gelten die Indikationsbereiche wie bei der transthorakalen zweidimensionalen und Doppler-Echokardiographie.

Das diagnostische Spektrum sowie die Validität der dreidimensionalen und interventionellen echokardiographischen Untersuchungsverfahren ist trotz deren zunehmenden klinischen Einsatzes weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Wegen des erheblichen technischen und personellen Aufwandes bleiben diese Methoden zunächst speziellen Fragestellungen bei individueller Indikationsstellung vorbehalten.

5.1.2.13 Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden

R. Aurisch, D. L. Munz

Die moderne nuklearmedizinische Herzdiagnostik ist durch Einführung neuer Methoden und durch die Weiterentwicklung bekannter Verfahren gekennzeichnet. Die allgemeine Verfügbarkeit der Echokardiographie, die Anwendung der primär bildgebenden Verfahren (CT, MRT), die erweiterten Indikationsstellungen für die invasive Diagnostik und nicht zuletzt auch neue Behandlungsmethoden haben zu einer neuen Stellung der nuklearkardiologischen Funktionsdiagnostik im gesamten Untersuchungsspektrum geführt.

Folgende Verfahren stehen heute im Vordergrund:

1. Myokardszintigraphie
2. Radionuklidventrikulographie
3. Szintigraphie mit Nekrose-Markern
4. Immun-Entzündungsszintigraphie



Abb. 5.39 Transösophageale Kontrastmittelechokardiographie bei Vorhofseptumdefekt

5. Szintigraphie der sympathischen myokardialen Innervation
6. Positronen-Emmissions-Tomographie (PET).

Die *Myokardszintigraphie* ist heute das am weitesten verbreitete Verfahren der nuklearmedizinischen Herzdiagnostik.

Als Radiopharmaka werden TI-201, verschiedene Tc-99m-markierte myokardaffine Substanzen und I-123-markierte freie Fettsäuren angewendet. Das Untersuchungsprotokoll und die Wahl des Radiopharmakons hängen von der jeweiligen Fragestellung ab. Die SPECT-Technik (Single Photon Emission Computed Tomography) mit der Möglichkeit der Schnittbild-Technik hat sich gegenüber der planaren Szintigraphie durchgesetzt (Abb. 5.40). EKG-getriggerte Akquisitions-Verfahren („Gated SPECT“) können neben der Beurteilung der Perfusion gleichzeitig Informationen über die Wandkinetik erbringen.

Indikationen zur Myokardszintigraphie:

a) Bestätigung bzw. Ausschluß einer (koronaren) Herzkrankheit, insbesondere bei mangelnder Aussagekraft von EKG (z. B. bei Schenkelblock) oder Echokardiographie („schlechte Schallbarkeit“)
b) Zusatzinformation bei bekannter koronarer Herzkrankheit:
   - Ausdehnung und Lokalisation der Perfusionsstörung (Narbe und/oder Ischämie), funktionelle Relevanz bekannter Koronarstenosen, Identifizierung der führenden Stenose („culprit lesion“)

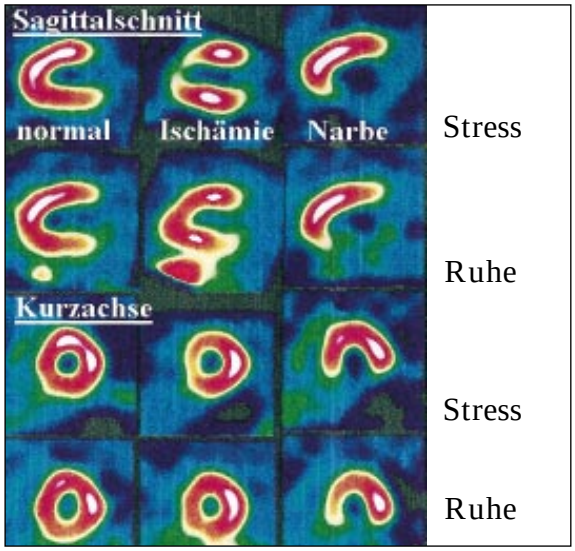


Abb. 5.40 Myokard-Szintigramme von drei Patienten, unter Belastung und in Ruhe. Aus der Vielzahl der Schnittbilder wurde jeweils ein Sagittalschnitt (1. und 2. Zeile) und ein Kurzachsenschnitt (3. und 4. Zeile) ausgewählt.
Linke Bildreihe: Normalbefund. In Ruhe und unter Belastung ist in beiden Schnittebenen das linksventrikuläre Myokard vital und homogen durchblutet dargestellt.
Mittlere Bildreihe: Normale Myokardperfusion in Ruhe, belastungsinduzierte Minderperfusion im Bereich der Herzspitze und der spitzennahen Vorderwand (Ischämie).
Rechte Bildreihe: Im Bereich der Hinterwand ist weder unter Belastung noch in Ruhe perfundiertes Myokard darstellbar. Es handelt sich um einen transmuralen Hinterwandinfarkt.

- Nachweis vitalen Myokards („hibernating myocardium“) in den für die Revaskularisierung vorgesehenen Myokardarealen
- Therapie-Einschätzung, Erfolg revaskularisierender Maßnahmen, Prognose- und Risiko-Beurteilung.

Die *Radionuklidventrikulographie (RNV)* beurteilt die Funktion des linken (und rechten) Ventrikels in Ruhe und unter Belastung und findet bei koronaren und nichtkoronaren Herzerkrankungen Anwendung.

Die Untersuchung beschränkt sich nicht auf die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, sondern erbringt eine Reihe weiterer Informationen: Herzminutenvolumen und Kreislaufzeit, Quantifizierung intrakardialer Links-Rechts-Shunts, regionale Wandkinetik (bei planarer Technik nur in einer Sicht, bei Gated-SPECT-Technik in beliebigen Schnittebenen), Aussagen zur Kontraktilität (Amplituden-Szintigramm) und über den zeitlichen Kontraktionsablauf (Phasen-Szintigramm), mit befriedigender Genauigkeit auch Bestimmung der Ventrikelvolumina (Abb. 5.41). Automatische Auswertungsprogramme ermöglichen eine exakte Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse, was diese Methode besonders für Verlaufsuntersuchungen wertvoll macht.

Indikationen zur Radionuklidventrikulographie:

- Ausschluß oder Bestätigung einer in Ruhe und/oder unter Belastung funktionell wirksamen Herzerkrankung
- Einschätzung des Schweregrades der Herzerkrankung auf der Basis der Funktionsstörung
- Aussagen zur Prognose und Beurteilung der Belastbarkeit (Ischämie-Risiko)
- Beurteilung therapeutischer Maßnahmen (konservative Therapie, Rehabilitationsmaßnahmen, invasive Interventionen, Wirkung kardiotoxischer Medikamente …)

Die *Szintigraphie mit Nekrose-Markern* basiert auf der Anreicherung des Radiopharmakons (heute bevorzugt Indium-111-markierte monoklonale Antikörper gegen Myosin) in irreversibel geschädigten Myokardzellen. Damit können Infarkte bis zu einem Zeitraum von mehreren Wochen nach dem akuten Ereignis nachgewiesen werden. Die Untersuchungsergebnisse sind jedoch frühestens 24 Stunden nach der Applikation verfügbar. Aus diesem Grunde spielt diese Methode in der Akutdiagnostik des Herzinfarktes kaum eine Rolle und wird nur vereinzelt angewendet (z. B. Abklärung bei unklarem klinischen Bild).

Indikationen:

- Ausschluß einer Myokarditis (hoher negativ prädikativer Wert!) (Abb. 5.42). Ein positives Ergebnis (Abb. 5.43) erfordert wegen der geringen Spezifität im allgemeinen für die definitive Diagnosestellung eine Myokardbiopsie.
- Zustand nach Herztransplantation: Verdacht auf Rejektion
- Nachweis einer Myokardzellschädigung bei Therapie mit kardiotoxischen Medikamenten (insbesondere Zytostatika).

Die *Immun-Entzündungsszintigraphie* bei Endocarditis lenta, wofür mit Tc-99m-markierten Antigranulozyten-Antikörpern die besten Erfahrungen vorliegen, erreicht bei methodischer Op-

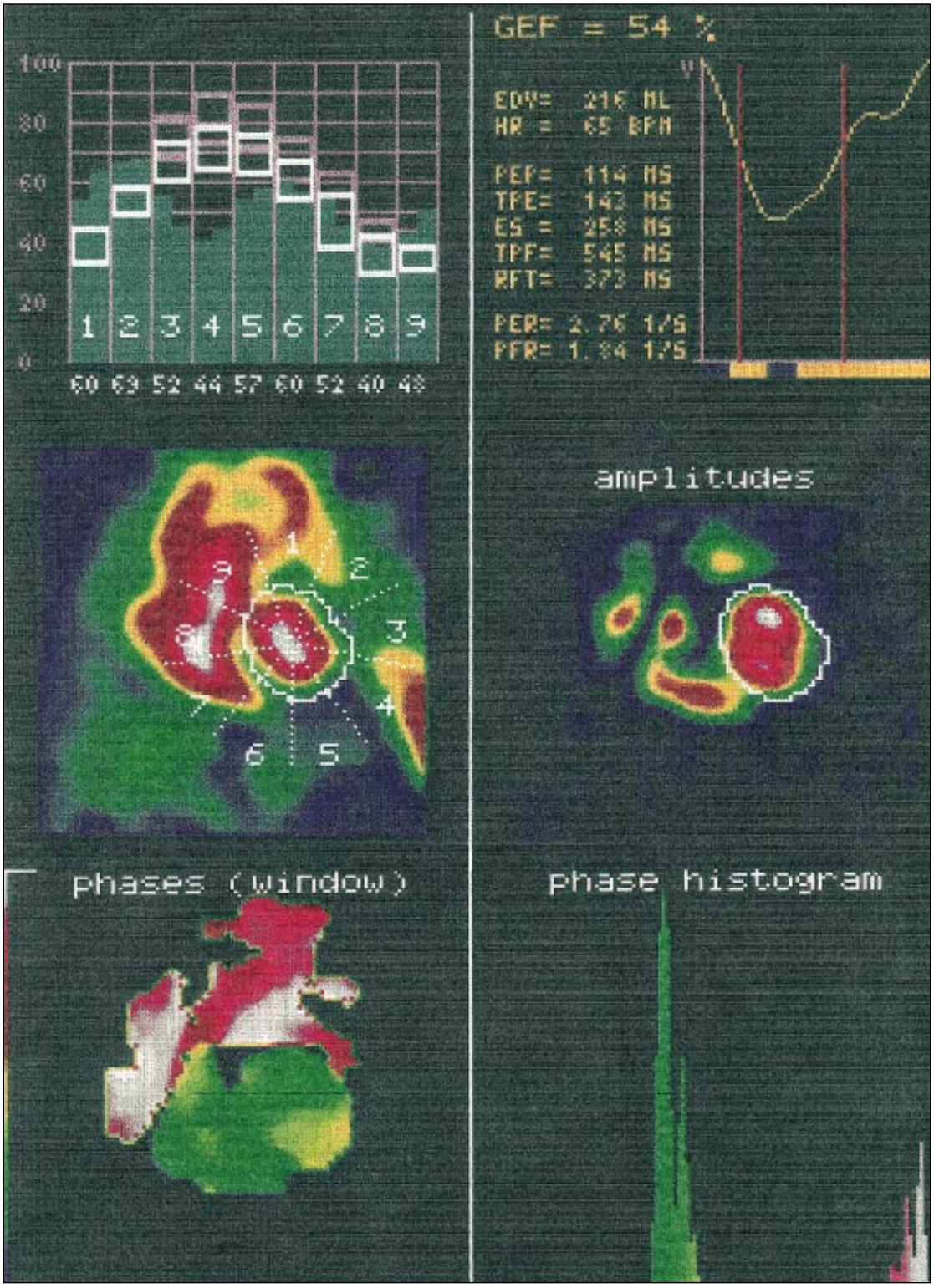


Abb. 5.41 Die Radionuklidventrikulographie (RNV) ist eine EKG-getriggerte Szintigraphie nach Gleichverteilung des Radiopharmakons im Intravasalraum. Sie erlaubt die Bestimmung der globalen Ejektionsfraktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion hier mit 54 % gering vermindert) und der regionalen Wandkinetik (in 30°-LAO-Projektion posterolateral gestört, an Hand der Säulendiagramme erkennbar). Gleichzeitig können die Kontraktilität (Amplituden-Szintigramm, hier posterolateral reduziert) und der zeitliche Ablauf der Ventrikelkontraktion (posterolateral verzögert) beurteilt werden. Herzminutenvolumen und Kreislaufzeit werden aus der zur RNV-Untersuchung gehörenden First-Pass-Studie (hier nicht dargestellt) bestimmt.

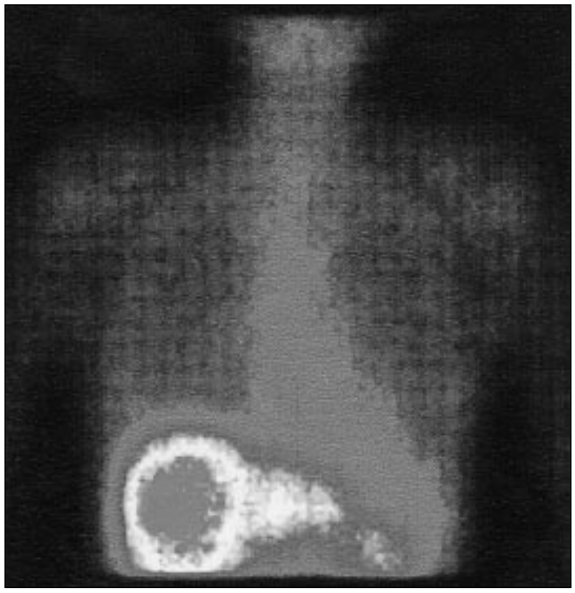


Abb. 5.42 Normalbefund. Im Bereich des Herzens ist keine nennenswerte Aktivitätsanreicherung nachweisbar. Irreversible Myokardzell-Schädigungen, also auch eine Myokarditis, können somit ausgeschlossen werden. Die Darstellung der Leber entspricht einem unspezifischen Uptake.

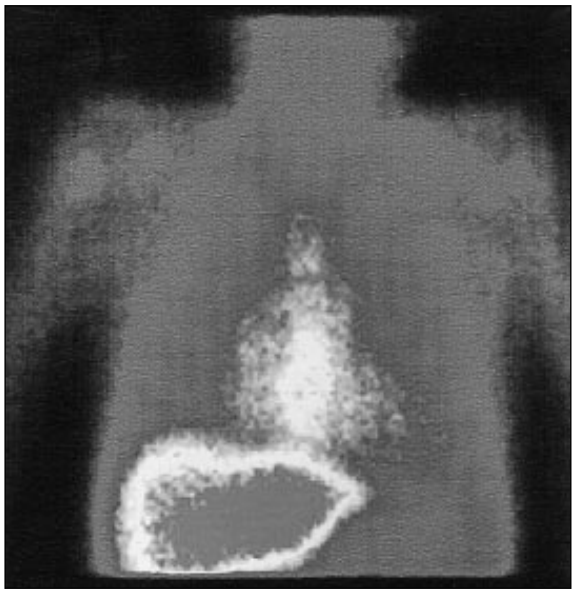


Abb. 5.43 Erhöhte kardiale Aktivitätsanreicherung als Ausdruck einer unspezifischen Beeinträchtigung der Integrität der Myokardzellen, wofür als Ursache (unter anderem) eine Myokarditis in Frage kommt.

timierung eine Sensitivität bis 75 %. Wenn diese Methode in Kombination mit der transösophagealen Echokardiographie angewandt wird, kann die diagnostische Sicherheit bei diesem bekanntermaßen schwierig zu diagnostizierenden Krankheitsbildes deutlich erhöht werden.

Die *sympathische Myokardinnervation* kann mit l-123-markiertem Metajodbenzylguanidin (MIBG) untersucht werden. Pathologische Veränderungen werden von vielen Autoren in einem engen Zusammenhang mit dem Risiko für schwere Rhythumsstörungen und plötzlichen Herztod gesehen.

Die *Positronen-Emissions-Tomographie (PET)* eröffnet neue Möglichkeiten der nuklearmedizinischen Herzdiagnostik, spielt aber wegen des hohen finanziellen, technischen (für die Nuklidproduktion ist ein Zyklotron erforderlich!) und personellen Aufwandes für die klinische Diagnostik heute noch keine wesentliche Rolle.

Der prinzipielle Qualitätssprung ist darin zu sehen, daß mit Hilfe von PET der regionale myokardiale Blutfluß quantifiziert werden kann und exakte metabolische Beurteilungen des Myokards möglich werden. Seitdem bekannt ist, daß besonders Patienten mit hochgradigen Perfusions- und Funktionsstörungen des Myokards von einer Revaskularisierung profitieren, wenn sich in dem betreffenden Areal ein erhaltener Stoffwechsel nachweisen läßt, hat diese „Vitalitäts-Diagnostik“ große Bedeutung bekommen. Dafür wird die Fluor-18-Desoxyglukose-PET-Untersuchung als „Goldstandard“ angesehen. Eine große Zahl vo Radiopharmaka für die PET-Diagnostik für die wissenschaftliche und klinische Fragestellungen befinden sich derzeit in der Erprobungsphase und werden das Indikationsspektrum für PET-Untersuchungen auf dem Gebiet der kardialen Diagnostik künftig erweitern.

5.2 Herzinsuffizienz

S. Felix, G. Baumann

Bei einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr oder nur mit einem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck in der Lage, Organe und Gewebe ihrem Stoffwechselbedarf entsprechend mit Blut zu versorgen. (Nach E. Braunwald: Heart disease 1992)

5.2.1 Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist kein kardiales Krankheitsbild per se, sondern die Ätiologie einer solchen verminderten Pumpleistung des Herzens ist vielseitig. Neben einer *Volumen- oder Druck-*

überlastung einer Herzkammer kommt auch eine *koronare Herzkrankheit, entzündliche Herzerkrankungen sowie Herzmuskelerkrankungen ungeklärter Ätiologien (Kardiomyopathien)* in Frage. Auch *Herzrhythmusstörungen* können die Pumpfunktion des Herzens beeinträchtigen und damit hämodynamisch wirksam werden. Eine *hochgradige Tachykardie* (Verkürzung der diastolischen Füllungszeit des Herzens) oder eine *extreme Bradykardie* (ungenügendes Herzzeitvolumen) können auch bei einem intakten Herzmuskel eine Insuffizienz verursachen. Darüber hinaus kann das Herz auch durch *exogene oder endogene Noxen* (z. B. hormonell bedingt durch eine Hyperthyreose) geschädigt werden.

Der Verlauf einer Herzinsuffizienz wird durch das Grundleiden und die therapeutischen Möglichkeiten bestimmt. In den 60er und 70er Jahren (Framingham-Studie) war die *arterielle Hypertonie* noch die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz.

> Dank einer weitverbreiteten Anwendung antihypertensiver Pharmaka liegt heute die arterielle Hypertonie bei den Ursachen einer Herzinsuffizienz nach der koronaren Herzkrankheit an zweiter Stelle.

Noch seltener sind *Herzklappenfehler* die Ursache einer Herzinsuffizienz, da während der letzten Jahrzehnte durch Herzklappenoperationen die Prognose von angeborenen oder erworbenen Herzklappenfehlern erheblich verbessert werden konnte.

Die wesentlichen Ursachen *einer Herzinsuffizienz* sind im folgenden zusammengestellt (modifiziert nach W. Hurst, The Heart, 1990):

A Mechanische Ursachen
   1. Drucküberlastung
      – zentral (z.B. Aortenklappenstenose)
      – peripher (z.B. arterielle Hypertonie)
   2. Volumenüberlastung (z. B. Aortenklappeninsuffizienz, Shunt-Vitien)
   3. Behinderung der ventrikulären Füllung durch ein Klappenvitium (Mitral- oder Trikuspidalklappenstenose)
   4. Perikardkonstriktion, Perikardtamponade
   5. endokardiale oder myokardiale Restriktionen
   6. Ventrikelaneurysma

B Schädigungen der Myokardmuskulatur oder Verlust von Myozyten
   1. primär
      – Kardiomyopathien
      – neuromuskuläre Erkrankungen
   2. sekundär
      – Ischämie (koronare Herzkrankheit)
      – metabolisch (z. B. hormonell bedingt durch eine Hyperthyreose)
      – Entzündungen (z. B. Myokarditis)
      – infiltrative Erkrankungen
      – Systemerkrankungen
      – chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen
      – toxisch (z. B. durch Alkohol, Kobalt)

C Rhythmusstörungen
   1. ausgeprägte tachykarde oder bradykarde Rhythmusstörungen auf dem Boden einer gestörten Erregungsbildung
   2. Erregungsleitungsstörungen (totaler av-Block)

5.2.2 Pathophysiologie

Biochemische und biophysikalische Mechanismen des Herzversagens hängen von der zugrundeliegenden Herzkrankheit ab. Nach einem Herzinfarkt kommt es zu einem Ersatz von kontraktilem Muskelgewebe durch Narbengewebe und darüber hinaus zu einer kompensatorischen Hypertrophie der nicht vom Infarkt betroffenen Muskulatur. Eine länger bestehende Druck- bzw. Volumenbelastung der Herzkammer führt zu einer Stimulation der RNS- und Proteinsynthese. Einerseits kommt es zu einer Genexpression kontraktiler Herzmuskelproteine (Myosin, Troponin) und zu einer geänderten Zusammensetzung von Membranproteinen (z. B. Natrium-Kalium-ATPase). Andererseits induziert eine vermehrte Belastung der Herzmuskulatur nicht nur eine gesteigerte Synthese kontraktiler Proteine, sondern auch eine vermehrte Bildung von Bindegewebe, insbesondere Kollagen. Die Bindegewebshypertrophie kann entscheidend zu einer Beeinträchtigung der systolischen und diastolischen Funktion des insuffizienten Herzens beitragen.

Hämodynamische Veränderungen bei Herzinsuffizienz

Enddiastolisches Ventrikelvolumen (Vorlast)

Die Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens wurde ursprünglich auf die Beziehung zwischen dem Füllungsdruck oder dem enddiastolischen Ventrikelvolumen (Muskelfaserlänge) und dem Schlagvolumen *(Frank-Starling-Mechanismus)* beschränkt. Die Pumpleistung des Ventrikelmyokards wird unabhängig vom jeweilig vor-

handenen inotropen Zustand maßgeblich durch die enddiastolische Faserlänge und infolgedessen durch das Ventrikelvolumen am Ende der Diastole beeinflußt.

Bei einem gesunden Herzen führt ein Anstieg des ventrikulären Füllungsdrucks über eine vermehrte Vordehnung der Muskelfasern zu einer Zunahme der Faserverkürzung und somit zu einem Anstieg des Schlagvolumens (Abb. 5.44 obere Kurve).

Bei einem akuten Volumenverlust, z. B. nach einer Hämorrhagie oder nach Erbrechen über längere Zeit, sinkt das venöse Angebot zum Herzen und das enddiastolische Ventrikelvolumen wird geringer, ebenso die Pumpleistung des Ventrikels, wie sich dies in einer Abnahme des Schlagvolumens widerspiegelt.

Die Frank-Starling-Kurve ist bei herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zu Herzgesunden abgeflacht und nach unten verschoben (siehe Abb. 5.44 untere Kurve).

Die Folge ist, daß bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz zur Förderung eines höheren Schlagvolumens der ventrikuläre Füllungsdruck deutlich stärker ansteigen muß.

Andererseits führt eine Senkung des Füllungsdruckes (Vorlast) bei herzinsuffizienten Patienten zu einem geringeren Abfall des Schlagvolumens als dies bei Herzgesunden der Fall ist.

Belastung des Ventrikels während der Kontraktion (Nachlast)

Das Blutvolumen, das während einer Kontraktion aus dem Ventrikel ausgeworfen wird, ist vom Ausmaß der Faserverkürzung abhängig. Die Verkürzung der ventrikulären Muskelfasern ist bei einer bestimmten konstanten enddiastolischen Faserlänge (Vorlast) eine Funktion des Auswurfwiderstandes oder peripheren Gefäßwiderstandes (Nachlast) gegen den sich der Herzmuskel kontrahiert. Die Nachlast, gegen die das Herz während der Systole anpumpen muß, hängt von der Höhe des Blutdruckes in der Aorta ab. Die Last, die auf die einzelnen Myokardzellen wirkt, ist gleich der Spannung, die während des Auswurfs in der Ventrikelwand erzeugt wird (s. u. Laplace-Gesetz).

Ein gesundes Herz ist in der Lage, auch bei einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes über einen weiten Bereich das Schlagvolumen konstant zu halten (Abb. 5.45 obere Kurve). Erst bei einer drastischen Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes fällt das Schlagvolumen ab.

Demgegenüber führt bei einem herzinsuffizienten Patienten bereits eine geringgradige Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes zu einem deutlichen Abfall des Schlagvolumens (Abb. 5.45 untere Kurve).

Während beim Herzgesunden eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes das Schlagvolumen nicht nennenswert beeinflußt, hat bei einem herzinsuffizienten Patienten eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes eine deutliche Zunahme des Schlagvolumens zur Folge.

Allgemeine Beziehungen zwischen Wandspannung und Druck

Nach der Frank-Starling-Beziehung ist die ven-

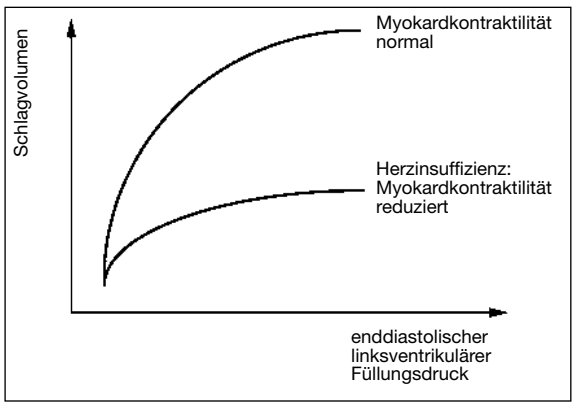


Abb. 5.44 Frank-Starling-Kurve bei normaler Myokardkontraktilität und bei Herzinsuffizienz

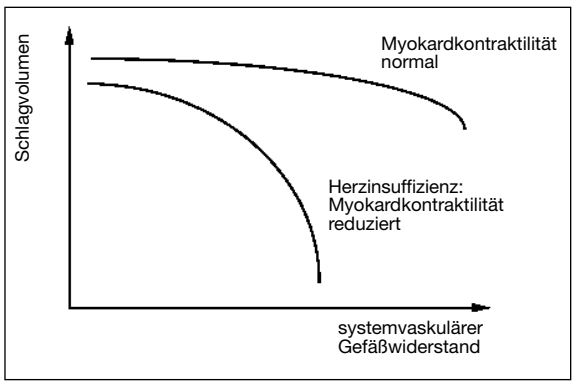


Abb. 5.45 Einfluß des systemvaskulären Widerstandes bei normaler Myorkardkontraktilität und bei Herzinsuffizienz

trikuläre Dilatation des insuffizienten Herzens ein sinnvoller Kompensationsmechanismus: bei steigender Ausgangsfüllung nimmt das Schlagvolumen zu. Diesen scheinbaren Vorteil muß das insuffiziente Herz jedoch mit den Auswirkungen des *Laplace-Gesetzes* „bezahlen".

Wenn man den Ventrikel als kugelförmigen Hohlkörper betrachtet (Abb. 5.46), so besteht zwischen dem Ventrikeldruck und der Größenänderung des Herzens eine physikalisch definierte Beziehung:

$$T = \frac{P \times r}{2d}$$

T = muskuläre Wandspannung (tangentiale Spannung, Kraft pro Querschnitt der Wand)
P = Innendruck im Ventrikel, transmuraler Druck
r = Radius
d = Wanddicke.

Die Laplace-Beziehung bedeutet, daß zur Erzielung eines bestimmten ventrikulären Innendrucks (P) eine umso höhere Kraftentfaltung (muskuläre Wandspannung T, ↓) erzielt werden muß, je größer der Radius und je geringer die Wanddicke ist. Die Last, die auf den einzelnen Myokardzellen wirkt, ist gleich der Spannung, die während des Auswurfs in der Ventrikelwand erzeugt wird. Die *myokardiale Wandspannung* ist deshalb noch zusätzlich abhängig von der Ventrikelgröße. Bei einem erweiterten Ventrikel ist die Wandspannung folglich höher als bei einem Ventrikel von normaler Größe. Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, daß die Druckbelastung des linken Ventrikels nicht nur vom arteriellen Blutdruck abhängig ist sondern auch von der Ventrikelgröße. Ein Anstieg des systolischen arteriellen Blutdrucks und eine Zunahme der Ventrikelgröße führt zu einem Anstieg der Nachlast. Die vergrößerte Last bewirkt eine Abnahme der Verkürzungsgeschwindigkeit, des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens im Sinne einer negativen Rückkopplung, die den arteriellen Druck wieder absinken läßt.

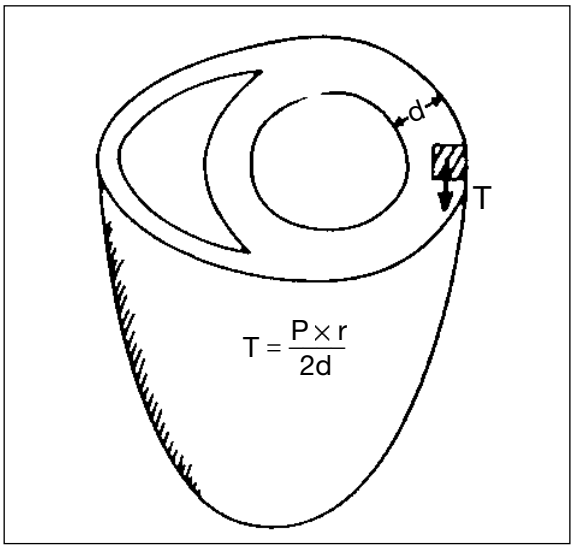


Abb. 5.46 Allgemeine Beziehung zwischen Wandspannung und Druck; Gesetz von Laplace; Aus J.W. Hurst: The heart, Mc Graw-Hill 1990: 401

Neurohumorale Gegenregulation
Der arterielle Blutdruck hängt von der Höhe des Herzminutenvolumens und der Höhe des peripheren Gefäßwiderstandes ab. Beide Parameter bestimmen die Höhe des Blutdruckes im systemischen Kreislauf, der sich angenähert aus dem Produkt beider Größen ergibt:

$$RR = HMV \times PW$$

RR = arterieller Druck
HMV = Herzminutenvolumen
PW = peripherer Widerstand

Bei Abfall des Herzzeitvolumens infolge einer Herzinsuffizienz reagiert der Organismus kompensatorisch mit einer Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes, um für die lebenswichtigen Organe Herz und Gehirn einen ausreichenden Perfusionsdruck zu gewährleisten. Andererseits kommt es hormonell bedingt zu einer Zunahme der Myokardkontraktilität, um einer weiteren Abnahme des Schlagvolumens entgegen zu wirken.

Die Aktivität des sympathischen Nervensystems bei Myokardinsuffizienz
Während der letzten 20 Jahre ist die *Bedeutung des Sympathikotonus* bei Patienten mit Herzinsuffizienz gründlich untersucht worden. Ein Abfall des Blutdrucks und eine Abnahme des Herzzeitvolumens führt durch Stimulierung von Barorezeptoren zu einer Aktivierung des Sympathikus. Die Folge ist eine vermehrte Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark und von Noradrenalin aus den Nervenenden des Sympathikus. Bei herzgesunden Individuen steigen die Noradrenalinplasmaspiegel unter körperlicher Belastung nur geringgradig an.

Demgegenüber sind bei Patienten mit Myokardinsuffizienz die Plasmanoradrenalinspiegel bereits unter Ruhebedingungen deutlich erhöht als Hinweis auf eine stark erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems. Adrenalin und Noradrenalin wirken positiv chronotrop durch Stimulation der β-Rezeptoren des Sinusknotens. Bei Herzinsuffizienz kommt es daher zu einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz.

Adrenalin und Noradrenalin aktivieren die sarkolemmale Adenylatcyclase (AC) der Myozyten über den β-Adrenorezeptor (Abb. 5.47). Die Adenylatcyclase bildet aus Adenosintriphosphat (ATP) zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP). Letzteres fungiert als „second messenger", das über die Aktivierung einer Phosphokinase sowie über mehrere weitere Zwischenschritte zu einer Phosphorylierung sarkolemmaler Proteine führt und sarkolemmale Calciumkanäle eröffnet. Das so vermehrt in die Zellen gelangende Calcium bewirkt nach der „sliding filament"-Theorie einen positiven inotropen Effekt.
Die Aktivität der Adenylatcyclase wird von guaninnukleotidbindenden Proteinen (sog. G-Proteinen) kontrolliert. Das Gs-Protein stimuliert die Adenylatcyclase, das Gi-Protein hemmt die Adenylatcyclase. Das Gs-Protein vermittelt die stimulatorische Wirkung von Katecholaminen, das Gi-Protein dagegen die Wirkung inhibitorischer Agonisten (z. B. Acetylcholin).

Die kompensatorische Freisetzung von Noradrenalin ist ein Gegenregulationsmechanismus zur Aufrechterhaltung der Myokardkontraktilität. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz kommt es zu einer Zunahme des Noradrenalinplasmaspiegels.

Jüngste Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß der übermäßig erhöhte Katecholaminplasmaspiegel zu einer Desensibilisierung der sarkolemmalen β-Adrenorezeptoren führt („Downregulation der β-Rezeptoren").

Das heißt, ein Anstieg des Plasmanoradrenalinspiegels führt letztlich zu einem Verlust der positiv inotropen Wirkung von Katecholaminen.

Darüber hinaus kommt es bei einer schweren Herzinsuffizienz nicht nur zu einer Desensibilisierung der β-Adrenorezeptoren sondern auch zu einer Zunahme des guaninnukleotidbindenden Proteins mit inhibierender Wirkung auf die Adenylatcyclase (Gi-Protein). Durch diese Mechanismen fällt der intrazelluläre cAMP-Spiegel ab. Die kompensatorische Katecholaminfreisetzung kann letztlich eine weitere progrediente Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion nicht verhindern. Der Anstieg des Plasmakatecholaminspiegels führt lediglich zu einer Schädigung des β-adrenergen Stimulationsmechanismus. Die vasokonstriktorisch wirkenden α-Adrenorezeptoren hingegen sind von diesen Vorgängen nicht betroffen.

Daraus folgt, daß Noradrenalin mit Wirkung auf die α- und β-Rezeptoren bei einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz überwiegend durch Stimulation der α-Rezeptoren im Splanchnikusgebiet, in der Niere, der Haut und in der Skelettmuskulatur zu einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes führt. Diese Nachlasterhöhung führt zu einer weiteren Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion.

Diesbezüglich ist von besonderem Interesse, daß die Überlebensrate von Patienten mit Herzinsuffizienz sich umgekehrt proportional zu dem Plasmanoradrenalinspiegel verhält: je höher der Plasmanoradrenalinspiegel ist, desto schlechter ist die Prognose bzw. die Überlebenszeit der Patienten.

Aktivierung des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems
Bei einer Verminderung des Herzminutenvolumens kommt es nicht nur zu einer Aktivierung des Sympathikotonus.

Zusätzlich werden auch andere humorale Mechanismen stimuliert wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAA-System), was zu einer vermehrten Produktion von Angiotensin II führt (Abb. 5.48).

Renin wird aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere freigesetzt. Die Freisetzungsstimuli für Renin sind eine Abnahme des renalen Perfusionsdrucks infolge eines Abfalls des arteriellen Blutdrucks, eine Abnahme des renalen Blutflusses und ein Abfall der Natriumkonzentration im distalen Tubulus. Renin wandelt das in der Leber gebildete Angiotensinogen in Angiotensin I

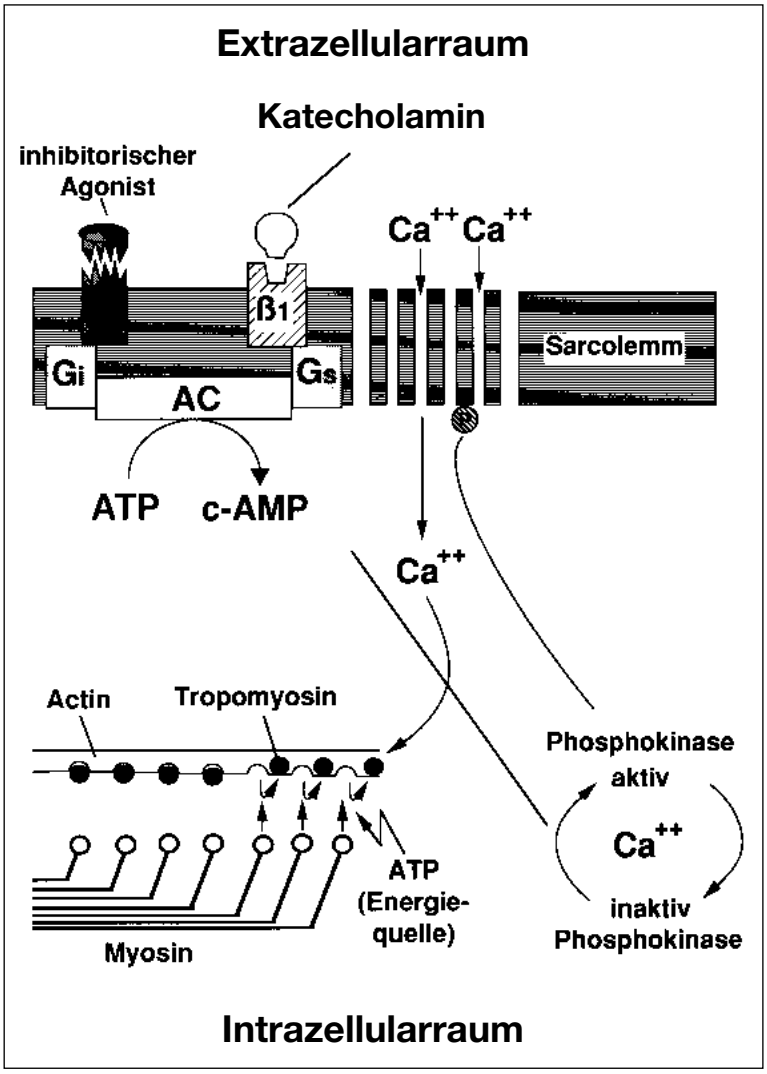


Abb. 5.47 Grobschematische Darstellung des β-Rezeptor-Adenylatcyclasesystems

um. Dieses wird dann durch das Angiotensin-Converting-Enzym in Angiotensin II umgewandelt.

Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor und führt dadurch zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Darüber hinaus induziert Angiotensin II eine Sekretion von Aldosteron aus der Nebennierenrinde.

Aldosteron wiederum bewirkt eine vermehrte Reabsorption von Natrium aus dem Tubulussystem und damit eine gesteigerte Wasserreabsorption. Die Folge ist ein Anstieg des Plasmavolumens. Angiotensin II fördert außerdem die Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH, Vasopressin) aus dem Hypophysenvorderlappen. ADH induziert ebenfalls eine vermehrte renale Wasserreabsorption. Die Zunahme des Plasmavolumens hat einen weiteren Anstieg des arteriellen Blutdrucks zur Folge.

Angiotensin II und ADH führen sowohl im venösen wie auch im arteriellen Schenkel der Gefäße zu einer Zunahme des Vasokonstriktorentonus. Die verstärkte Vasokonstriktion im venösen Schenkel des Kreislaufs verursacht durch ein „Auspressen“ des venösen Pools eine Zunahme des Blutangebotes zum Herzen und damit eine Volumenbelastung (Erhöhung der Vorlast). Eine verstärkte Vasokonstriktion im arteriellen Schenkel des Kreislaufs bewirkt eine drastische Erhöhung des gesamten peripherarteriellen Widerstandes (kardiale Nachlast) und somit eine verstärkte Druckbelastung, gegen die das Myokard fortlaufend anzupumpen hat.

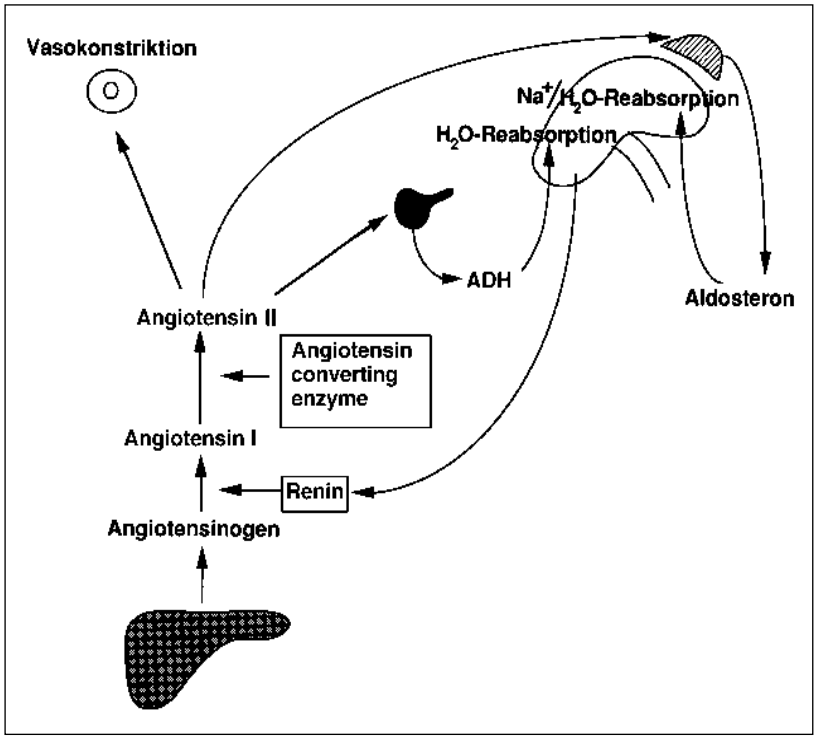


Abb. 5.48 Grobschematische Darstellung des β-Rezeptor-Adenylatcyclasesystems

Diese primär zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks gedachten kompensatorischen Mechanismen führen zu einer weiteren Schädigung des Myokards, das Herzminutenvolumen sinkt weiter ab. Dies wiederum hat zur Folge, daß die vorerwähnten vasoaktiven Substanzen in weitaus höherem Maße gebildet bzw. freigesetzt werden und so ein Circulus vitiosus in Gang kommt, der letztlich in einer myokardialen Dekompensation endet (Abb. 5.49).

Zusammen mit der bereits diskutierten β-Rezeptor-Schädigung resultiert letztlich ein terminales Herzversagen, welches mit Katecholaminen, Digitalis und Diuretika alleine nicht mehr therapeutisch kontrollierbar ist.

Bisher galt das Renin-Angiotensin-System als ein zirkulierendes neuro-endokrines System, das den systemischen Blutdruck kontrolliert und die Elektrolythomöostase aufrecht erhält. Neuesten Erkenntnissen aus der Molekularbiologie zufolge darf es als gesichert angesehen werden, daß das Renin-Angiotensin-System sowohl als zirkulierendes (endokrines) als auch als gewebsständiges (autokrines/parakrines) System wirksam ist.

Durch unterschiedliche molekularbiologische Verfahren wurden Belege für eine lokale Synthese von Renin und Angiotensiongen in den Gefäßendothelzellen zusammengetragen.

Angiotensin II ist nicht nur ein vasoaktiver Metabolit, sondern auch ein Wachstumsfaktor. Er induziert eine Hypertrophie von Herzmuskelzellen. Ferner induziert er auch eine vermehrte Bindegewebssynthese, insbesondere der Kollagengehalt nimmt zu. Somit kommt dem Renin-Angiotensin-System eine entscheidende Bedeutung zu bei der Ausbildung von Hypertrophie

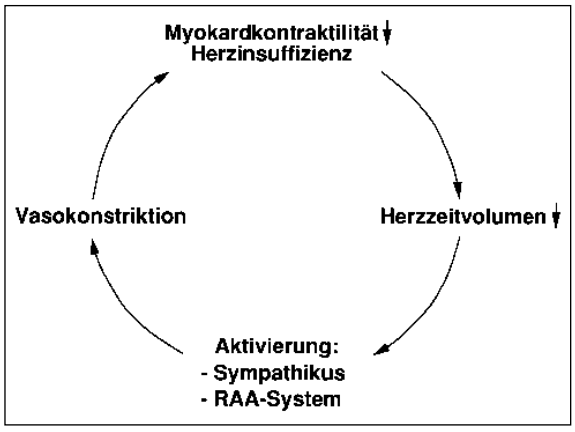


Abb. 5.49 Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz

und Bindegewebsvermehrung im Myokardgewebe insuffizienter Herzen. Angiotensin II verursacht auch eine Zunahme der Gefäßwanddicke durch eine Steigerung der Bindegewebssynthese und durch Induktion einer Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen.

5.2.3 Klinische Manifestation der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz kann sich in einem sogenannten „Rückwärtsversagen" oder in einem „Vorwärtsversagen" manifestieren. Ein Rückwärtsversagen verursacht eine vermehrte Blutstauung vor dem Herzen.

Ein Linksherzversagen führt zu einer Stauung der Lungenvenen und zu einem Übertritt von Plasmaflüssigkeit in das Interstitium und in die Alveolen der entsprechenden Lungenseite. Die Folge ist eine schwere Beeinträchtigung des Gasaustausches bis hin zum Vollbild eines Lungenödems. Ein Rückwärtsversagen des rechten Herzens verursacht eine Stauung der Venen des großen Kreislaufs mit Ödembildungen in den abhängigen Körperpartien.

Das Vorwärtsversagen des rechten und linken Herzens ist gekennzeichnet durch eine Abnahme des Herzminutenvolumens bis hin zum kardiogenen Schock.

5.2.4 Formen der Herzinsuffizienz

Eine *Herzinsuffizienz* kann nach verschiedenen Gesichtspunkten näher umschrieben werden: Sie kann entweder *mit einem erhöhten oder einem erniedrigten Herzminutenvolumen* einhergehen (high-output-failure bzw. low-output-failure), sie kann akut oder chronisch auftreten, das rechte oder das linke Herz betreffen, sie kann, wie oben erwähnt, einem sogenannten *Rückwärtsversagen* oder einem sogenannten *Vorwärtsversagen* entsprechen. Auch kann eine systolische von einer diastolischen Form der Herzinsuffizienz unterschieden werden. Obschon diese Bezeichnungen für die klinische Medizin nützlich sein können, sind sie rein deskriptiv und weisen nicht auf die grundsätzlich verschiedenen Krankheitsprozesse hin. In der Spätphase der Herzinsuffizienz sind die einzelnen Phasen oft nicht voneinander zu trennen. Das Erkennen der verschiedenen Formen ist jedoch wegen unterschiedlicher therapeutischer Möglichkeiten nötig und wird durch die Diagnostik mit dem Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (s. u.) problemlos ermöglicht.

Herzinsuffizienz mit erhöhtem versus Herzinsuffizienz mit erniedrigtem Herzminutenvolumen
Es hat sich als nützlich erwiesen, Patienten mit Herzinsuffizienz in eine Gruppe mit erniedrigtem Herzminutenvolumen und eine Gruppe mit erhöhtem Herzminutenvolumen zu unterteilen.

Das *Herzminutenvolumen* ist häufig *herabgesetzt*, wenn die Herzinsuffizienz durch eine ischämische Herzerkrankung, eine arterielle Hypertonie, eine Kardiomyopathie, eine Herzklappenerkrankung oder eine Affektion des Perikards verursacht wird. Im Gegensatz dazu ist das Herzminutenvolumen bei einer *Herzinsuffizienz*, die mit einer Hyperthyreose, einer Anämie, arterio-venösen Kurzschlüssen, Vitamin-B1-Mangel oder einem Morbus Paget einhergeht, *häufig erhöht*.

In der klinischen Praxis kann es allerdings oft schwierig sein, die beiden Formen zu unterscheiden. Einfach dagegen ist diese Differenzierung wiederum mit dem Swan-Ganz-Katheter. Bei vielen Patienten ist in Ruhe das Herzminutenvolumen noch knapp an der unteren Normgrenze, es kann jedoch während körperlicher Belastung nicht wie erwartet ansteigen. Bei herzinsuffizienten Patienten mit hohem Auswurf kann absolut gesehen das Herzminutenvolumen noch im oberen Normbereich liegen. *Unabhängig vom absoluten Wert des Herzminutenvolumens kann von einer Herzinsuffizienz gesprochen werden, wenn die typische klinische Symptomatik von einer Abflachung der linksventrikulären Funktionskurve (Frank-Starling-Kurve, s. o.) begleitet wird.*

Akute Herzinsuffizienz versus chronische Herzinsuffizienz
Prinzipiell bestehen zwischen der akuten und chronischen Herzinsuffizienz, trotz des unterschiedlichen klinischen Bildes, keine grundsätzlichen Unterschiede.

Die *typische akute Form der Herzinsuffizienz* kann bei Patienten mit großem Myokardinfarkt oder mit Ruptur einer Herzklappe beobachtet werden, wohingegen die charakteristische *chronische Herzinsuffizienz* bei Patienten mit Läsionen an einer oder mehreren Herzklappen oder langsam progredienter ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie beobachtet wird. Bei der *akuten Insuffizienz* führt die plötzliche Ver-

minderung des Herzminutenvolumens häufig zu einem Abfall des arteriellen Blutdrucks ohne periphere Ödembildung. Im Gegensatz dazu bleibt bei der *chronischen Herzinsuffizienz* der arterielle Druck häufig über lange Zeit normal und es entstehen Ödeme. Intensive therapeutische Maßnahmen zur Reduzierung des Blutvolumens wie salzarme Diät oder Diuretika können jedoch bei Patienten mit einer chronischen Myokardinsuffizienz die Entstehung von Ödemen oder Anstrengungsdyspnoe hinauszögern. Die Herzinsuffizienz kann dann in der akuten Form auftreten, wenn ein plötzliches Geschehen wie ein Infekt oder eine Arrhythmie zur Dekompensation führt.

Rechtsherzinsuffizienz versus Linksherzinsuffizienz

Viele der klinischen Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz sind Folge einer Flüssigkeitsakkumulation im venösen Gefäßbett vor einem oder beiden Ventrikeln.

Die Flüssigkeit sammelt sich in der Regel stromaufwärts der Herzkammer, die eine gestörte Funktion aufweist. Patienten, deren linker Ventrikel einer zu hohen Belastung ausgesetzt ist (z. B. bei einer Aortenklappenstenose) oder eine herabgesetzte Kontraktionskraft aufweist (z. B. nach Myokardinfarkt), entwickeln eine Atemnot bis zur Orthopnoe, wenn eine pulmonalvenöse Stauung auftritt. Dieser Zustand wird als typische *Linksherzinsuffizienz* bezeichnet. Dagegen stehen bei Läsionen, die primär den rechten Ventrikel betreffen (z. B. valvuläre Pulmonalstenose, pulmonale Hypertonie nach rezidivierenden Lungenembolien), die *klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz* (periphere Ödeme, Leberstauung, Venenstauung) im Vordergrund (s. Kapitel 5.2.9 und 5.2.10).

Es ist klinisch oftmals schwer zu beurteilen, ob eine Luftnot durch eine Links- oder Rechtsherzinsuffizienz (z. B. bei Myokardinfarkt oder Lungenembolie) hervorgerufen wird. Hier kann durch eine Swan-Ganz-Katheterisation in kurzer Zeit Klarheit geschaffen und die richtige, gezielte Therapie eingeleitet werden, die dann innerhalb weniger Minuten den Patienten aus einem lebensgefährlichen Zustand herausbringen kann. Wird dagegen ohne genaue Kenntnis der Hämodynamik, z. B. bei Vorliegen einer Lungenembolie, eine Therapie mit Nitraten eingeleitet, kann sich iatrogen der Zustand des Patienten weiter verschlechtern.

„Rückwärtsversagen" versus „Vorwärtsversagen"

Eine exakte Differenzierung dieser beiden Formen der Herzinsuffizienz ist klinisch schwierig. Es kann sowohl ein isoliertes Vorwärts- wie auch ein isoliertes Rückwärtsversagen vorliegen, Mischformen sind jedoch häufiger. Die genaue Kenntnis des im Vordergrund stehenden Versagens ist jedoch für die Einleitung einer gezielten Therapie außerordentlich wichtig. Bei Unklarheiten sollte auch hier so schnell wie möglich eine Swan-Ganz-Katheterisation durchgeführt werden, um lebensbedrohliche Situationen in kürzester Zeit zu beheben.

Der Ausdruck *„Rückwärtsversagen"* besagt, daß infolge eines ventrikulären Pumpversagens der enddiastolische Druck und das Volumen im entsprechenden Vorhof und im venösen Gefäßbett ansteigen.

Diese Druckerhöhung führt zu einer Transsudation von Flüssigkeit in den Extrazellularraum.

Im Gegensatz dazu bedeutet das Konzept *„Vorwärtsversagen"*, daß die klinische Erscheinung der Herzinsuffizienz eine direkte Folge des verminderten Blutauswurfs in das arterielle System ist.

Eine strenge Trennung dieser beiden Mechanismen ist im Einzelfall, besonders unter rein klinischen Bedingungen, fast unmöglich, beide Mechanismen scheinen bei Patienten mit Herzinsuffizienz in unterschiedlichem Maße eine Rolle zu spielen. Die *Geschwindigkeit, mit der ein Herzversagen auftritt*, hat allerdings oft einen wichtigen Einfluß auf das klinische Bild. Wird z. B. bei einem akuten Myokardinfarkt ein wesentlicher Teil der linken Kammer plötzlich zerstört, kann sich in kürzester Zeit ein Lungenödem ausbilden. Obschon in diesem Fall auch das Schlagvolumen herabgesetzt ist, wird der Patient durch das Lungenödem vital gefährdet. Falls der Patient jedoch das akute Ereignis überlebt, kann sich eine Symptomatik entwickeln, die durch das „Vorwärtsversagen" bedingt ist. Es kommt durch bereits erwähnte *Gegenregulationsmechanismen* (Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) zu einer starken peripheren Vasokonstriktion und somit zu einem Anstieg des peripheren *Gefäßwiderstandes*. Als Folge dieser Nachlasterhöhung resultiert eine *Verminderung des Herzminutenvolumens* mit den typischen Zeichen eines *„Vorwärtsversagens"*. Ist zwischenzeitlich eine massive diuretische Thera-

pie eingeleitet worden, können die Zeichen der Lungenstauung dabei völlig fehlen und somit ein isoliertes „Vorwärtsversagen“ resultieren.

Systolische versus diastolische Herzinsuffizienz
Diese beiden Formen der Herzinsuffizienz unterscheiden sich voneinander dadurch, daß die grundlegende Störung im Falle der systolischen Insuffizienz in einem verminderten Auswurf, im Falle der *diastolischen Insuffizienz* in einer verlangsamten Erschlaffung und einer gestörten diastolischen Füllung zu suchen ist. Die hauptsächlichen Symptome der *systolischen Herzinsuffizienz* werden durch ein herabgesetztes Herzminutenvolumen hervorgerufen (Schwächegefühl, leichte Ermüdbarkeit und andere Symptome der verminderten Organperfusion).

Die *Symptome der diastolischen Herzinsuffizienz* hingegen werden hauptsächlich durch erhöhte Füllungsdrücke verursacht und gehen sehr viel häufiger mit einem isolierten „Rückwärtsversagen“ einher. Viele Patienten, vor allem diejenigen, die eine Hypertrophie und eine Dilatation aufweisen, zeigen sowohl eine Störung der myokardialen Kontraktion als auch der Erschlaffung des linken Ventrikels.

5.2.5 Periphere Umverteilung des Herzminutenvolumens

Die Umverteilung des Herzminutenvolumens gilt als wichtiger Gegenregulationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs bei eingeschränkter Pumpleistung.

Zur Umverteilung kommt es vor allem bei zusätzlicher Kreislaufbelastung wie bei körperlicher Anstrengung. Im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz kann sie jedoch bereits im Ruhezustand vorhanden sein.

Der Blutfluß in den peripheren Organen wird so verteilt, daß die Sauerstoffzufuhr zu den lebenswichtigen Organen Gehirn und Herz in annähernd normalem Maße aufrechterhalten wird, wohingegen die Perfusion von weniger vitalen Organen wie der Haut, der Muskulatur, des Magen-Darm-Kanals und auch der Nieren herabgesetzt wird.

Für diese Umverteilung ist hauptsächlich die durch den Sympathikus ausgelöste Vasokonstriktion in diesen Organgebieten verantwortlich. Auch viele der klinischen Manifestationen der Herzinsuffizienz wie das erhöhte Extrazellularvolumen (Verminderung des renalen Blutflusses), leichte Ermüdbarkeit (verminderte Muskeldurchblutung) sind durch den erhöhten Sympathikustonus mitbedingt. Besonders die Vasokonstriktion im renalen Gefäßbett mit konsekutiver Verminderung der Diurese und Anstieg der harnpflichtigen Substanzen bis hin zum kompletten Nierenversagen spielt bei herzinsuffizienten Patienten oftmals eine entscheidende Rolle. Aus diesem Grund haben Substanzen, die zu einer selektiven Vasodilatation im renalen Gefäßbett führen, eine besondere Bedeutung.

Die resultierende selektive Dilatation im Bereich des renalen Strombettes führt zu einer Umverteilung des Herzminutenvolumens zugunsten der renalen Perfusion und somit zu einer verbesserten Diurese und Verbesserung der gesamten Nierenperfusion (siehe unter Therapie).

5.2.6 Salz- und Wasserretention

Falls das Herzminutenvolumen über längere Zeit vermindert bleibt und das Schlagvolumen eines oder beider Ventrikel im Verhältnis zum enddiastolischen Volumen abnimmt, wird eine Folge von komplexen Vorgängen in Gang gesetzt, die schließlich zu einer abnormen Flüssigkeitsretention führen.

Einerseits werden viele der klinischen Manifestationen der Herzinsuffizienz durch diese exzessive Volumenretention verursacht, andererseits stellt die Flüssigkeitsakkumulation und die damit verbundene Zunahme des intravasalen Volumens einen wichtigen Kompensationsmechanismus dar, der zur Aufrechterhaltung eines normalen Herzminutenvolumens und zur Perfusion der Organe beiträgt.

Die ventrikuläre Funktionskurve (Frank-Starling-Mechanismus) verläuft deutlich flacher als beim normalen Herzen.

Der erhöhte enddiastolische Druck bei Herzinsuffizienz tragen demnach dazu bei, das Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten, auch wenn sie gleichzeitig eine Stauung im großen und im kleinen Kreislauf verursachen.

Dieser schmale Grat, auf dem der hämodynamisch gefährdete Patient wandert, ist am besten und schnellsten mit einer Swan-Ganz-Katheterisation zu charakterisieren und mit einer entsprechenden invasiven Therapieeinstellung auch zu therapieren.

Bei der Herzinsuffizienz ist die Füllung des arteriellen Gefäßbaumes vermindert. Dieser Zustand löst ebenfalls komplexe hämodynamische, renale und hormonelle Gegenregulationsvorgänge aus, deren Interaktion schließlich zu einer Salz- und Wasserretention führt.

Patienten, die an einer hochgradigen Herzinsuffizienz leiden, vermögen auf eine Wasserbelastung nicht mit der entsprechenden renalen Ausscheidung zu reagieren und weisen deshalb in dieser Situation eine Hyponatriämie auf. Dieser Zustand ist teilweise auf eine vermehrte Ausschüttung von antidiuretischem Hormon zurückzuführen. Die relative Bedeutung eines hohen Venendruckes und der veränderten Nieren- und Nebennierenfunktion für die Ödembildung bei Herzinsuffizienz ist von Patient zu Patient verschieden.

Bei Patienten, die an einer Affektion der Trikuspidalklappe oder an einer konstriktiven Perikarditis leiden, scheint der erhöhte Venendruck und die dadurch vermehrte kapillare Transsudation die Hauptursache der Ödembildung zu sein. Auf der anderen Seite können z. B. Patienten mit ischämischer oder hypertensiver Herzkrankheit schwere Ödeme aufweisen, obwohl der zentrale Venendruck normal oder nur leicht erhöht ist. Unabhängig vom zugrunde liegenden Mechanismus sind bei unbehandelten Patienten mit chronischer Stauungsinsuffizienz das totale Blutvolumen, die interstitielle Flüssigkeitsmenge und das gesamte Körpernatrium erhöht. Diese Abweichungen werden geringer, wenn das Herz nach einer Behandlung wieder in einem klinisch kompensierten Zustand arbeitet.

5.2.7 Einteilung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz

Nach der New York Heart Association (NYHA) gibt es vier *Schweregrade der Herzinsuffizienz*:

Grad I: keine Einschränkung der körperlichen Leistungfähigkeit.

Grad II: leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe, jedoch Beschwerden (z. B. Dyspnoe, Ermüdung) bei normaler körperlicher Belastung.

Grad III: starke Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Beschwerden bereits bei geringer körperlicher Belastung.

Grad IV: bereits in Ruhe Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz mit Ruhebeschwerden. Unfähigkeit zu geringsten körperlichen Belastungen.

5.2.8 Anamnese bei Herzinsuffizienz

Eine gründliche Anamneseerhebung ist wegweisend für die weitere Diagnostik zur Abklärung einer Herzinsuffizienz. Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz geben eine Dyspnoe an, die anfangs als Belastungs-, später als Ruhedyspnoe imponiert.

Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz geben eine *Orthopnoe* an, eine *Dyspnoe im Liegen*, die nur durch Aufsitzen gebessert wird, da durch die Orthostase das venöse Blutangebot vermindert wird.

In der Anamnese ist insbesondere nach einer *nächtlichen paroxysmalen Dyspnoe* zu fragen. Während der nächtlichen Ruhephase kommt es zu einer vermehrten Rückresorption peripherer Ödeme, mit der Folge einer Zunahme des intravasalen Flüssigkeitsvolumens und einer Verschlechterung der Linksinsuffizienz, die sich in einer plötzlichen nächtlichen Luftnot manifestieren kann. Ein Anstieg des intravasalen Blutvolumens während der Nacht kann auch eine vermehrte Diurese *(Nykturie)* zur Folge haben.

Bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz sollte anamnestisch nach *belastungsabhängigen Symptomen* einer Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation gefragt werden, da dies entscheidende therapeutische Konsequenzen hat.

Die verminderte Förderleistung des Herzens und die daraus resultierende unzureichende Sauerstoffversorgung der peripheren Organe zwingt zu einer vermehrten Sauerstoffausnutzung des Kapillarblutes. Es entsteht eine Zyanose *(periphere Zyanose)*, die besonders an den Akren sichtbar wird. Neben dieser unterscheidet man eine *zentrale Zyanose*. Sie ist die Folge der akuten oder chronischen Lungenstauung mit einer entsprechenden Beeinträchtigung des Gasaustausches in den Lungenkapillaren. Zentrale und periphere Zyanose können gemeinsam vorkommen *(gemischte Zyanose)* und lassen sich nicht immer leicht trennen. Wichtig ist, daß eine Zyanose erst auftritt, wenn das Blut in den Kapillaren und den subkapillären Venenplexus der Haut mehr als 50 g reduziertes Hämoglobin

pro Liter enthält. Dabei handelt es sich um einen absoluten Wert, der unabhängig ist von der Höhe des Gesamthämoglobingehaltes des Blutes.

Eine Abnahme des Herzminutenvolumens führt zu einer Umverteilung als Kompensationsmechanismus mit der Folge einer verminderten Hautdurchblutung, die Haut ist kalt und livide verfärbt.

5.2.9 Symptomatik der Linksherzinsuffizienz

Obwohl die Dyspnoe ein Frühsymptom der Linksinsuffizienz ist, sollte nicht jede Dyspnoe als primär kardial bedingt angesehen werden, sondern stets auch an andere Ursachen gedacht werden (siehe Kapitel 7. Lungenkrankheiten).

Wichtig ist, daß die kardial bedingte Dyspnoe durch flaches Liegen zunimmt und auch während der Nacht verstärkt auftritt.

Auskultatorisch geht eine zunehmende Lungenstauung mit vermehrt *hörbaren feuchten Rasselgeräuschen* einher, die initial über den basalen Lungenabschnitten, später bei Zunahme der Lungenstauung über dem gesamten Lungenflügel hörbar sind. Das Vollbild eines Lungenödems ist gekennzeichnet durch *„Distanzrasseln“*.

Das Lungenödem ist eine stets akute und lebensbedrohliche Situation.

Infolge einer akuten Erhöhung des hydrostatischen Kapillardruckes in der Lunge kommt es zu einer schnellen Transsudation von Flüssigkeit aus den Lungenkapillaren in die Alveolen. Das lymphatische System der Lunge ist nicht mehr in der Lage, die Flüssigkeit zu reabsorbieren. Dies führt zu Störungen der Gasverteilung und des Gasaustausches.

Orthopnoe mit Erstickungsgefühl und Todesangst, kalter Schweiß und kleiner, tachykarder Puls mit niedrigem Blutdruck (Schocksymptome) kennzeichnen das ausgeprägte klinische Bild des Lungenödems, das durch ein schon aus der Entfernung wahrnehmbares Brodeln und Röcheln über der Brust (das oben erwähnte Distanzrasseln) und durch Entleerung eines schaumig-serösen, blutig tingierten Sputums ergänzt wird.

Die *Herzauskultation* kann wesentliche Hinweise auf die Ätiologie der Herzinsuffizienz liefern (Strömungsgeräusche bei Herzklappenerkrankungen).

Auskultatorisch kann ein Galopprhythmus auf die Insuffizienz des Herzens hinweisen. Er ist meist gekennzeichnet durch das Auftreten eines III. Herztones (0,11–0,18 s nach dem II. Herzton). Sein Maximum liegt im Bereich der Herzspitze bzw. in Höhe des IV. Interkostalraumes links parasternal. Der III. Herzton ist dumpf und leise.

Bei einer manifesten Herzinsuffizienz kommt es infolge der Aktivierung des Sympathikus zu einer *kompensatorischen Tachykardie,* um das Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten.

Bei der Pulspalpation ist auf die Pulsqualität zu achten (z. B. weicher, fadenförmiger Puls). Ein *Pulsus alternans* ist an den typischen Palpationsstellen in Form eines regelmäßigen Wechsels zwischen einem kräftigen und einem schwächeren Pulsschlag zu tasten. Sein Auftreten *zeigt ein schwerwiegendes Nachlassen der myokardialen Pumpfunktion an.*

5.2.10 Symptomatik der Rechtsherzinsuffizienz

Bei der Rechtsherzinsuffizienz steht die als Folge des erhöhten Drucks im rechten Vorhof auftretende venöse Stauung vor dem rechten Herzen *(„Einflußstauung“)* im Mittelpunkt.

Sichtbarer Ausdruck hierfür kann die vermehrte Füllung der Halsvenen (Jugularvenen) sein. Die vermehrte Stauung der Vena cava führt zu einer *Lebervergrößerung.* Die gestaute Leber wird vom Patienten durch ein besonders nach den Mahlzeiten auftretendes Völlegefühl im Oberbauch empfunden. Besteht Zweifel an einer kardial bedingten Vergrößerung der Leber, so ist mit Hilfe des „hepatojugulären Refluxes“ der Beweis zu führen: bei Druck mit flacher Hand gegen den unteren Leberrand in kranialer Richtung treten die Halsvenen sichtbar hervor. Als Folge der chronischen Leberstauung kann sich schließlich eine Leberzirrhose mit den entsprechenden Symptomen (Ikterus) ausbilden (Cirrhose cardiaque).

Begünstigt durch den erhöhten venösen Druck und durch eine Lymphabflußbehinderung kommt es zum *Auftreten eines Pleuratranssudates.* Da der negative intrapleurale Druck rechts stärker ausgeprägt ist als links, lokalisiert sich der Erguß (Transsudat) zuerst im rechten Pleuraraum.

Weiterhin entstehen beinahe regelhaft *Ödeme an den unteren Extremitäten* und nach längerer Bettruhe auch am Kreuzbein, den Genitalien und an der Innenseite der Oberschenkel *(Anasarka)*. Auch kann es zur *Ausbildung eines Aszites* kommen. Die Stauung und Ödembildung betrifft auch den Magen-Darm-Kanal (intestinale Stauung) und äußert sich in *Meteorismus, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, gastritischen Beschwerden, Diarrhoe oder Obstipation.*

Bei einem *akuten Herzversagen* kann das Herzminutenvolumen aber auch so plötzlich abfallen, daß der Blutdruckabfall durch eine periphere Vasokonstriktion nicht kompensiert werden kann. Dann dominieren die Erscheinungen eines akuten kardial bedingten *Kreislaufschocks* mit schnellem, nicht mehr tastbarem Puls, Blässe, Schweißausbruch und den Symptomen der ungenügenden Hirndurchblutung (Bewußtseinstrübung, Ohnmacht).

Die zur Unterscheidung von Links- und Rechtsherzinsuffizienz relevanten Symptome lassen sich folgendermaßen zusammenstellen:

Linksherzinsuffizienz	Rechtsherzinsuffizienz
Allgemeinsymptome	*Allgemeinsymptome*
Belastungsdyspnoe Paroxysmale, nächtliche Dyspnoe Ruhedyspnoe Orthopnoe	Anstieg des Venendrucks im großen Kreislauf: Hals- und Armvenenstauung Hepatomegalie Pleuraerguß (vorwiegend rechtsseitig) Periphere Ödeme Aszites
Husten (Stauungsbronchitits) Lungenödem	Leber: Verstärkte Druckempfindlichkeit, Ikterus, Anstieg des Serumbilirubins (besonders indirektes), Urobilinogenurie,
Pulsus alternans	Hypalbuminämie, Hyperglobulinämie
Physikalischer Befund Rasselgeräusche über der Lunge (besonders dorsal basal) III. Herzton	Niere: Oligurie, abnormes Verhalten des spezifischen Gewichts des Harns, Proteinurie, Kreatinin-Erhöhung Magen/Darm: Übelkeit, Meteorismus, gastritische Beschwerden, Völlegefühl, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Elektrolytstörungen (Na, K)

5.2.11 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Röntgenologisch wird der Nachweis einer manifesten Insuffizienz durch die Vergrößerung einzelner Herzhöhlen oder des gesamten Herzens, je nach der zugrunde liegenden Erkrankung des Herzens (siehe die speziellen Kapitel), gestützt.

Die im Gefolge einer Linksherzinsuffizienz auftretende Lungenstauung ist an einer Erweiterung der Pulmonalvenen, einer Vermehrung der Lungenstruktur infolge einer Stauung der Lungengefäße, und dem Auftreten von Kerley-Linien zu erkennen.

Schließlich kommt es zu einer Umverteilung im Lungenkreislauf, erkennbar an einer Prominenz der Lungengefäße in den oberen Lungenfeldern. Als Zeichen der pulmonalen Hypertonie sind die Prominenz des Pulmonalisbogens, weite Hilusgefäße sowie eine Erweiterung der Ausflußbahn des rechten Ventrikels maßgebend. Das röntgenologische Bild der Lungenstauung kann durch eine gleichzeitig bestehende Bronchopneumonie (Stauungspneumonie) kompliziert werden.

Aus dem *Elektrokardiogramm* kann eine Herzinsuffizienz nicht diagnostiziert werden, da die Stromkurve keinen Rückschluß auf die kontraktile Kraft des Myokards erlaubt. Wenn jedoch eine Druck- oder Volumenüberlastung des Herzens der Myokardinsuffizienz vorausgegangen ist, so läßt sich die Mehrbelastung bestimmter Herzabschnitte indirekt über die Zeichen der Hypertrophie und die dadurch bedingte Minderdurchblutung insbesondere der endokardnahen Myokardabschnitte nachweisen.

Echokardiographisch lassen sich Informationen über die Ursache der Herzinsuffizienz (z. B. Herzklappenfehler, Störungen der Ventrikelkontraktion nach Herzinfarkt etc.) gewinnen. Auch das Ausmaß der Herzinsuffizienz kann echokardiographisch beurteilt werden.

Die kontraktile Herzfunktion kann durch die sogenannte Verkürzungsfraktion global gemessen werden. Auch lassen sich im zweidimensionalen Echokardiogramm regionale Kontraktionsstörungen (z. B. als Folge eines Myokardinfarktes) beurteilen.

Die *Herzbinnenraumszintigraphie* (Radionuklid-Ventrikulographie) erlaubt eine weitere Beurteilung der systolischen Herzfunktion durch die Bestimmung der ventrikulären Auswurffraktion und des enddiastolischen Ventrikelvolumens.

Die *Herzkatheteruntersuchung* liefert als invasive Diagnostik die entscheidenden Informationen über die Ursache der Herzinsuffizienz. Koronarangiographisch kann der Schweregrad einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit nachgewiesen werden.

(Weiteres siehe Abschnitt 11: Koronare Herzkrankheit.)

Mittels *Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter* kann der Schweregrad einer möglichen Rechts- bzw. Linksherzinsuffizienz genau beurteilt werden.

Der Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter ist ein hochempfindliches Meßsystem zur Charakterisierung und Quantifizierung der Herzfunktion. Mit diesem Katheter können Aussagen sowohl über den Funktionszustand des rechten als auch des linken Ventrikels gemacht werden. Er stellt ein einfach zu handhabendes Hilfsmittel zur Ermittlung von Differentialdiagnosen bzw. der Erstellung einer definitiven Diagnose dar. Darüber hinaus ist er ein hilfreiches Instrument für die Therapieeinstellung und die Therapieüberwachung bei Intensivpatienten mit schwerer Myokardinsuffizienz. Der Swan-Ganz-Katheter ist ein mehrlumiger Katheter, der über die Vena cava superior, den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel, über die Pulmonalklappe in die Pulmonalarterie vorgeschoben wird. Da der Katheter mit dem Blutstrom schwimmt, wird er auch Einschwemmkatheter genannt. Der Katheter besitzt 3 Lumina: ein distal mündendes Lumen zur Registrierung des pulmonalarteriellen Druckes und ein weiter proximal mündendes Lumen zur Registrierung des rechtsatrialen Druckes. Ein drittes Lumen (ist gleich Luftkanal) dient zum Aufblasen des an der Katheterspitze befindlichen Ballons. Bei korrekter Plazierung des Katheters in einer Pulmonalarterie okkludiert der entfaltete Ballon das entsprechende Gefäß. Es kann dann durch das distal des Ballons mündende Lumen der pulmonalkapillare Verschlußdruck gemessen werden, der nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren dem linksatrialen Druck entspricht.

Mittels einer Einschwemmkatheteruntersuchung kann daher auch die linksventrikuläre Funktion bzw. eine Stauung vor dem linken Herzen (Anstieg des pulmonalkapillaren Verschlußdrucks) beurteilt werden. Etwa 3 cm hinter der Spitze befindet sich ein elektronischer Temperatursensor (Thermistor). Diese Thermistoreinheit dient der fortlaufenden Messung der Körperkerntemperatur (in der Arteria pulmonalis), sowie der Bestimmung des Herzminutenvolumens mittels der Thermodilutionsmethode (weiteres siehe Spezialliteratur).

Die Indikation für eine Einschwemmkatheteruntersuchung ist immer dann gegeben, wenn instabile hämodynamische Verhältnisse mit und ohne bekannter Herzkrankheit vorliegen.

Solche Zustände können im weitesten Sinne wie folgt zusammengefaßt werden:

1. schwere Kreislaufinsuffizienz, die
   - mit Volumenzufuhr nicht korrigierbar ist,
   - vasoaktive Medikamente benötigt,
   - mit schwerer Herzinsuffizienz kombiniert ist.
2. schwere Herzinsuffizienz verschiedener Genese zur Überwachung und Therapiesteuerung (Vor- und Nachlastsenkung)
3. ARDS (Adult Respiratory Dystress Syndrome, Syndrom der akuten Atemnot beim Erwachsenen)
   - Optimierung der Beatmung und Volumensubstitution
4. diagnostisch
   - Differenzierung zwischen primärer und sekundärer pulmonaler arterieller Hypertonie
   - Verdacht auf Herzbeuteltamponade, Postinfarktventrikelseptumdefekt

- Differenzierung zwischen kardialem und nichtkardialem Lungenödem

5. Zweifel über Situation und Therapie bei atem- und kreislaufinsuffizienten Patienten.

5.2.12 Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz

Zunächst sollte eine konsequente kausale Therapie der zugrunde liegenden Herzkrankheit erfolgen (z. B. antihypertensive Therapie, Korrektur eines Herzklappenfehlers, revaskularisierende Maßnahmen bei koronarer Herzkrankheit). Eine Herzinsuffizienz kann auch durch *allgemeine Maßnahmen* gebessert werden:

- körperliche Schonung, gegebenenfalls Bettruhe;
- Gewichtsreduktion; entsprechende kardiale Diät mit kleinen, leichten Mahlzeiten;
- salzarme Diät (< 5 g NaCl/d).

Pathophysiologische Grundlagen einer medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz
Eine chronische Linksherzinsuffizienz ist entsprechend des klinischen Schweregrades gekennzeichnet zum einen durch ein *Rückwärtsversagen* (Lungenstauung) und durch ein Vorwärtsversagen (niedriges Schlagvolumen). Durch die kompensatorische Aktivierung des Sympathikus und die vermehrte Bildung von Angiotensin II kommt es zu einer Zunahme der Vasokonstriktion im arteriellen Gefäßschenkel (Anstieg des systemvaskulären Widerstandes). Aldosteron- und ADH-Freisetzung führen zu einer Salz- und Wasserretention und damit zu einer Volumenbelastung des Herzens (näheres siehe unter Pathophysiologie der Herzinsuffizienz).

Abbildung 5.50 a zeigt eine grobschematische Darstellung der hämodynamischen Konstellation bei normaler Myokardkontraktilität. Bei einer chronischen Herzinsuffizienz steigt kompensatorisch der systemvaskuläre Widerstand an, ein drohender Blutdruckabfall soll verhindert werden (Abb. 5.50 b). Die Nachlast, gegen die das Herz anpumpen muß, nimmt jedoch erheblich zu, die Folge ist eine deutliche Abnahme des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens (Vorwärtsversagen). Als Folge der Herzinsuffizienz kommt es ferner zu einer Stauung in den Lungenvenen, der endodiastolische linksventrikuläre Füllungsdruck steigt an. Die klinischen Symptome sind Luftnot bis hin zum Zeichen eines akuten Lungenödems.

Das therapeutische Prinzip liegt zum einen in einer Senkung der Vorlast durch Diuretika

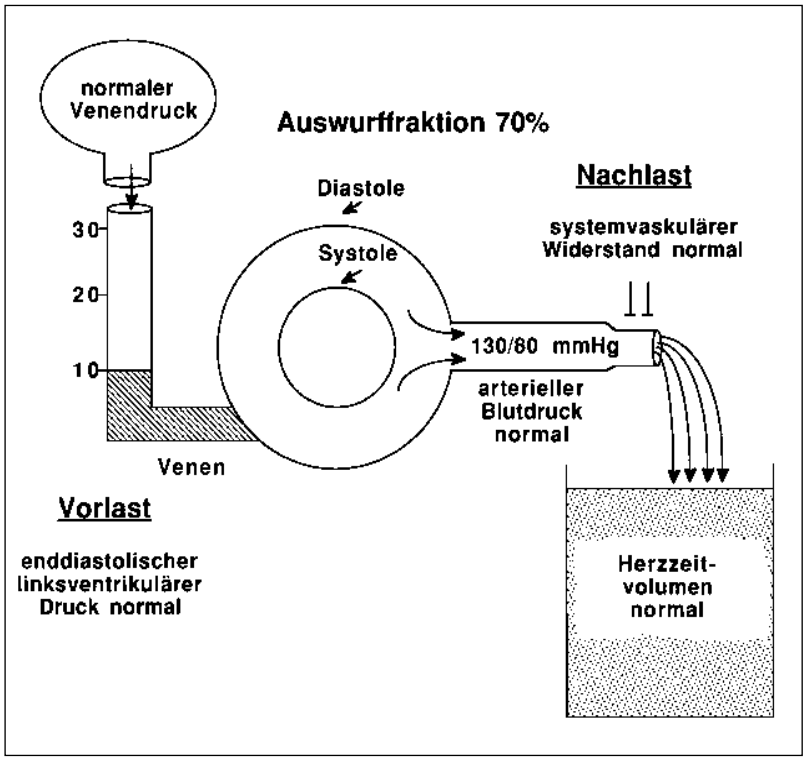


Abb. 5.50 a Hämodynamik bei Herzinsuffizienz
a: normale Myokardkontraktilität

und venöse Vasodilatantien (Nitrate) und zum anderen in einer Senkung der Nachlast durch arterielle Vasodilatantien (ACE-Hemmer).

Wie aus Abbildung 5.50 c zu entnehmen ist, führt die Nachlastsenkung wieder zu einer deutlichen Zunahme des Herzminutenvolumens.

Die Behandlung einer Herzinsuffizienz besteht in einer Kombinationstherapie, die sich an den klinischen Symptomen des Patienten orientiert. Bei hämodynamisch instabilen Patienten empfiehlt sich eine invasive Kontrolle durch einen Einschwemmkatheter, um so anhand hämodynamischer Parameter einen optimierten Therapieerfolg erzielen zu können. (Siehe Abschnitt 2.4 akute Herzinsuffizienz.)

Medikamentöse Therapie.

Wirkprinzip einer *diuretischen Therapie* ist die Hemmung der Natriumrückresorption in den Tubuli der Nieren und die dadurch bedingte Steigerung der Natrium- und Wasserausscheidung.

Thiazide (z. B. Hydrochlorothiazid) hemmen die Natriumrückresorption im proximalen Teil des distalen Tubulus. Schleifendiuretika (Furosemid, Ethacrynsäure) wirken überwiegend im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Durch Thiazide kann bis zu 10 % des filtrierten Natriums ausgeschieden werden.

Demgegenüber verursachen Schleifendiuretika eine Ausscheidung von bis zu 25 % des filtrierten Natriums. Dies erklärt die wesentlich stärkere diuretische Wirkung der Schleifendiuretika.

Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton) sowie die Pseudoaldosteron-Antagonisten (Amilorid, Triamteren) greifen am Ende des distalen Nierentubulus an und können bis zu 15 % der filtrierten Natriummenge ausscheiden. Spironolacton, Triamteren und Amylorit hemmen darüber hinaus die Kaliumausscheidung (kaliumsparende Diuretika). Im gegensatz dazu verursachen Thiazide und Schleifendiuretika eine Zunahme der Kaliumausscheidung (Kaliurese).

Bei der chronischen Therapie mit Diuretika empfiehlt sich daher zur Vermeidung einer

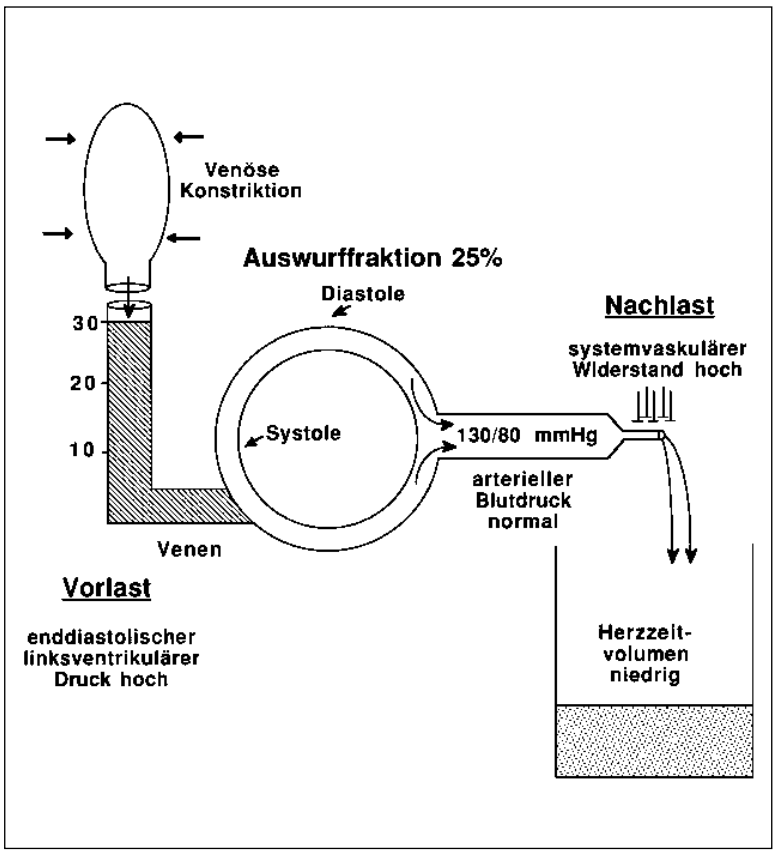


Abb. 5.50 b Hämodynamik bei Herzinsuffizienz
b: Myokardkontraktilität reduziert

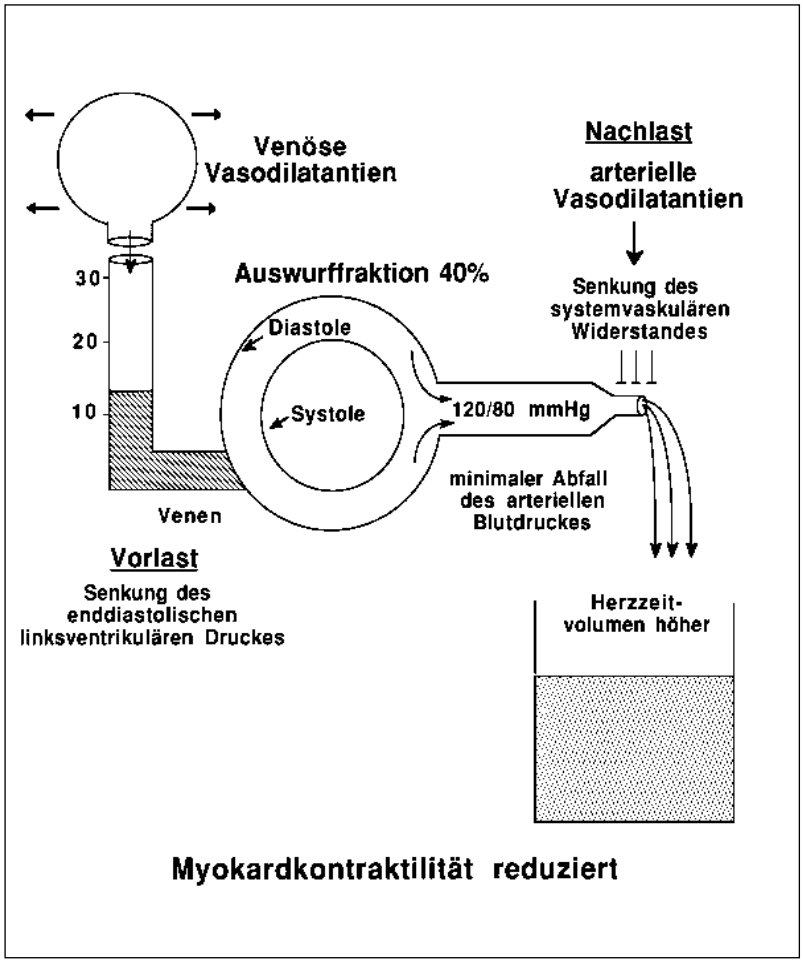


Abb. 5.50c Hämodynamik bei Herzinsuffizienz c: Therapie mit Vasodilatantien bei Herzinsuffizienz (Nach: J. W. Hurst: The heart, Mc Graw Hill 1990)

Hypokaliämie die Kombination eines kaliumausscheidenden mit einem kaliumsparenden Diuretikum.

Während Spironolacton, Triamteren, Amilorid und die Thiazide bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin > 2 mg%) nicht mehr wirksam sind und daher nicht verwendet werden dürfen, sind Schleifendiuretika auch bei einem Glomerulumfiltrat < 5 ml/min weiterhin diuretisch wirksam.

Bei der oralen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist eine chronische Medikation mit einem Diuretikum zur antiödematösen Therapie und zur Reduktion der Lungenstauung, sinnvoll.

Darüber hinaus haben Diuretika durch Beeinflussung des Arachidonsäurestoffwechsels eine direkte vasodilatierende Wirkung.

Positiv inotrop wirksame Pharmaka.

Herzglykoside (Digitalisglykoside) steigern die myokardiale Kontraktionskraft durch Hemmung der Na-K-ATPase und einen entsprechenden Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration.

Obwohl die Wirkung der Herzglykoside auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels gering ist, werden Digitalispräparate häufig zur Langzeittherapie einer chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt.

Digitalispräparate bessern die klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz. Ob sich jedoch unter einer solchen Therapie die Prognose der Patienten verbessert, konnte bisher durch keine Studie geklärt werden.

Zur Langzeittherapie mit Herzglykosiden sind in erster Linie *Digoxinpräparate* (Acetyldigoxin oder β-Methyldigoxin) empfehlenswert. Diese Glycoside werden oral ausreichend resorbiert (Bioverfügbarkeit bei einer oralen Therapie

etwa 80–90 %). Die Serumhalbwertszeit ist im Vergleich zu Digitoxin relativ kurz (1,5–2 Tage). Die Serumwirkspiegel sind daher durch die Dosisanpassung gut zu steuern. Die Digoxinderivate werden überwiegend renal eliminiert (60–80 %).

Bei Niereninsuffizienz kommt es daher zu einer Erhöhung des Digitalisspiegels.

Digitoxin wird oral gut resorbiert (fast 100 %). Die Elimination erfolgt überwiegend metabolisch. Eine Niereninsuffizienz verursacht daher keinen Anstieg des Digitoxinspiegels.

Bei Niereninsuffizienz sollte die Digitalisierung mit einem Digitoxinpräparat erfolgen.

Allerdings ist die Serumhalbwertszeit von Digitoxin sehr lang (6–8 Tage). Bei zu hohen Dosierungen besteht die Gefahr einer bedrohlichen Kumulation dieses Wirkstoffs im Serum. Es sollten daher bei normaler Nierenfunktion orale Digoxinpräparate bevorzugt werden.

Eine weitere wesentliche Glykosidwirkung ist auch eine *direkte Hemmung der atrio-ventrikulären Überleitung (negativ-dromotrope Wirkung)*. Darüber hinaus wirken Digitalisglycoside indirekt negativ-dromotrop durch eine *Vagusstimulation.*

Eine wesentliche Indikation für eine Therapie mit Digitalisglykosiden sind daher hämodynamisch relevante tachykarde, supraventrikuläre Rhythmusstörungen mit einer schnellen Überleitung auf den Ventrikel (Vorhofflimmern, Vorhofflattern).

Wenn eine rasche Wirkung erwünscht ist, sollten die Digitalisderivate intravenös verabreicht werden.

Nebenwirkungen.

Bei einer Digitalisüberdosierung (geringe therapeutische Breite!) kann es zu Intoxikationserscheinungen kommen, die sich in bedrohlichen Herzrhythmusstörungen manifestieren können.

Toxische Konzentrationen von Herzglykosiden verursachen unterschiedlichste Erscheinungsformen ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien (av-Blockierungen, Vorhoftachykardien, ventrikuläre Extrasystolien). Darüber hinaus treten gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen), ferner zentralnervöse Störungen und Sehstörungen auf. Angesichts geringer Abklingquoten werden Überdosierungserscheinungen häufiger bei Digitoxin-Präparaten beobachtet. Bei Niereninsuffizienz besteht bei Digoxin-Präparaten, die überwiegend renal eliminiert werden, die Gefahr einer Überdigitalisierung.

Eine Überdosierung von Herzglykosiden kann durch die Bestimmung der Digitaliskonzentration im Blut verifiziert werden.

Aufgrund einer Medikamenteninterferenz kommt es bei einer gleichzeitigen Therapie mit einem Chinidinpräparat zu einem Anstieg des Digoxinplasmaspiegels.

Bei Hypokaliämie, Hypercalcämie, Hypothyreose ist mit einer erhöhten Digitalisempfindlichkeit zu rechnen.

Behandlung von Digitalisnebenwirkungen.

Bei bradykarden Rhythmusstörungen ist eine Therapie mit Atropin (1 mg s. c. oder i. v.) erfolgversprechend.

Falls hämodynamisch relevante bradykarde Rhythmusstörungen durch Atropin nicht beherrscht werden können, muß eine passagere Schrittmachersonde gelegt werden.

Bei Extrasystolien erweist sich Diphenylhydantoin (125–250 mg langsam i. v.) als wirksam.

Auch sollte der Serumkaliumspiegel durch eine entsprechende Kaliumzufuhr bis in den oberen Normbereich angehoben werden.

Eine Digitalisintoxikation ist lebensgefährlich, eine Monitorüberwachung ist daher zwingend erforderlich.

Zur Elimination toxischer Digoxinspiegel sind Fab-Antikörper besonders wirksam. (s. Kap. 23, Abschn. 5.1)

Vasodilatantien. Durch eine direkte Stimulation der Guanylatcyclase in den glatten Muskelzellen der Gefäße wirken *Nitropräparate* vasodilatatorisch. Die vasodilatatorische Wirkung ist vor allem in venösen Gefäßen ausgeprägt.

Nitrate bewirken eine Zunahme des venösen „pooling“ und senken dadurch die Vorlast des Herzens. Eine orale Therapie der chroni-

schen Herzinsuffizienz mit Nitropräparaten hat sich vor allem bei Patienten mit Zeichen einer Lungenstauung bewährt.

Bei einer Langzeittherapie ist jedoch mit einer Toleranzentwicklung und damit mit einer Abnahme der Nitratwirkung zu rechnen. Nach Absetzen der Nitratmedikation ist die Toleranz schnell reversibel. Es wird daher eine Intervalltherapie mit einem dosisfreien Intervall von etwa 8 Stunden empfohlen.

ACE-Hemmer.

Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmstoffe wirken blutdrucksenkend, indem sie die Umwandlung von Angiotensin I in das vasokonstriktorisch wirkende Angiotensin II und den Abbau von Bradykinin in inaktive Metaboliten hemmen (Abb. 5.51).

Bradykinin ist ein potenter Vasodilatator, der durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus Endothelzellen vasodilatierend wirkt. Stickstoffmonoxid ist ein endogener Mediator, der an den glatten Muskelzellen durch Stimulation der Guanylatcyclase relaxierend wirkt.

Angiotensin II ist darüber hinaus ein Wachstumsfaktor, der bei der Ausbildung einer kardialen Hypertrophie und auch bei der Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur einen Rolle spielt (siehe Abschnitt 5.2.2 Pathophysiologie).

ACE-Hemmstoffe führen daher über die verminderte Bildung von Angiotensin II auch unabhängig von ihren akuten hämodynamischen Effekten zu einer Rückbildung der Hypertrophie.
Bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz haben sich ACE-Hemmstoffe besonders bewährt. Durch die vasodilatierende Wirkung im Bereich des arteriellen Gefäßschenkels wird das insuffiziente Herz entlastet und die körperliche Belastbarkeit verbessert.

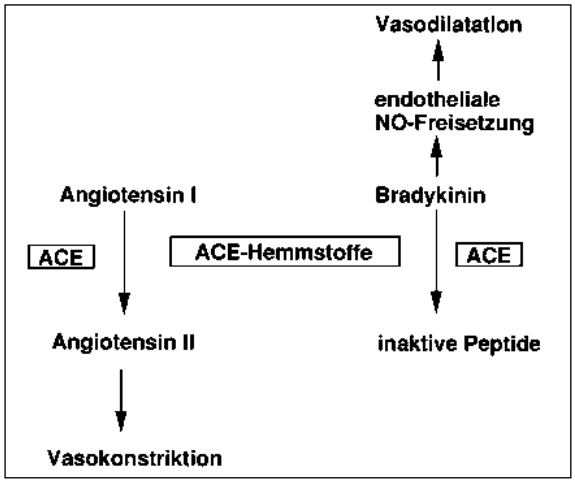


Abb. 5.51 Wirkungsprinzip der ACE-Hemmstoffe; ACE = Angiotensin converting enzyme, NO = Stickstoffmonooxyd

Erstmals konnte durch die Mitte der 80er Jahre durchgeführte CONSENSUS I-Studie eindeutig nachgewiesen werden, daß bei Vorliegen einer schweren Herzinsuffizienz durch ACE-Hemmer auch die Prognose verbessert wird. Bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz nahm die Mortalitätsrate signifikant ab. Auch bei leichteren Formen einer Herzinsuffizienz führen ACE-Hemmer zu einer Verbesserung der Prognose (SOLVD-Studie). Darüber hinaus verhindern ACE-Hemmstoffe auch bei leichteren Formen einer Herzinsuffizienz eine weitere Progression der Herzinsuffizienz (Munich Mild Heart Failure Trial).

ACE-Hemmstoffe sind daher ein unverzichtbarer Bestandteil bei der Kombinationstherapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Die Abnahme des Auswurfwiderstandes hat eine deutliche Zunahme des Schlagvolumens zur Folge. Die hämodynamische Stabilisierung bewirkt einen Abfall des kompensatorisch erhöhten Plasmakatecholaminspiegels. Letzterer Effekt hat wiederum eine Hochregulation kardialer Beta-Rezeptoren zur Folge.

Die Entlastung des linken und rechten Ventrikels führt zu einer Abnahme der Herzgröße und zu einer Rückbildung der Myokardhypertrophie. Auch die Bindegewebsvermehrung im Myokardgewebe bildet sich infolge der verminderten Einwirkung des Wachstumsfaktors Angiotensin II zurück.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß durch das Zusammenwirken der o.g. Effekte sich Symptomatik (NYHA-Klassifikation), Belastbarkeit und Lebensqualität der Patienten bessern.

Durch mehrere Studien konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß eine konsequente und adäquat dosierte Therapie mit ACE-Hemmstoffen die Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten senkt.

Eine Herztransplantation ist bei herzinsuffizienten Kranken dann angezeigt, wenn alle angewandten Therapiemaßnahmen ineffektiv geblieben sind, eine Überlebenszeit von mehr als einem Jahr unwahrscheinlich ist und die Herzinsuffizienz eher Progredienz erkennen läßt.

Die günstigsten *Voraussetzungen für eine Transplantation* bestehen bei

- einem Alter unter 55 Jahre
- normalen Widerstandsverhältnissen im kleinen Kreislauf,
- normaler bzw. annähernd normaler Funktion der anderen Organe und
- stabiler psycho-sozialer Situation.

Als wesentliche Kontraindikationen kommen in Betracht:

- floride Infekte,
- Drogen- bzw. Alkoholabhängigkeit und
- Diabetes mellitus mit Spätfolgen.

Durch die derzeit wirksamen immunsuppressiven Maßnahmen, insbesondere durch die Einführung des Ciclosporins, hat sich die 1-Jahres-Überlebensrate auf etwa 80 %, die 5-Jahre-Überlebensrate auf etwa 70 % erhöht.

Wie auch nach der Transplantation anderer Organe sind die häufigsten postoperativen Komplikationen die Abstoßungsreaktion und Infektionen im Gefolge der langfristigen Immunsuppression.

Gefürchtet sind Infektionen sowohl bakterieller Natur (bevorzugt gram-negative Keime) als auch viraler Genese (bevorzugt Cytomegalie-Virus).

Das Vorliegen von Kontraindikationen wie schwere pulmonale Hypertonie, parenchymatöse Lungenerkrankung oder Zustand nach Lungenembolie hat einzelne Transplantationszentren veranlaßt, die gleichzeitige Transplantation von Herz und Lungen vorzunehmen.

Ein prothetisches Kunstherz kann unter bestimmten Umständen die Zeitspanne bis zur Verfügbarkeit eines der raren Spenderherzen überbrücken.

5.2.13 Therapie bei akuter Herzinsuffizienz

Akutes Linksherzversagen (z. B. auf dem Boden eines akuten Herzinfarktes) oder eine akute Verschlechterung einer chronisch bestehenden Linksherzinsuffizienz kann zum einen zu einer dramatischen Zunahme der Lungenstauung mit Ausbildung eines Lungenödems führen, zum anderen als Folge des Vorwärtsversagens zu einem kardiogenen Schock.

Für die Therapie einer akuten Herzinsuffizienz ist die adäquate Diagnostik der zugrunde liegenden Herzkrankheit entscheidend. Ein neu aufgetretenes Herzversagen infolge eines akuten Myokardinfarkts erfordert eine möglichst rasche Rekanalisation des betroffenen Gefäßes (Thrombolyse oder primäre Koronarangioplastik, s. Abschnitt 11: Koronare Herzkrankheit). Bei der Therapie einer dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz sollte primär die vasokonstriktorische Wirkung der neuroendokrinen Hormone (Katecholamine, Renin-Angiotensin-System) berücksichtigt werden. Was für die chronische Herzinsuffizienz gilt ist auch für die akute Herzinsuffizienz von entscheidender Bedeutung: Nicht nur der arterielle Blutdruck, sondern auch das Herzminutenvolumen und der systemvaskuläre Widerstand sind für die Therapieoptimierung entscheidend.

Die Therapie einer akuten Herzinsuffizienz sollte immer auf einer entsprechend ausgerüsteten Intensivstation durchgeführt werden. Eine optimierte Differentialtherapie des kardialen Pumpversagens hat unter einer kontinuierlichen Überwachung mittels Einschwemmkatheter zu erfolgen.

Der Therapieerfolg einer Nachlastsenkung, einer Vorlastsenkung oder einer positiv inotropen Wirkung kann sofort durch die Änderung der entsprechenden hämodynamischen Parameter (Schlagvolumen, systemvaskulärer Widerstand, pulmonal-arterielle Drücke bzw. pulmonal-kapillarer Verschlußdruck) beurteilt werden.

Nitroprussidnatrium (chemische Strukturformel $Na_2[Fe(CN)_5NO]$) wirkt ähnlich den Nitraten über die NO-Gruppe durch Stimulation der gelösten Guanylatcyclase in den glatten Gefäßmuskelzellen. Die Aktivierung dieses Enzyms führt zu einer vermehrten intrazellulären Synthese von cGMP. Der cGMP-Anstieg hat eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur zur Folge. In den einzelnen Gefäßabschnitten ist jedoch die vasorelaxierende Wirkung von Nitroprussidnatrium und Nitropräparaten unterschiedlich stark ausgeprägt.

Nitrate wirken in den Venen stark vasodilatatorisch. Die gefäßrelaxierende Wirkung ist jedoch in den Arteriolen, die den system-vaskulären Widerstand und damit die Nachlast des linken Ventrikels steuern, nur geringgradig ausgeprägt. Intravenös verabreichte Nitrate führen zu einer Reduzierung der Vorlast des Herzens. Demgegenüber wirkt *Nitroprussidnatrium* stark gefäßerweiternd in den Arteriolen und Venen. Die Folge ist eine potente Senkung der Vorlast *und* der Nachlast.

Bei einer akuten Herzinsuffizienz wird *Nitroglycerin* intravenös verabreicht, wenn ein klinisch relevantes Rückwärtsversagen des Herzens vorliegt und damit der enddiastolisch linksventrikuläre Verschlußdruck (= PCWP) gesenkt werden soll.

Bei der *Therapie einer akuten Linksherzinsuffizienz* mit Vorwärtsversagen hat sich eine intravenöse Verabreichung von *Nitroprussidnatrium* hervorragend bewährt, da die Halbwertszeit dieser Substanz kurz ist. Nach Absetzen von Nitroprussidnatrium ist die Wirkung innerhalb weniger Minuten vollständig abgeklungen. Durch die potente vasodilatatorische Wirkung in den Arteriolen kann daher die Nachlast optimal „titriert" werden.

Bei hohem systemvaskulären Widerstand führt die Nachlastsenkung zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens (s. Abschnitt 2.2 Pathophysiologie). Zusätzlich verursacht Nitroprussidnatrium ähnlich den Nitraten eine deutliche Abnahme der Vorlast des Herzens und damit eine Besserung der Lungenstauung. Die Dosierung wird nach der Wirkung titriert (zwischen 0,2 und 10 µg/kg/min i. v.). Auch Nitroglycerin wird nach der Wirkung dosiert (zwischen 1 und 10 mg/h).

Bei Zeichen einer relevanten Lungenstauung sollte simultan zur Vorlastsenkung mit Nitropräparaten zusätzlich eine hochdosierte Therapie mit *Schleifendiuretika* durchgeführt werden.

Durch die starke diuretische Wirkung kommt es zu einer deutlichen Reduktion des Plasmavolumens und damit zu einer Abnahme der linksventrikulären Vorlast. Darüber hinaus beeinflussen Schleifendiuretika unabhängig von ihren primären diuretischen Effekten den Gefäßtonus. So konnte gezeigt werden, daß bei Patienten durch Diuretika die Ansprechbarkeit der venösen Gefäße auf vasokonstriktorische Stimuli abgeschwächt wurde. Dies führt zu einer Zunahme des venösen „pooling".

Falls bei einer akuten Herzinsuffizienz das Herzminutenvolumen mit Vasodilatantienten allein nicht ausreichend gesteigert werden kann, ist eine Therapie mit positiv inotropen Medikamenten (z. B. Katecholaminen) indiziert.

Bei einer akuten Verschlechterung einer Herzinsuffizienz ist meist das Schlagvolumen deutlich erniedrigt und der systemvaskuläre Widerstand exzessiv erhöht. Bei dieser hämodynamischen Konstellation empfiehlt sich initial eine intravenöse Therapie mit einem *Katecholamin*, das gleichzeitig vasodilatierend wirkt. Primär vasokonstriktorisch wirksame Katecholamine (z. B. Norphenephin) sind beim akuten Linksherzversagen kontraindiziert: ohne eine adäquate positiv inotrope Wirkung führt eine Zunahme der Vasokonstriktion zu einer dramatischen Nachlasterhöhung, was einen kardiogenen Schock zur Folge haben kann (s. Abschnitt 2.2 Pathophysiologie).

Als therapeutische Richtlinie sollte daher gelten: *eine positiv inotrope Therapie sollte nur in Kombination mit einer adäquaten Vasodilatation durchgeführt werden.*

Die Wirkung der Katecholamine ist auf die Stimulation mehrerer Rezeptoren zurückzuführen: (Tab. 5.3.): eine Stimulation der Beta1-Rezeptoren der Myozyten verursacht einen positiv inotropen Effekt. Stimulation der Beta1-Rezeptoren im Erregungsleitungssystem verursacht einen positiv chronotropen Effekt im Sinusknoten und eine verbesserte Überleitung im av-Knoten. Eine Stimulation von Beta2-Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur führt zu einer Vasodilatation und damit zu einer Abnahme der Vor- und Nachlast des Herzens. Neuerdings kann es als gesichert angesehen werden, daß auch im Sarkolemm der Myozyten Beta2-Rezeptoren existieren, die in Analogie zum Beta1-Rezeptorsystem die Adenylatcyclase stimulieren und damit positiv inotrop wirken. Allerdings ist die Zahl der Beta2-Rezeptoren deutlich geringer (zwischen 20 und 30 %). Durch eine maximale Stimulation der Beta2-Rezeptoren kann die Myokardkontraktilität im Vergleich zur Beta1-Wirkung demnach deutlich weniger gesteigert werden (etwa 30 % der Beta1-Wirkung).

Stimulation der postsynaptischen Alpha1-Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion. Stimulation der präsynaptischen Alpha2-Rezeptoren führt zu einer Hemmung der Noradrenalinfreisetzung aus den terminalen Nervenenden.

In der Intensivmedizin hat sich zur Therapie der Herzinsuffizienz der Einsatz von *Dobutamin* in den Dosierungen zwischen 2,5 µg/kg/min und 15 µg/kg/min bewährt.

Dopamin wirkt dosisabhängig (4–10 µg/kg/min) positiv inotrop, aber auch vasokonstriktorisch (Tab. 5.4). Bereits in niedrigen Dosen (2 bis 3 µg/kg/min) stimuliert es die dopaminergen Rezeptoren in den Nierengefäßen.

Stimulation der dopaminergen Rezeptoren der Nierenarterien führt in diesem Stromgebiet zu einer Vasodilatation und folglich zu einer Umverteilung des Blutvolumens zugunsten der Nieren.

In der Intensivtherapie wird Dopamin daher überwiegend niedrig dosiert zur Verbesserung der Nierendurchblutung eingesetzt.

Primär vasokonstriktorisch wirksame Katecholamine (z. B. Norphenephrin) sollten bei der Therapie der Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden (s. oben). Auch Noradrenalin hat trotz seiner potenten positiv inotropen Wirkung angesichts seiner Vasokonstriktion keinen günstigen Einfluß auf die Hämodynamik eines schwer herzinsuffizienten Patienten.

Tabelle 5.3 β_1-Rezeptor-vermittelte kardiale Effekte von Katecholaminen

	SK (Frequenz)	Kontraktilität
Dopamin	++ (dosisabh.)	+++ (dosisabh.)
Noradrenalin	+++	+++
Adrenalin	+++	+++
Isoproterenol	+++	+++
Orciprenalin	+++	+++
Dobutamin	+	+++

Tabelle 5.4 Rezeptor-vermittelte Gefäßwirkungen der Katechomaline

	α_1-Rezeptoren	β2-Rezeptoren	Dopamin-Rezeptoren
	Konstriktion	Dilatation	renale Perfusion ↑
Dopamin	o – +++ (dosisabh.)	o – + (dosisabh.)	+++
Noradrenalin	+++	o	o
Adrenalin	+++	++	o
Isoproterenol	o	+++	o
Orciprenalin	o	+++	o
Dobutamin	o bis +	+	o

Dopexamin ist ein neuentwickeltes Katecholamin, das selektiv die Beta2-Rezeptoren stimuliert ohne nennenswerte Wirkung auf die kardialen Beta1-Rezeptoren und die Alpha-Rezeptoren. Darüber hinaus stimuliert Dopexamin die Dopaminrezeptoren.

Bei der Indikationsstellung für eine Therapie einer schweren Herzinsuffizienz mit Katecholaminen ist jedoch zu berücksichtigen, daß es infolge eines exzessiv angestiegenen Plasmakatecholaminspiegels zu einer selektiven Schädigung sarkolemmaler Beta1-Rezeptoren kommt. Zusätzlich wird die Adenylatcyklase durch eine Zunahme des inhibitorisch wirksamen Gi-Proteins funktionell entkoppelt. Ferner kommt es durch die Verabreichung exogener Katecholamine zu einer weiteren Beeinträchtigung des β-adrenergen Stimulationsmechanismus. Somit ist der Nutzen einer intravenösen Dauertherapie mit Katecholaminen bei einer schweren Herzinsuffizienz begrenzt.

Möglicherweise bietet eine intravenöse Verabreichung des Beta2-Sympathomimetikums Dopexamin eine therapeutische Alternative: Beta2-Rezeptoren werden durch endogene Katecholamine nicht geschädigt. Allerdings kommt es in Analogie zu den Beta1-Rezeptoren ebenfalls zu einer funktionellen Entkopplung der Beta2-Rezeptoren. Durch die gleichzeitig bestehende potente nachlastsenkende Gefäßwirkung wird Dopexamin jedoch in der Intensivmedizin bei der Therapie der schweren Herzinsuffizienz erfolgreich eingesetzt.

Die Tabellen 5.3 und 5.4 enthalten eine Zusammenstellung der rezeptorvermittelten Effekte der verschiedenen Katecholamine auf Herz und Gefäße.

Bei einer unzureichenden Katecholaminwirkung sollten zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse positiv inotrop wirksame vasodilatierende Pharmaka verabreicht werden, die unabhängig vom β-adrenergen System wirken.

In der Intensivmedizin haben sich zur Therapie des akuten Linksherzversagens vor allem *Phosphodiesterase-III-Hemmer* (z. B. Amrinon und Milrinon) bewährt.

Phosphodiesterase-III-Hemmer hemmen den Abbau von cAMP (Abb. 5.52). Der dadurch bedingte Anstieg des cAMP-Spiegels verursacht eine ausreichende Vasodilatation und wirkt darüber hinaus am Myokard positiv inotrop. Ein

weiterer Vorteil der Phosphodiesterase-III-Hemmer liegt in der dauerhaften Wirkung, ein Gewöhnungsphänomen bzw. eine Wirkungsabschwächung bei Dauertherapie wurde bisher nicht beobachtet. Die Wirkung der Phosphodiesterase-III-Hemmer ist rezeptorunabhängig. Amrinon wirkt darüber hinaus möglicherweise durch eine Umverteilung des Herzminutenvolumens zugunsten der Niere stark diuretisch.

Ein weiterer wesentlicher Vorteil einer Therapie mit Phosphodiesterase-III-Inhibitoren liegt in der Möglichkeit einer *Kombinationstherapie mit Katecholaminen.* Bei gleichzeitiger Stimulation der Synthese von cAMP und Hemmung des Abbaus dieses second messengers kann die positiv inotrope Wirkung von Katecholaminen potenziert werden. Bei Phosphodiesterase-III-Inhibitoren kann es zu einem Abfall der Thrombozyten kommen, der sich jedoch nach Absetzen der Therapie wieder vollständig zurückbildet. Am häufigsten wird dieser Effekt bei Amrinon (in etwa 5–20 % der Fälle) beobachtet.

Bei der Therapie mit Amrinon hat sich eine Erhaltungsdosis von 0,5 mg/kg/h bewährt.

5.2.14 Therapie beim Lungenödem

Die *diagnostischen Leitsymptome* sind:
hochgradige Atemnot (Orthopnoe), fein- bis grobblasige feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungen (Distanzrasseln).

Ziel der Therapie:
rasche kardiale Entlastung, Senkung des überhöhten Drucks im Lungenkreislauf. Es haben sich folgende Maßnahmen bewährt:

- Hochlagerung des Oberkörpers, Senkung der Beine (Herzlagerung)
- Nitrobehandlung, z. B. Nitrolingualkapseln (2 Kapseln sublingual). In der Klinik Infusion von Nitroglycerin über einen zentralen Venenkatheter (z. B. 5–10mg/h);
- Sauerstoffzufuhr über eine Gesichtsmaske (3–4 l/min);
- rasch wirkende Diuretika: es empfiehlt sich die Gabe eines Schleifendiuretikums (z. B. Hydromidin 50 mg i. v.);
- vorsichtige Sedierung;
- bei Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz bzw. bei Nachweis eines relevanten Abfalls der arteriellen Sauerstoffsättigung Intubation und Beatmung mit Überdruck [hoher endexspiratorischer Druck (PEEP)], näheres siehe Spezialliteratur der Intensivmedizin;
- eine Therapie mit vasoaktiven Substanzen richtet sich nach der hämodynamischen Konstellation: ein auf dem Boden einer hypertensiven Krise aufgetretenes Lungenödem erfordert eine sofortige Senkung des arteriellen Blutdruckes (z. B. 10–20 mg Nifedipin per os) oder bei persistierend erhöhten Blutdruckwerten Nitroprussidnatrium (Dosierung durch individuelle Titration) oder Urapidil (z. B. 25 mg langsam i. v.). Beim kardiogenen Schock ist eine sofortige Therapie mit Katecholaminen indiziert (s. u.).

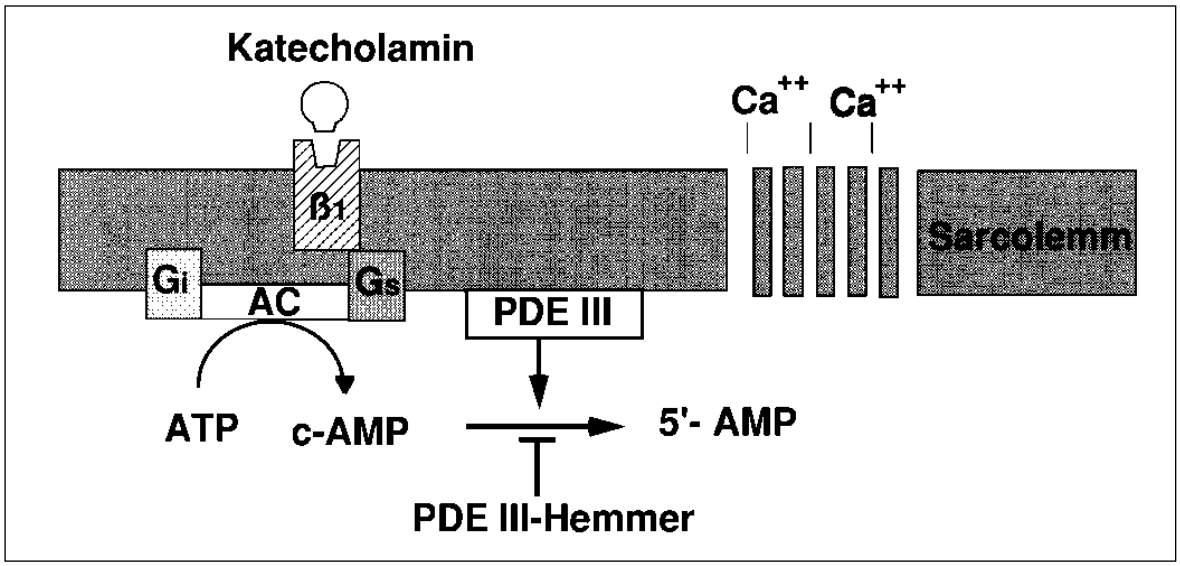


Abb. 5.52 Wirkungsmechanismus der Phosphodiesterase-III-Inhibitoren

5.3 Schock

H. Stobbe

Dem Schock liegt eine unzureichende Durchblutung der vitalen Organsysteme unterschiedlicher Ausprägung zugrunde, so daß es bei steigendem Schweregrad zu einem zunehmenden Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf mit nachfolgender Gewebehypoxie kommt.

In leichteren Fällen kann die Zirkulation durch Erhöhung der Herzaktivität sowie periphere Vasokonzentration als Ausdruck der gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems kompensiert werden.

Nimmt die Perfusion der Gewebe durch vermindertes Herzminutenvolumen, verstärkte Vasokonstriktion und Zentralisation des Kreislaufs weiter zu, so ist ohne eine entsprechende Therapie, unabhängig von der Ätiologie des Schocks, ein Zusammenbruch der vitalen Organsysteme zu erwarten.

Als Endpunkt steht ein Multiorganversagen.

Ätiologie. Folgende Störungen kommen als Ursache eines Schocks in Betracht:

- *Plötzliche Beeinträchtigung der absoluten oder relativen Herzleistung,*
- *vermindertes intravasales Blutvolumen und*
- *Regulationsstörung der Makro- und/oder Mikrozirkulation.*

Diese Störungen können isoliert oder miteinander kombiniert auftreten. Ein herabgesetzter Sauerstofftransport (DO_2) und ein verminderter bzw. behinderter Sauerstofftransport (VO_2) in die Peripherie ist ihnen gemeinsam.

Entsprechend der Struktur des hämodynamischen Systems kann fast jede der genannten Ursachen das Versagen der drei Regelgrößen Herzleistung, Gefäßtonus oder Blutvolumen bewirken.

Dabei ist das gemeinsame pathophysiologische Substrat der Schockformen die akute generalisierte Minderdurchblutung im Stoffwechselaktivteil des Gefäßsystems, die zum Sauerstoffmangel der Zellen führt und zunächst reversible Organschäden zur Folge hat.

Die Intensität der auslösenden Faktoren und die Dauer des bestehenden Schocks bedingen verschiedene Schweregrade dieses Krankheitsbildes. Häufig sind es mehrere Faktoren, die zugleich oder stufenweise den Schock verursachen. So ist der Schock vielfach ein stufenförmig ablaufendes Geschehen, wobei ein Stadium der Kompensation von einem Stadium der Dekompensation zu unterscheiden ist (Janssens und Hanrath).

Kardiogener Schock

Durch eine mangelhafte Förderleistung des Herzens kommt es zum Erliegen der Kapillardurchblutung.

Hämodynamisch ist der kardiogene Schock durch eine verminderte Pumpleistung und einen konsekutiven Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruckes über 20 mmHg gekennzeichnet.

Es besteht eine hochgradige Erniedrigung der Schlag- und Herzzeitvolumina (low output syndrome) bei regelmäßig bestehender Tachykardie.

Eine ausgeprägte Sympathikotonie bewirkt ein *Stadium der Kompensation*, wobei durch periphere Vasokonstriktion gelegentlich noch ein normaler arterieller Mitteldruck bei verschmälerter Blutdruckamplitude aufrecht erhalten wird (Zentralisation des Kreislaufs). Kann jedoch die Förderleistung des Herzens nicht verbessert werden, so führt dies zu einer Störung der Mikrozirkulation. Im Kapillarbereich stellt sich eine Stromverlangsamung und eine Viskositätserhöhung des Blutes mit Thrombozyten- und Erythrozytenaggregationen sowie Mikrothromben ein, die im Sinne des sludged-blood-Phänomens eine Obstruktion der Gefäße bewirken.

Aus der unzureichenden Perfusion großer Kreislaufabschnitte resultiert eine durch Hypoxie bedingte metabolische Azidose, die wiederum gemeinsam mit der Hypoxie zu Gefäßschädigungen und Volumenverlusten im Gewebe führt. Der dadurch erzielte Einfluß auf das Myokard reduziert die Leistung des Herzens. Dieser Circulus vitiosus mit allen deletären Folgen für den Organismus zielt schließlich auf den Zusammenbruch des Kreislaufs und bedingt den Übergang in das *Stadium der Dekompensation*, des irreversiblen Schocks.

Die *Symptomatik* des kardiogenen Schocks umfaßt blasse oder fahlzyanotische Haut, kalten Schweiß, kleinen, weichen Puls. Meistens liegt eine Tachykardie vor, soweit nicht eine Bradykardie den Zustand herbeigeführt hat.

Zum klinischen Bild gehören ferner beschleunigte Atmung, Hypoventilation, Cheyne-Stokes-Atmung, Kußmaul-Atmungstyp, Lungenstauung, Pneumonie, Pleuraergüsse, Blutdruckabfall systolisch unter 80 mmHg bei Normotonikern (bei Hypertonikern oft schon ab 140 mm Hg und niedriger).

Bei den Patienten ist das Bewußtsein beeinträchtigt; sie sind apathisch, verwirrt, somnolent bis bewußtlos.

Vielfach besteht eine Oligurie (Tagesmenge unter 500 ml) oder sogar eine Anurie (Urinausscheidung unter 100 ml/24R), so daß eine stündliche Kontrolle der Harnmenge notwendig ist. Es kommt zum Kreatininanstieg und zu Störungen des Elektrolythaushalts (Hyperkaliämie). Dabei ist das klinische Bild abhängig von Art, Schwere und Dauer der Grundkrankheit.

Der Rechtsherzinfarkt bedingt in diesem Zusammenhang Besonderheiten, da bei ihm bei normalem bis erniedrigtem pulmonalkapillären Verschlußdruck der rechtsatriale und der rechtsventrikuläre Druck deutlich erhöht sind.

Obstruktiver Schock

Dieser ist durch eine Behinderung der Auswurffunktion des Herzens hervorgerufen, wie sie sich bei fulminanter Lungenembolie, Aortenstenose, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie ergibt.

Bei Perikardtamponade und erhöhtem intrathorakalen Druck (u. a. durch Spannungspneumothorax oder Pleuraerguß) kann diese Schockform durch eine Begrenzung der diastolischen Füllung der Ventrikel provoziert werden.

Hypovolämischer Schock

Trotz normaler Pumpfunktion des Herzens wird dieser Schock durch Herabsetzung des venösen Rückstroms infolge von Volumenverlusten ausgelöst.

Diese treten auf bei massiver Blutung, Flüssigkeitsverlusten über die Nieren (durch Diuretika, bei verstärkter osmotischer Diurese u. a. im Rahmen eines Diabetes mellitus), über den Gastrointestinaltrakt (u. a. bei Erbrechen oder Durchfall) oder über die Haut (bei Verbrennungen, starkem Schwitzen, großen Wundflächen).

Distributiver Schock

Ausgelöst wird dieser Schock durch einen pathologischen Anstieg der Gefäßkapazität, wie er sich beim septischen, anaphylaktischen und dem (seltenen) spinalen Schock einstellt.

Der *septische Schock* ist als systemische Reaktion auf einen Einbruch pathogener Mikroorganismen oder ihrer Toxine zu verstehen. Er geht mit schweren Funktionsstörungen bzw. Versagen der Organsysteme einher, so daß eine hohe Letalität die Folge ist.

Unter hämodynamischem Aspekt folgt einer initialen hyperdynamen Phase mit erhöhtem Herzminutenvolumen und erniedrigtem Gefäßwiderstand eine fortgeschrittene hypodyname Phase, die durch Abfall von Herzminutenvolumen und arteriellem Blutdruck sowie einem Anstieg des Gefäßwiderstandes gekennzeichnet ist.

Der *anaphylaktische Schock* ist durch eine generalisierte Antigen-Antikörper-Reaktion, beispielsweise bei einem Kontrastmittelzwischenfall, ausgelöst.

Er zeichnet sich durch ein akutes Kreislaufversagen aus, das durch Freisetzung von Mediatorsubstanzen wie Katecholamine, Histamin und Serotonin und deren Einwirkung auf Gefäßmuskulatur und Gefäßwände mit nachfolgendem Tonusverlust bedingt wird.

Als Folge dieser allergisch-hyperergischen Reaktion finden sich Blässe, Exanthem, Gesichts-, Lid- und Glottisödem.

Der *spinale Schock* wird beim Menschen u. a. bei Wirbelsäulenverletzungen oder nach Spinalanästhesie beobachtet, wobei ein zentral ausgelöster Verlust des Gefäßtonus mit Auswirkungen auf myokardiale Kontraktilität und Blutdruck für das klinische Bild verantwortlich ist.

Die Therapie zielt auf eine möglichst umgehende Behebung der gestörten Sauerstoffversorgung der Gewebe bzw. Organe, den Ausgleich der

durch diese eingetretenen metabolischen Azidose und die Aufrechterhaltung eines für die lebenswichtigen Organe ausreichenden Perfusionsdruckes. Der lebensbedrohliche Zustand erfordert schnellste Hilfe, wenn möglich sofortige Einweisung auf eine Intensivstation. Bei zu spät einsetzender oder initial mangelhafter Versorgung des Patienten ergibt sich eine hohe Letalität.

Folgende *Maßnahmen* sind angezeigt:

- Flache Lagerung des Patienten auf einer festen Unterlage,
- Atemwege freimachen und freihalten. Frühe Indikation zur Intubation und Beatmung,
- Sedierung zwecks Abschirmung von äußeren Reizen und Senkung des Sympathikotonus. Blutdrucksenkende Wirkung der betreffenden Substanzen beachten!
- Ausreichende Behandlung vorhandener Schmerzen durch zentral wirkende Analgetika. Atemdepressive Wirkung dieser Substanzen beachten!
- Heparinbehandlung in Form „low dose"-Heparin zur Behebung der Störungen in der Mikrozirkulation, insbesondere einer disseminierten intravaskulären Gerinnung,
- Volumensubstitution bei erniedrigtem zentralen Venendruck und fehlender Lungenstauung. Anhebung des mittleren systemischen arteriellen Blutdrucks auf über 70 mmHg durch schrittweise Substitution. Bei sehr niedrigem systemischen Druck ist Dopamin (zwischen 5 und 8 µg/kg/min) indiziert.

Weitere Maßnahmen siehe Kapitel 5.4. „Akuter Herz-Kreislaufstillstand"

Bei *hypovolämischem Schock* durch massiven Blutverlust ist die Volumensubstitution durch Erythrozytenkonzentrate zu erreichen. Stehen diese nicht zur Verfügung, sind künstliche kolloidale Lösungen zu verabfolgen.

Bei den anderen Schockursachen ist der Volumenersatz grundsätzlich durch kolloidale Lösungen (Dextran, Gelatine, Hydroxäthylstärke) vorzunehmen.

Der *septische Schock* ist chirurgisch und/oder durch gezielte antibiotische Therapie zu bekämpfen. Im Vordergrund steht die Volumenexpansion. Wird ein mittlerer systemischer Druck über 70 mmHg nicht erreicht, ist die Verabfolgung von Noradrenalin als vasopressive Substanz angezeigt. Bei myokardialer Dysfunktion ist die Gabe von Dobutamin zweckmäßig.

Die Therapie des *anaphylaktischen Schocks* erfolgt mittels Adrenalin (0,1–0,3 mg i. v., ggf. Wiederholung), Verabfolgung von Sauerstoff sowie der parenteralen Gabe von kolloidalen Lösungen zur Volumenauffüllung.

Indiziert sind weiterhin Antihistaminika, Glucocorticosteroide und die Inhalation von Bronchospasmolytika. Über die Notwendigkeit zu Intubation und Beatmung ist entsprechend dem klinischen Bild zu entscheiden.

5.4. Akuter Herz-Kreislauf-Stillstand

S. Felix, G. Baumann

Die Ätiologie des akuten Herz-Kreislauf-Stillstandes ist vielfältig. Die wichtigsten Ursachen sind:

Koronare Herzkrankheit
- akuter Myokardinfarkt
- akute Verschlechterung einer ischämischen Kardiomyopathie
- seltener Koronarembolien und entzündliche Koronarerkrankungen

Kardiomyopathien
Entzündliche Erkrankungen (z. B. akute Endokarditis)
Akute Druck- bzw. Volumenbelastung des Herzens
- angeborene oder erworbene Herzklappenfehler
- Shuntvitien

Akute Herzrhythmusstörungen
- bradykarde Herzrhythmusstörungen (z. B. atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen)
- tachykarde Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien, Kammerflattern, Kammerflimmern)

Akute Vasodilatation
- Sepsis
- Anaphylaxie

Rupturiertes Aortenaneurysma
Lungenembolie
Elektrolytentgleisungen
Metabolische Entgleisungen

Die Symptomatik des akuten Herz-Kreislauf-Stillstandes umfaßt:

- Bewußtlosigkeit (etwa 10 s nach Herzstillstand)

- Atemstillstand (etwa 30–60 s nach Herzstillstand. Entweder völliges Sistieren der Atmung oder Schnappatmung)
- Weite, reaktionslose Pupillen (etwa 60 s nach Herzstillstand finden sich bereits lichtstarre Pupillen)
- Pulslosigkeit (A. carotis oder A. femoralis palpieren!)
- Blasse Haut.

Bei der Diagnose eines Herzstillstandes sollten unnötige diagnostische Maßnahmen wie der Versuch der Blutdruckmessung, einer Herz- oder Lungenauskultation unterbleiben. Auch das Tasten des Radialispulses ist wenig hilfreich. Schwache Pulsaktionen sind lediglich über der A. carotis und der A. femoralis zu tasten.

Im Hinblick auf die Therapie des Herz-Kreislauf-Stillstandes sind umgehend, unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie, die folgenden Maßnahmen zu ergreifen:
- flache Lagerung des Patienten auf einer harten Unterlage
- Atemwege freimachen und freihalten sowie Beatmung (Mund-zu-Mund-Beatmung bzw. bei Erfahrung Intubation)
- externe Herzmassage (Abb. 5.53)
- Koordination von Herzmassage und Beatmung (5 Thoraxkompressionen zu einer Ventilation)
- wenn vorhanden EKG-Ableitung über EKG-Elektroden und Defibrillation

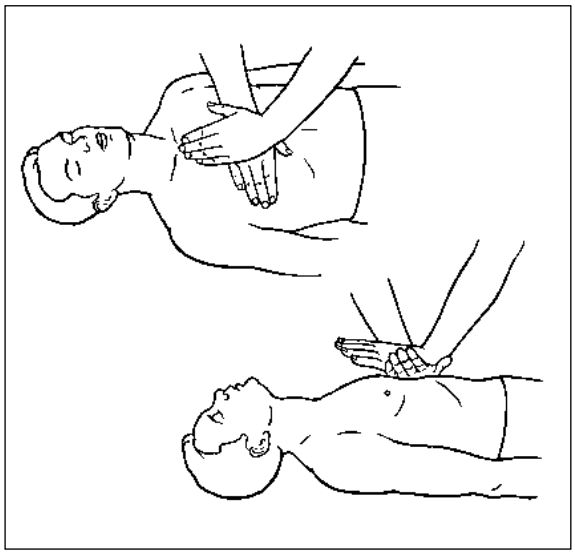


Abb. 5.53 Technik der extrathorakalen Herzmassage (nach Wehner/Schädlich)

- wenn vorhanden Gabe von Sauerstoff über den Guedeltubus bzw. den Trachealtubus
- Schaffung eines Venenzugangs
- Medikamente (intravenöse Gabe)

Die medikamentöse Therapie begrenzt sich auf wenige Präparate, die bei Bedarf sofort verfügbar sein sollten.

Sämtliche *Medikamente* sollten intravenös, möglichst über einen zentral-venösen Zugang verabfolgt werden.

Es empfiehlt sich, einen Subklaviakatheter zu legen. Wird kein venöser Zugang gefunden, so ist eine endotracheale Applikation vasoaktiver Substanzen (u.a. Adrenalin) möglich.

- Adrenalin: unabhängig von der Ätiologie des Herzkreislaufschocks ist Adrenalin das Medikament der Wahl (z. B. 1 mg i.v. oder 1. Ampulle 1:10 verdünnt als Bolus verabreichen). Falls im EKG elektrische Aktionen zu erkennen sind, sollten bei fehlendem Blutdruckanstieg weitere Dosierungen erfolgen;

- bei bradykarden Herzrhythmusstörungen: Atropin (1 mg i.v.), bei fehlender Wirkung Orciprenalin (0,5–1 mg i.v.).

Sollten durch die oben genannten Maßnahmen wieder ein meßbarer Blutdruckanstieg erreicht werden, kann ein festes Therapieschema nicht empfohlen werden.

Eine früher übliche hochdosierte Therapie mit Natriumkarbonat kann sich nachteilig auswirken: zum einen verschiebt sich die Oxyhämoglobinkurve mit einer erschwerten Freisetzung von Sauerstoff. Andererseits wirkt ein akuter pH-Anstieg negativ inotrop und hemmt insbesondere die Wirkung von Katecholaminen (weiteres siehe Spezialliteratur). Bei einem nachgewiesenen pH-Wert unter 7,0 empfiehlt sich jedoch die Gabe von Natriumkarbonat, da unterhalb eines pH-Wertes von 7,0 die kardiale Funktion sicher beeinträchtigt wird. Unter der Substitutionstherapie empfiehlt sich eine engmaschige Kontrolle des arteriellen pH-Wertes und der arteriellen Blutgase. Zur weiteren Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse siehe unter akuter Herzinsuffizienz. Angesichts der diversen Ätiologien des Herzkreislaufschocks muß die weitere Therapie an die Hämodynamik angepaßt werden.

5.5 Herzrhythmusstörungen

J. Witte

5.5.1 Vorbemerkungen

Als Herzrhythmusstörung wird eine unphysiologische Änderung der Herzschlagfolge bezeichnet, die entweder zu schnell (tachykard), zu langsam (bradykard) oder/und unregelmäßig (arrhythmisch, tachyarrhythmisch/-bradyarrhythmisch) sein kann. Eine Tachykardie hat definitionsgemäß eine Ruhefrequenz über 100/min, eine Bradykardie eine Frequenz unter 60/min.

Die Herzrhythmusstörung stellt kein eigenständiges Krankheitsbild dar, sondern ist in der Regel ein Symptom oder eine Komplikation eines – meist kardialen – Grundleidens oder die Folge einer neurovegetativen Regulationsstörung.

Nach dem Ort ihrer Entstehung im Herzen werden supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen unterschieden.

Die durch Herzrhythmusstörungen ausgelösten Symptome sind durch ihre Auswirkungen auf den Blutkreislauf bestimmt und reichen von harmlosen einzelnen Extrasystolen bis zur lebensbedrohlichen Asystolie bzw. zum Kammerflimmern (plötzlicher Herztod). Während letztere Formen nur durch sofortige notfallmedizinische Maßnahmen zu beherrschen sind, bleibt bei den übrigen Arrhythmien die Möglichkeit zu gezielten diagnostischen und differentialtherapeutischen Maßnahmen.

Die Basis der Rhythmusdiagnostik bildet die Elektrokardiographie (Standard-EKG, bedside-monitoring, Langzeit-EKG, Belastungs-EKG, intrakardiale Ableitungen, hochverstärktes EKG usw.).

Zur *Behandlung* von Herzrhythmusstörungen stehen neben einer breiten Palette antiarrhythmisch wirksamer Substanzen nichtmedikamentöse Verfahren (Rhythmuschirurgie, Ablationstechniken) und technische Geräte (Herzschrittmacher, Kardioverter/Defibrillator) zur Verfügung. Sie alle bedürfen einer gezielten Indikationsstellung und Effektivitätskontrolle.

Anatomie. Das für die Reizbildung und Erregungsleitung verantwortliche spezifische System des Herzens setzt sich aus Sinusknoten, intraatrialen Verbindungen, dem AV-Knoten, dem His- Bündel und den intraventrikulären Leitungsbahnen mit ihren peripheren Aufzweigungen, den Purkinje-Fasern, zusammen. Dieses spezifische System ist morphologisch und funktionell vom Arbeitsmyokard der Vorkammern und der Kammern zu unterscheiden.

Normale elektrische Aktivität des Herzens. Alle Zellen des Herzmuskels zeichnen sich durch folgende elektrische Grundeigenschaften aus:

- die Automatie,
- die Erregbarkeit,
- die Erregungsleitung und
- das Refraktärverhalten.

Grundlage für diese Eigenschaften ist die Fähigkeit der Zellmembranen, die Permeabilität für Kalium- und Natriumionen rasch zu ändern, aus der sich Spannungsänderungen zwischen Intra- und Extrazellularraum ergeben. Der transmembranöse Potentialunterschied in Ruhe beträgt –70 mV (Abb. 5.54) und stellt das Ruhepotential (RP) dar, das bei Entladung zum Aktionspotential (AP) wird. Dieses besitzt einen charakteristischen zeitlichen Ablauf (Phasen 0–4), der durch unterschiedliche transmembranäre Ionenströme bestimmt wird. Dies sind:

a) depolarisierende Einwärtsströme
   - schneller Na^+-Einstrom (Atrium und Ventrikel)
   - langsamer Ca^{++}/Na^+-Einwärtsstrom (Sinusknoten, AV-Knoten, Atrium und Ventrikel)

b) repolarisiernde K^+-Auswärtsströme
   - zeitabhängiger K^+-Auswärtsstrom (Ruhepotential)
   - repolarisierender K^+-Auswärtsstrom (Plateaustrom)
   - zeitabhängiger K^+-Auswärtsstrom (Schrittmacherstrom)

Für die Depolarisationsgeschwindigkeit des Aktionspotentials ist der schnelle Na^+-Einwärtsstrom verantwortlich (Phase 0). Bei einem Ruhepotential zwischen –80 und –90 mV erfolgt die Erregung innerhalb weniger ms. Nur die nodalen Zellen im Sinus- und AV-Knoten sind mit diesem schnellen Na^+-System nicht ausgerüstet. Sie sind dagegen in der Lage, über zeitabhängige K^+-Ströme eine spontane Impulsauslösung zu gewährleisten und fortgeleitete Aktionspotentiale auszulösen (Erregungsleitung). Der langsame Kaliumstrom ist ein zeitunabhängiger Strom und wird membranpotentialabhängig ak-

tiviert. Er bestimmt das Ruhepotential (Phase 4) und potentialabhängig die Phasen 2 und 3.

Von der Höhe des Ruhepotentials ist die Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung abhängig. Eine Abnahme des Ruhepotentials (z. B. bei Ischämie der Zellen) führt zu einer verminderten Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials bei gleichzeitiger Verkürzung der Plateauphase. Fällt das Ruhepotential unter eine kritische Höhe, ist die Fortleitung der Erregung durch den schnellen Na^+-Strom nicht mehr gewährleistet (Blockierung der Erregungsleitung).

Während der Phasen 2 und 3 des Aktionspotentials (Plateau) und zu Beginn der Repolarisationsphase können physiologischerweise ebenfalls keine fortgeleiteten Potentiale entstehen, da zu diesem Zeitpunkt das Natriumsystem komplett inaktiviert ist. Diese Phase der Refraktärzeit der Zelle wird in eine absolute und in eine relative Refraktärzeit unterschieden; während in ersterer überhaupt keine fortgeleiteten Aktionspotentiale ausgelöst werden können, ist dies während der relativen Refraktärphase nur mit erhöhten Schwellenreizen möglich. Unter pathophysiologischen Bedingungen kannt die Refraktärzeit sowohl länger als auch kürzer werden und über diese Störungen Auslösemechanismus für Arrhythmien werden. Eine ungestörte Herzerregung beruht auf der hohen Erregungsbildungsfrequenz im Sinusknoten, durch die andere Reizbildungsmechanismen nicht wirksam werden können (Abb. 5.55). Die Ruhe- und Aktionspotentiale der jeweils nachgeordneten Gewebestrukturen mit ihrer geringeren Automatiefrequenz, der erhöhten Dauer des Aktionspotentials und der Refraktärität ermöglichen diese Hierarchie der Sinuserregung.

5.5.2 Störungen der Erregungsbildung

Bei den kardialen Arrhythmien unterscheidet man Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen.

Häufig wirken auch beide Mechanismen zusammen (re-entry-Kreis).

Störungen der Erregungsbildung können sowohl im Sinusknoten (nomotop) als auch in entfernteren heterotopen (ektopen) Erregungsbildungszentren des Herzens ihren Ursprung haben.

Die Erregungsbildung kann entweder vermehrt oder vermindert sein.

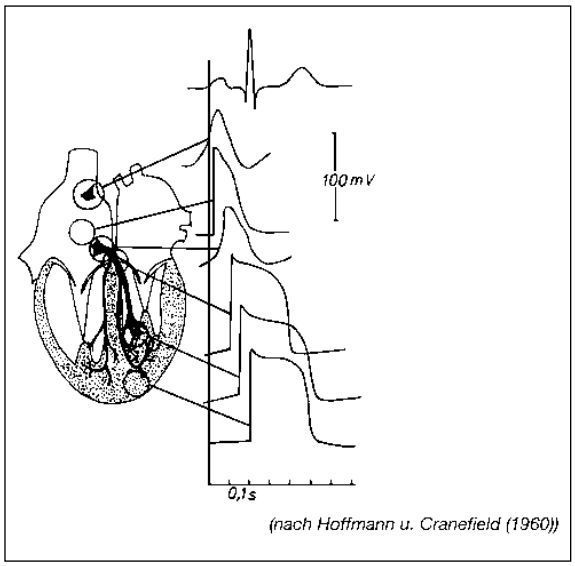


Abb. 5.55 Aktionspotentiale und Refraktärzeiten der unterschiedlichen Herzregionen (Hierarchie der Erregung)

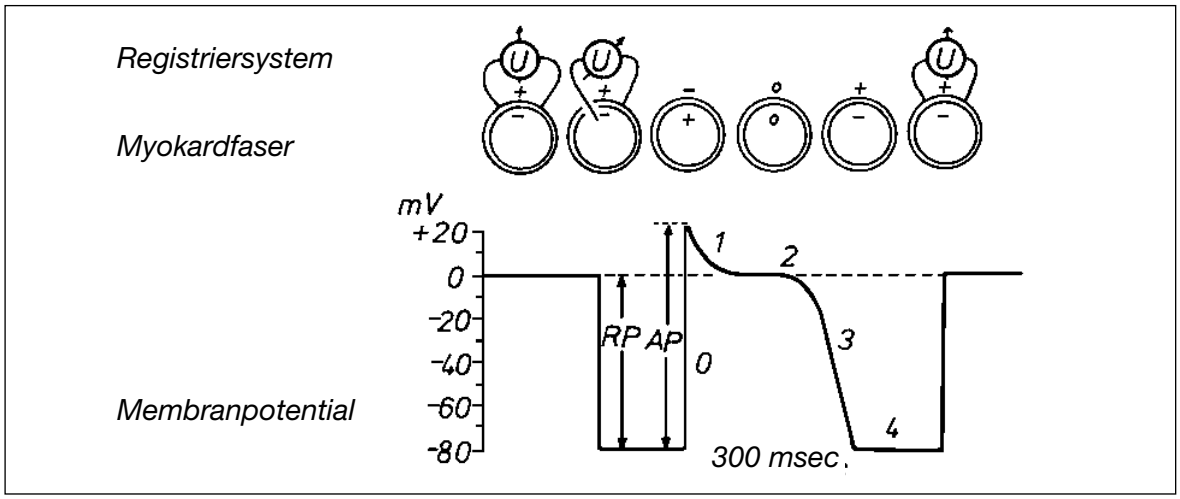


Abb. 5.54 Ruhepotential (RP) und Aktionspotential (AP) (Phase 0–4) einer Myokardfaser

Eine *heterotope/ektope Erregung* kann aus dem Vorhof, dem AV-Knoten, dem spezifischen System oder der Kammermuskulatur kommen. Sie kann aktiv oder passiv auftreten. Eine aktive Heterotopie ist als einzelne Ektopie oder als ektoper Rhythmus möglich, der vorübergehend oder dauernd die Sinusknotenfrequenz überschreitet. Für aktive Ektopien kommen folgende Mechanismen zur Wirkung:

- gesteigerte Automatie (fokale Genese oder beschleunigte Depolarisation),
- fokale Wiedererregung,
- Re-entry-Mechanismus.

Als passive Erregungsbildungsstörung werden Ektopien/ektope Rhythmen bezeichnet, die dann auftreten, wenn die Frequenz des Sinusknotens soweit vermindert ist, daß sie die Erregungsbildungsfrequenz des ektopen Zentrums unterschreitet.

Dies kann durch Erregungsbildungsstörungen im Sinusknoten oder bei Leitungsblockierungen (sinuatrialer Block, AV-Block) zustandekommen. Entsteht nur eine Ektopie, wird von einer Ersatzsystole gesprochen, fällt die hierarchische Führung des Sinusknotens länger aus, entsteht ein *Ersatzrhythmus*.

Je nach Blockebene kommt es zum AV-Ersatzrhythmus (schmaler Kammerkomplex) aus einem sekundären Ersatzrhythmus, bei tiefer liegender Blockierung zur Aktivierung eines tiefer liegenden tertiären Ersatzzentrums.

Primäre Ersatzzentren aus den Vorhöfen haben Frequenzen, die der normalen Sinusfrequenz entsprechen (60–100/min), sekundäre Zentren (His-Bündel) sind mit 45–55/min langsamer, und tertiäre Zentren auf Ventrikelebene (Purkinje-Fasern) erreichen nur Frequenzen von 25 bis 35/min (breiter QRS-Komplex).

5.5.3 Störungen der Erregungsleitung

Erregungsleitungsstörungen in engerem Sinne sind sinuatriale und atrioventrikuläre Überleitungsstörungen. Sie können aber auch außerhalb des spezifischen Systems in der Vorhof- oder Kammermuskulatur auftreten, indem die Weiterleitung der Erregung von Myokardzelle zu Myokardzelle gestört ist.

Erregungsleitungsstörungen treten graduell unterschiedlich auf:

Erregungsleitungsstörungen I. Grades: Die Erregungsleitung ist verzögert, nicht unterbrochen. Sie entstehen durch strukturelle Gewebeveränderungen oder funktionell durch Vagus- oder Medikamenteneinfluß.

Erregungsleitungsstörungen II. Grades: Die Erregungsleitung ist für einzelne Aktionen unterbrochen (SA-Block II. Grades = fehlende P-Wellen und QRS-Komplexe, AV-Block II. Grades = fehlende QRS-Komplexe). Erregungsleitungsstörungen II. Grades werden in zwei Formen beobachtet:

Typ I (Wenckebach): bis zur Leitungsunterbrechung entwickelt sich von Erregung zu Erregung eine zunehmende Leitungsverzögerung. Nach der entstandenen Unterbrechung beginnt die Erregungsleitung mit dem ursprünglichen Wert.

Typ II (Mobitz I): Die Blockierungen treten ohne vorhergehende Leitungsverzögerung auf.

Erregungsleitungsstörungen III. Grades: Sie entspricht einer kompletten Unterbrechung der Erregungsleitung (komplette Dissoziation zwischen primären und sekundären bzw. primären und tertiären Erregungsbildungszentren).

Führt eine Störung der Erregungsleitung zu einer verzögerten Leitungsgeschwindigkeit, wird damit auch die Refraktärzeit verlängert. Liegen in einer Gewebestruktur Myokardfasern mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten vor und ist die Wiedererregbarkeit in den verlangsamt leitenden Anteilen verzögert, kann es zur Ausbildung eines Erregungskreisens („re-entry"-Kreis) kommen (Abb. 5.56).
Dieses ist der häufigste Mechanismus aller klinisch relevanten tachykarden Herzrhythmusstörungen.

Voraussetzung dafür ist, daß bei zwei alternativen Leitungsbahnen der langsamer leitende Abschnitt eine unidirektionale Blockierung, z. B. gegenüber ektopen Aktivitäten, aufweist, so daß sich ein Erregungskreis ausbilden kann. Sind die Leitungsverhältnisse beider Schenkel des Erregungskreises so aufeinander „abgestimmt", daß in ihm ein erregbares Substrat (erregbare Lücke) erhalten bleibt, kommt es zu anhaltenden Tachykardien. Erschöpft sich der Kreis bereits nach einem Zyklus, ist er Ursache für nur eine Extrasystole. Re-entry-Kreise können auch am gesunden Myokard auftreten. Sie sind dann Ausdruck einer unterschiedlich ausgeprägten vegetativen Steuerung differenter Myokardareale.

Das Modell des Erregungskreisens ist klinisch bestätigt und liegt den meisten relevanten Herzrhythmusstörungen zugrunde. Liegt ein entsprechendes arrhythmogenes Substrat vor, sind Arrhythmien auch durch eine gezielte elektrische Stimulation auszulösen bzw. bei Stimulation die erregbare Lücke auch zu beenden (Abb. 5.57).

5.5.4 Ursachen der Herzrhythmusstörungen

Die pathophysiologischen Mechanismen zur Arrhythmieauslösung können durch Erkrankungen des Herzens, durch extrakardiale Erkrankungen, neurovegetative Regulationsstörungen und durch iatrogene (medikamentöse) Maßnahmen in Gang gesetzt werden und zwar durch:

- Akute und chronische Erkrankungen des Herzens (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokarditis, Kardiomyopathien, Klappenerkrankungen)
- Akute und chronische extrakardiale Erkrankungen (Hypertonie, endokrine Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten, Intoxikationen, Azidose, Alkalose)
- Elektrolytstörungen (K^+, Na^+, Ca^{++}, Mg^{++}).
- Medikamente (vorwiegend Antiarrhythmika, Glycoside, β-Blocker).
- Neurovegetative Störungen
  Sympathikus (z. B. hyperkinetisches Herzsyndrom)
  Vagus (z. B. Hochleistungssport, vagovasale Reaktion).

5.5.5 Einteilung der Herzrhythmusstörungen nach ihrem Ursprungsort

Neben der Unterscheidung der Rhythmusstörungen nach bradykarden und tachykarden Formen werden sie nach ihrem Ursprungsort in supraventrikuläre und ventrikuläre Arryhtmien eingeteilt.

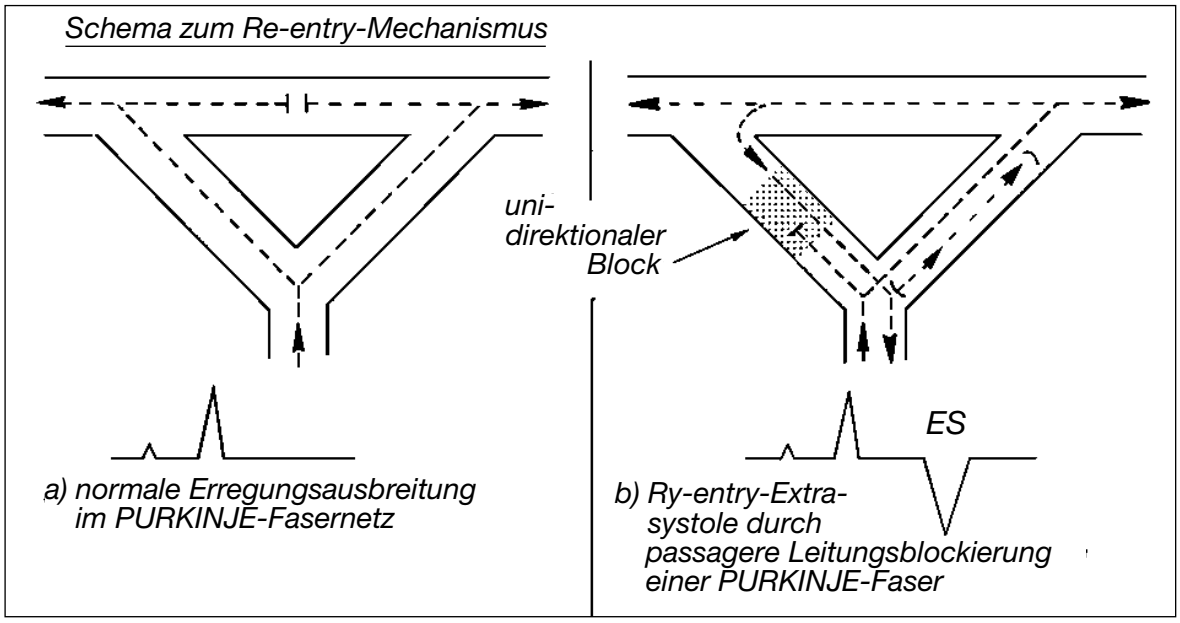


Abb. 5.56 Schema der kreisenden Erregung (Re-entry-Kreis)
A: normale Leitungsgeschwindigkeit in allen Abschnitten des Leitungssystems
B: verzögerte Leitung im schraffierten Abschnitt; bei vorzeitiger Erregung ist der schraffierte Abschnitt nicht refraktär. Auslösung und anhaltende Kreiserregung ist möglich.

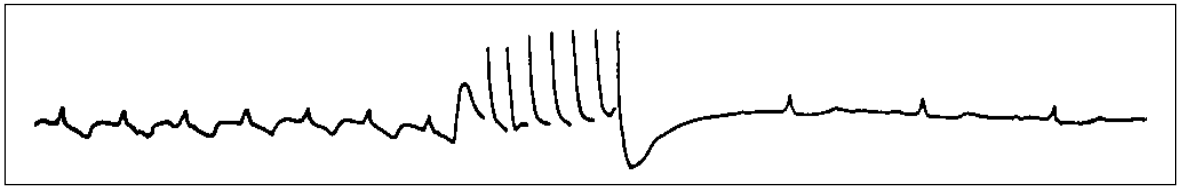


Abb. 5.57 Unterbrechung einer supraventrikulären Tachykardie durch hochfrequente Stimulationssalve im rechten Vorhof

- Supraventrikuläre Rhythmusstörungen entstehen im Sinusknoten, auf Vorhofebene, im AV-Knoten und im His-Bündel-Stamm.
- Ventrikuläre Rhythmusstörungen haben ihren Ursprung auf Ventrikelebene.

Unterschieden werden sie nach der Konfiguration der EKG-Ableitungen: Supraventrikuläre Rhythmusstörungen bilden (in der Regel) einen schmalen, ventrikuläre Rhythmusstörungen einen breiten QRS-Komplex (< 0,12 s).

Da bei supraventrikulären Arrhythmien die Erregungen über das spezifische System mit gleichzeitiger Erregung beider Kammern erfolgt, ist der QRS-Komplex nicht verbreitert. Bei Arrhythmien mit ihrem Ursprung in den Ventrikeln führt die asynchrone Erregung zu einem verbreiterten QRS-Komplex.

5.5.5.1 Normaler Sinusrhythmus

Der normale Sinusrhythmus hat Ruhefrequenzen zwischen 60 und 100/min. Die elektrokardiographischen Merkmale sind: P-Wellen in regelmäßiger Abfolge mit nachfolgendem QRS-Komplex (PQ-Zeit 0,12–0,19 s). Bradykardien unter 60/min bei Jugendlichen und während der nächtlichen Vagotonie sind nicht als pathologisch einzuordnen. Unter schwerer körperlicher Belastung sind Frequenzen bis 180/min zu erreichen. Eine respiratorische Arrhythmie ist physiologisch und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Auch einzelne asystolische Pausen unter 2 s Dauer kommen bei etwa 5 % vermeintlich Herzgesunder vor. Das gleiche trifft für eine Extrasystolie zu, die bei ausreichend langer Registrierzeit als supraventrikuläre Extrasystolen bei bis zu 90 % und ventrikuläre Formen bei bis zu 80 % gesunder Probanden nachweisbar sind.

5.5.5.2 Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Folgende supraventrikuläre Rhythmusstörungen können unterschieden werden (s. Tabelle 5.5; Abb. 5.58A):

Tabelle 5.5 Formen supraventikulärer Herzrhythmusstörungen

– Sinusbradykardie
– Sinustachykardie
– Sinusarrhythmie
– sinuatrialer Block
– supraventrkuläre Extrasystolie
– atriale Tachykardie
– Vorhofflattern
– Vorhofflimmern
– AV-Rhythmus

Sinustachykardie
Merkmal: Sinusfrequenz (P-Wellen) über 100/min (Abb. 5.58B)
Häufige Ursachen: Sympathikotonus (hyperkinetisches Syndrom),
endokrin: Hyperthyreose, Anämie, Fieber, Herzinsuffizienz.

Sinusbradykardie
Merkmal: Sinusrhythmus (P-Wellen) unter 60/min (Abb. 5.58C)
Häufige Ursachen: Vagotonie (Sport, Hirndruck), iatrogen Medikamente (β-Blocker, Glycoside, Antiarrhythmika),
endokrin: Hypothyreose, pathologisch: permanente Sinusbradykardie ggf. mit inadäquater Frequenzregulation unter Belastung (Sinusknotensyndrom).

Sinusarrhythmie
Merkmal: wechselnde P-Wellen-Intervalle
Häufige Ursachen: respiratorische Arrhythmie (Frequenzzunahme bei Inspiration, Abnahme bei Expiration), atemunabhängig bei Sinusknotensyndrom (evtl. SA-Block II. Grades vom Wenckebachtyp),

Sinuatrialer Block
Merkmal: „Fehlen“ einzelner P-Wellen und QRS-Komplexe
Häufige Ursachen: Vagotonie, Sinusknotensyndrom.
Formen: SA-Block I. Grades: verlängerte Leitungszeit zwischen Sinusknoten und Vorhof; im EKG nicht zu erkennen.
SA-Block II. Grades, Typ I: mit zunehmender Verlängerung der SA-Überleitung mit einzelnen 2:1, 3:1-Blockierungen. Folge: ausgeprägte Sinusarrhythmie.
SA-Block II. Grades, Typ II (Mobitz): Ausfall einzelner P-Wellen interponiert unregelmäßige P-Wellenfolge.
SA-Block III. Grades: intermittierend oder permanent Leitungsunterbrechung zwischen Sinusknoten und Vorhof (Abb. 5.58F). Fehlen einzelner oder mehrerer P-Wellen und QRS-Komplexe evtl. bei Ersatzrhythmen (normale ektope Automatie).

Supraventrikuläre Extrasystolie (Abb. 5.58D)
Merkmale: vorzeitig einfallende, z. T. abnorm konfigurierte P-wellen, denen nicht verbreiterte QRS-Komplexe folgen. Liegt bei großer Vorzeitigkeit eine Teilrefraktärität im AV-Knoten/distalen System vor, resultiert auch eine QRS-Verbreiterung.



Abb. 5.58 Schematische Darstellung einiger supraventrikulärer Rhythmusstörungen
A: normaler Sinusrhythmus, B: Sinustachykardie (f > 100/min), C: Sinusbradykardie (f < 50/min),
D: supraventrikuläre Extrasystole, E: AV-Extrasystole

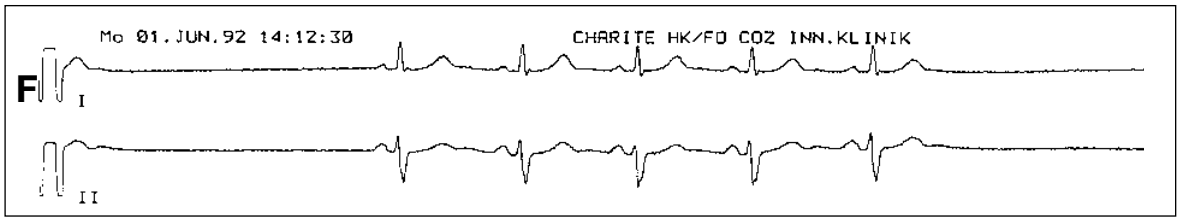


Abb. 5.58 Darstellung einiger supraventrikulärer Rhythmusstörungen
F: SA-Block II°/III°

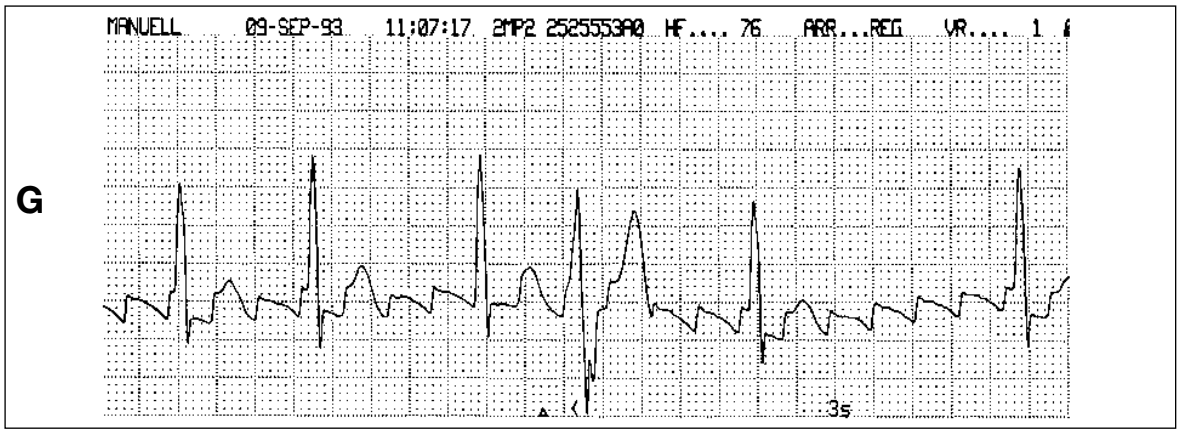


Abb. 5.58 Darstellung einiger supraventrikulärer Rhythmusstörungen
G: Vorhofflattern mit 2 : 1- bis 7 : 1-Überleitung

Häufige Ursachen: Normvariante, Sinusknotensyndrom, Vorhofdilatation.

Vorhoftachykardie
Merkmal: Frequenzen zwischen 100 und 250/min, P-Wellen können atypische Konfiguration aufweisen, medikamentös wenig beeinflußbar.
Ursachen: Normvariante, abnorme Erregungsbildung.

Vorhofflattern (Abb. 5.58G/H)
Merkmal: P-Wellen mit Frequenzen von 250 bis 300/min, regelmäßig, keine isoelektrische Linie („Sägezahnphänomen") bei konstanter Überleitung, z. B. 2:1 auf die Kammer oft maskiert, dann erst bei höhergradigem Überleitungsverhältnis diagnostizierbar.
Ursachen: meist kardiale Erkrankung (postentzündlich, Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie).

Vorhofflimmern (Abb. 5.58I)
Merkmal: in Form und Amplitude stark wechselnde P-Wellen – ähnliche Auslenkungen der Null-Linie hoher Frequenz (über 350/min) mit inkonstanter Überleitung auf die Kammern (Arrhythmie).
Ursachen: siehe Vorhofflattern, Mitralstenose, Hyperthyreose, Alkoholabusus, Sinusknotensyndrom, Brady-Tachykardie-Syndrom.

AV-Extrasystolie (Abb. 5.58E)
Merkmal: normal konfigurierte vorzeitig einfallende QRS-Komplexe mit atypischer oder fehlender bzw. retrograd geleiteter P-Welle.
Ursachen: häufig bei gesunden Jugendlichen, Glycosidüberdosierung.

AV-Rhythmus bei gleichzeitigem Sinusrhythmus
Merkmal: Frequenzangleichung zwischen Sinusknoten und AV-Knoten (AV-Freqenzdissoziation); bei retrograder Vorhoferregung auch antegrade Leitung mit vorzeitiger Kammererregung möglich (AV-Interferenzdissoziation).
Ursachen: meist idiopathisch bei Herzgesunden.

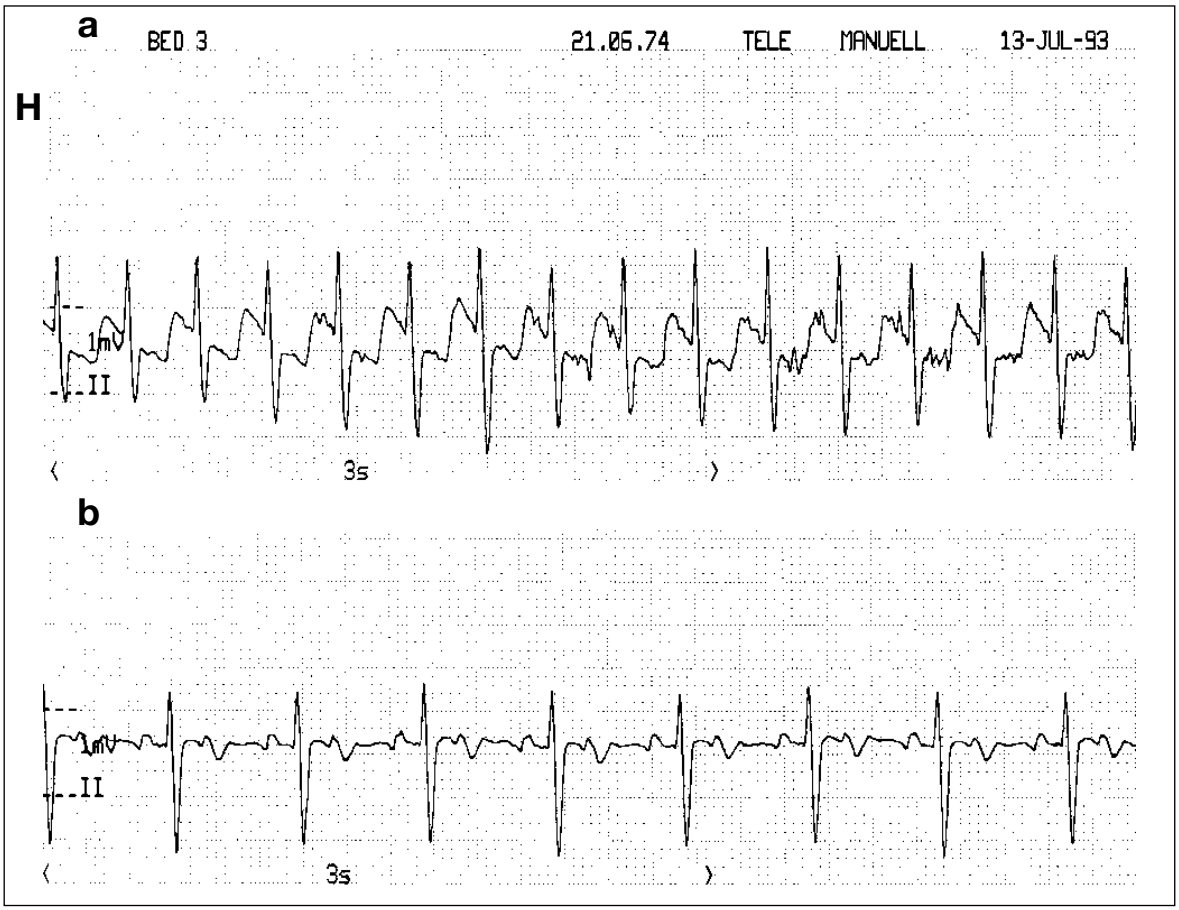


Abb. 5.58 Darstellung einiger supraventrikulärer Rhythmusstörungen
H: Vorhofflattern – a) mit 1:1-Überleitung; b) mit 2:1-Überleitung beim gleichen Patienten

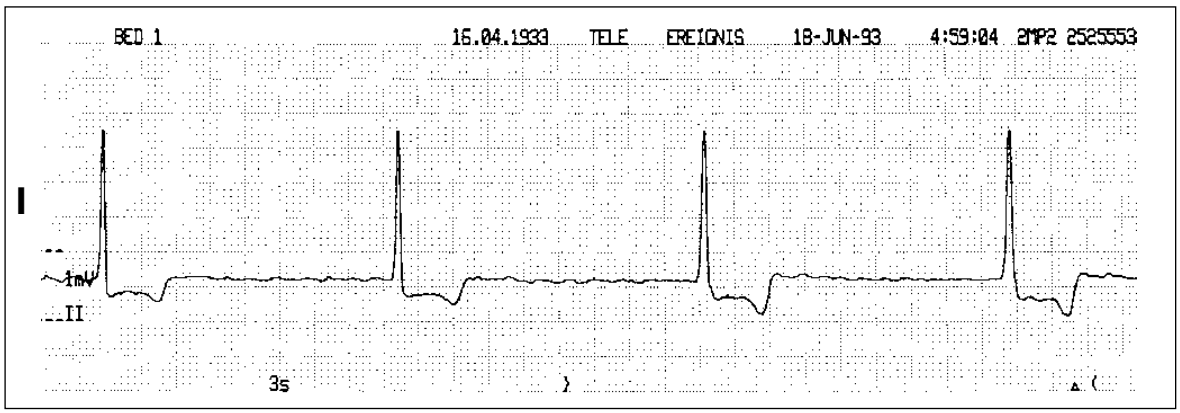


Abb. 5.58 Darstellung einiger supraventrikulärer Rhythmusstörungen
I: Bradyarrhythmia absoluta mit feinschlägigen Vorhofflimmern

5.5.5.3 Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Unter ventrikulären Herzrhythmusstörungen werden eingeordnet:

- AV-Blockierungen I.– III. Grades,
- ventrikuläre Extrasystolen und Bigeminus,
- ventrikuläre Paare,
- ventrikuläre Salven,
- ventrikuläre Tachykardien und
- Kammerflimmern.

AV-Block I. Grades
Merkmal: Verlängerung der AV-Zeit (PQ-Zeit) ab über 0,20 s. Die Erregungsüberleitung auf die Kammer ist erhalten. (Abb. 5.59A)
Ursachen: Vagotonus, β-Blocker, Glycoside, Antiarrhythmika

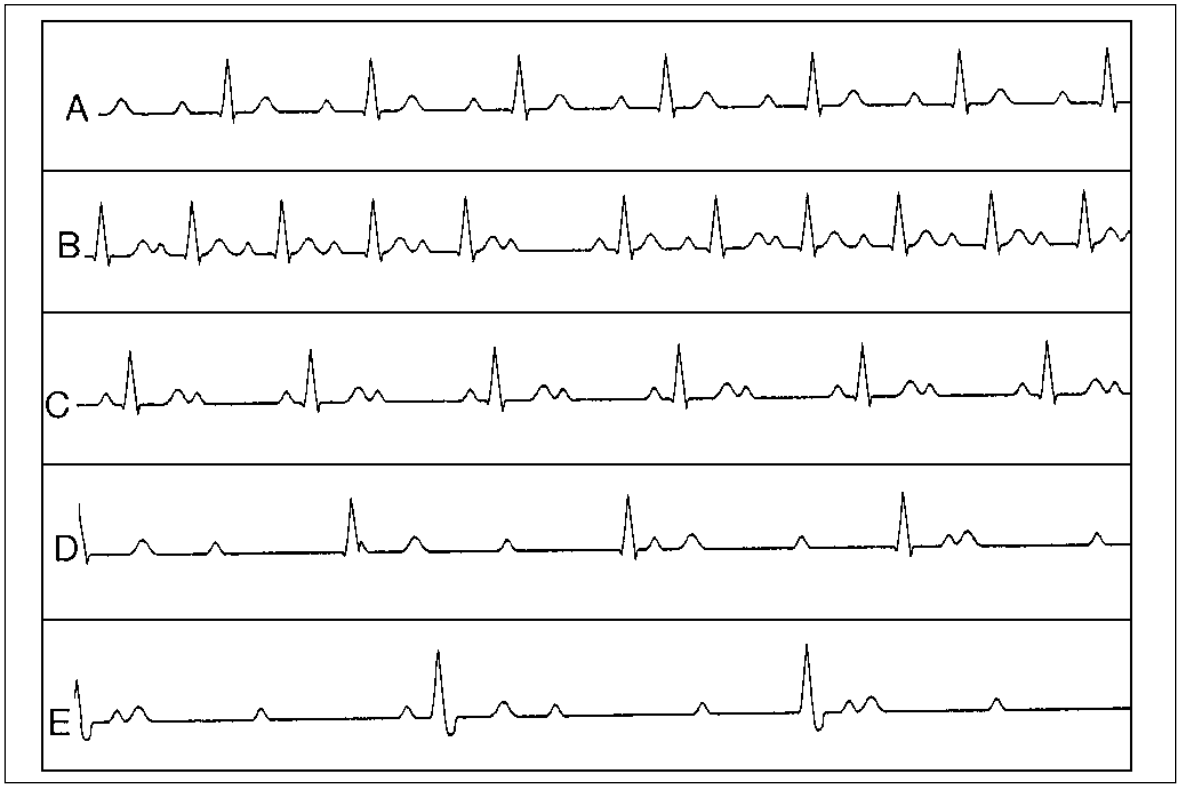


Abb. 5.59 Schematische Darstellung ventrikulärer Rhythmusstörungen
A: AV-Block I.°, B: AV-Block II.° Typ I Wenckebach, C: AV-Block II.° Typ II Mobitz/2:1
D: AV-Block III.° mit „hohem" Ersatzzentrum, E: AV-Block III.° mit „tiefem" Ersatzzentrum (breiter QRS-Komplex)

AV-Block II. Grades
Merkmal: AV-Block II. Grades, Typ I (Wenckebach-Typ): (Abb. 5.59B) intermittierende Unterbrechung der Überleitung nach zunehmender Verlängerung der PQ-Zeit, der P-Welle folgt kein QRS-Komplex.
AV-Block II. Grades, Typ II (Mobitz): intermittierende Unterbrechung der Überleitung ohne vorherige Verlängerung der PQ-Zeit. (Abb. 5.59C)
Ursachen: siehe AV-Block I. Grades, KHK, Aortenvitium, Myokarditis.

AV-Block III. Grades
Merkmal: komplette Unterbrechung der Überleitung zwischen Vorkammer und Kammer (komplette Dissoziation), regelhaft übernimmt eine distales Ersatzzentrum die Kammererregung. Ist der QRS-Komplex schmal konfiguriert, befindet sich das Ersatzzentrum im AV-Knoten/His-Bündel; (Abb. 5.59D) ist er verbreitert, befindet sich das Ersatzzentrum auf Ventrikelebene. Je weiter distal sich das Ersatzzentrum befindet, um so langsamer ist die Erregungsbildungsfrequenz des Ersatzzentrums. (Abb. 5.59E)
Distale/intraventrikuläre AV-Blöcke entwickeln sich häufig über faszikukuläre Leitungsstörungen.
Ursachen: kongenital (selten), sonst wie bei AV-Block II. Grades.

Faszikuläre Leitungsstörungen
Von faszikulären Leitungsstörungen wird gesprochen, wenn die Leitung in den drei ventrikulären Leitungsbahnen (Faszikeln) des spezifischen Systems verzögert oder unterbrochen ist. (Abb.5.60)

Bei Unterbrechnung eines Faszikels besteht definitionsgemäß ein unifaszikulärer Block (linksanteriorer Hemiblock (LAH), linksposteriorer Hemiblock (LPH) oder Rechtsschenkelblock (RSB). Sind zwei der drei Faszikel betroffen, sind drei Kombinationen möglich: kompletter Linksschenkelblock (LAH +RSB), LAH und RSB, LPH und RSB. Ein trifaszikulärer Block ist funktionell ein AV-Block III. Grades auf Ventrikelebene.

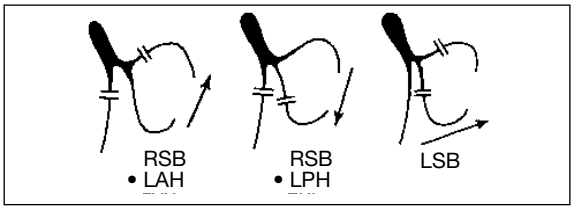


Abb. 5.60 Schematische Darstellung der ventrikulären Leitungsstörungen (bifaszikuläre Leitungsstörungen)

Merkmale:
LAH: Überdrehter Linkstyp (= –45° bis –90°; QRS 0.11 sec; kleines Q, hohes R in I, aVL; tiefes S bis V; T-Welle meist konkordant. (Abb. 5.61A)
LPH: Überdrehter Rechtstyp (> –90°; QRS-Dauer normal bis gering verbreitert; hohes R, auch qR in III. (Abb. 5.61B)
LSB: QRS > 0.11 sec; breite aufgesplitterte R-Zacke (Form eines abgebrochenen Zuckerhutes) in I, II, aVL, V_5 und V_6; breites tiefes S in III, aVR, aVF, V_1 bis V_3.
RSB: QRS > 0.12 sec und deformiert in V1; M-förmige Splitterung des QRS in V1 über 0.33 sec. (Abb. 5.61A, B)

Ventrikuläre Extrasystolie
Merkmal: vorzeitig einfallende verbreiterte QRS-Komplexe ohne vorausgegangene P-Welle. Sie können monotop (gleiche Morphologie bei wiederholten Ereignissen), polytop (unterschiedliche Morphologie bei wiederholten Ereignissen) auftreten.

Ein fortgesetzter Wechsel zwischen normaler Erregung und monotoper Extrasystole wird als *Bigeminus* bezeichnet (Abb. 5.62).

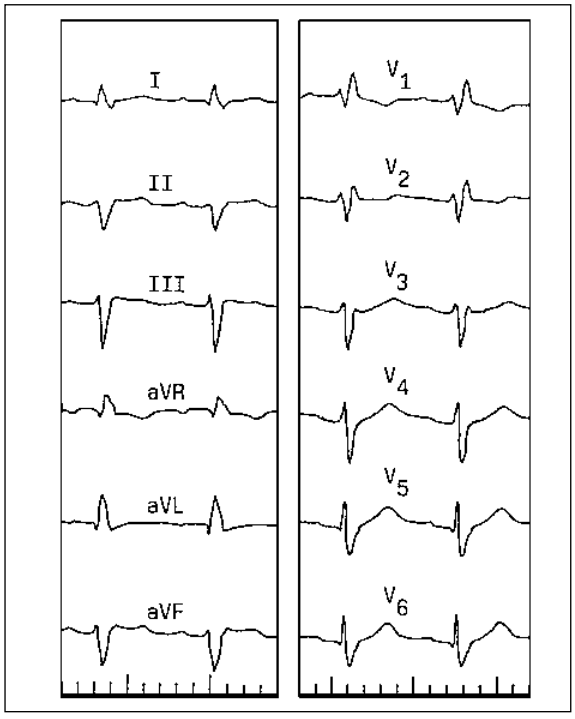


Abb. 5.61 a Faszikuläre Leitungsstörungen im EKG

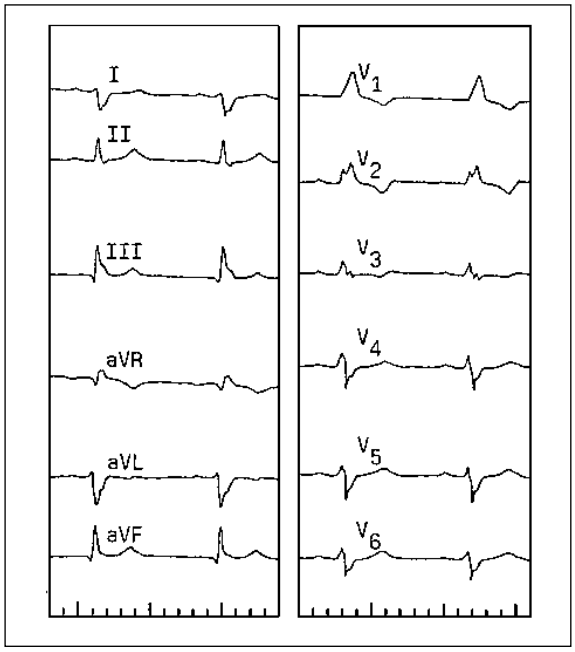


Abb. 5.61 b Faszikuläre Leitungsstörungen im EKG

Treten zwei Extrasystolen nacheinander auf, wird von *„gepaarten ES“* oder *„Couplets“* gesprochen; sind es bis 5 ES nacheinander, von *ventrikulären Salven* (Abb. 5.63).

Ventrikuläre Tachykardien
Der Übergang von ventrikulären Salven zu ventrikulären Tachykardien ist fließend. Tritt spontan nach mehr als fünf verbreiterten Komplexen wieder Sinusrhythmus auf, wird von einer nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie gesprochen. Dem entsprechend endet eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie nicht spontan.

Bei einer ventrikulären Tachykardie sind noch verbreiterte QRS-Komplexe voneinander abgrenzbar. Ist dies nicht mehr möglich, liegt Kammerflimmern vor.

Ursachen: Koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie, Komplikation des akuten Myokardinfarkts.

5.5.5.4 Präexzitationssyndrome

Unter diesem Begriff werden Herzrhythmusstörungen zusammengefaßt, die auf einer kongenitalen morphologischen/funktionellen Fehlbildung im Reizleitungssystem beruhen.

Sie sind durch eine vorzeitige Erregungsüberleitung von den Vorhöfen auf die Kammern gekennzeichnet, so daß elektrokardiographisch der QRS-Komplex unmittelbar nach P beginnt.

Der Begriff Präexzitationssysndrom wird häufig synonym für das Wolff-Parkinson-White-Syndrom verwendet. Die Verkürzung der PQ-Zeit ist beim WPW-Syndrom kombiniert mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Verbreiterung des QRS-Komplexes in Form einer sogenannten Delta-Welle (Abb. 5.64). Ursache ist eine muskulärleitende Verbindung (akzessorische Bahn/ Kentbündel) zwischen Vorhöfen und Kammern, die je nach Lokalisation im linken oder rechten

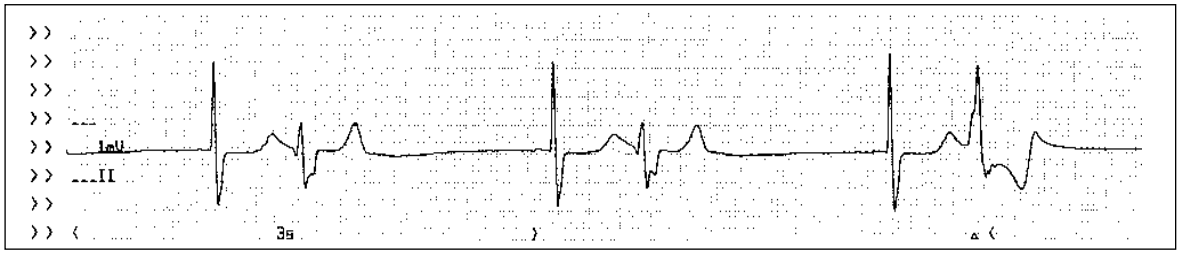


Abb. 5.62 Ventrikuläre Extrasystolie in Form eines Bigeminus

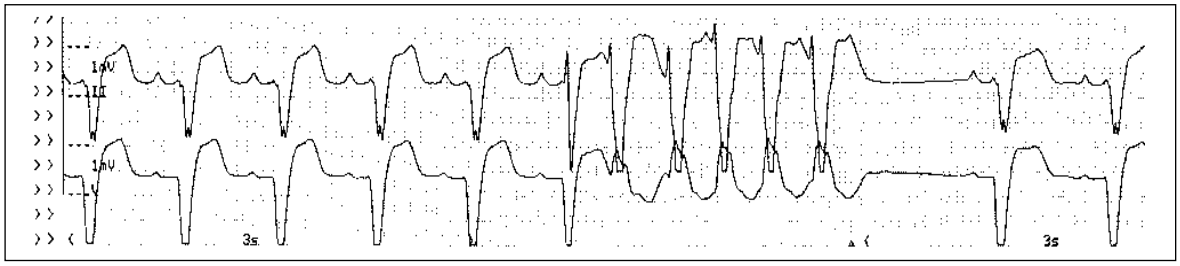


Abb. 5.63 Ventrikuläre Salve bei Sinusrhythmus und LSB

Vorhof/Septum charakteristische EKG-Konfigurationen verursacht. Es werden die Typen A und B unterschieden:

Typ A: positive Präexzitation (Delta-Welle) in V_1 und V_2 (sternalpositiv)

Typ B: negative Präexzitation in V_1 und V_2 (sternalnegativ)

Während das Präexzitationssyndrom klinisch nur „ein Schönheitsfehler im EKG“ darstellen kann, wird es durch die anatomisch alternativen Leitungsbahnen (AV-Leitung und Kent-Bündel) und deren unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeiten auch Grundlage für die Ausbildung eines Erregungskreisens (WPW-Tachykardie) sein. Die WPW-Tachykardie gilt als klassisches Beispiel für ein Erregungskreisen (Abb. 5.65).

Neben dem WPW-Syndrom sind weitere Präexzitationssyndrome beschrieben:

- Lown-Ganong-Levine (LGL)-Syndrom: Es beruht wahrscheinlich auf einer Kurzschlußverbindung innerhalb des AV-Knotens. Elektrokardiographisch besteht ebenfalls eine PQ-Verkürzung, die QRS-Breite ist aber normal.
- Mahaim-Typ: Es besteht ein Kurzschluß distal des leitungsverzögernden Anteils des AV-Knotens zum Ventrikelmyokard. Registrierbar ist (eine meist geringe) Verkürzung der PQ-Zeit und einer kurzen Delta-Welle.
- James-Typ: Hier besteht eine Umgehung des leitungsverzögernden Teils des AV-Knotens durch direkte Verbindung zwischen Vorhof und Hisbündel. Das PQ-Intervall ist verkürzt, der QRS-Komplex schmal und unauffällig.

Alle Präexzitationssyndrome neigen – wie das klassische WPW-Syndrom – zu intermittierend paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien.
Lebensbedrohlich können WPW-Tachykardien dann werden, wenn die Leitungskapazität des Kentbündels so hoch ist, daß bei möglichem Vorhofflimmern eine 1:1-Leitung auf die Kammern erfolgt.

5.5.6 Einteilung der Arrhythmien nach ihrer prognostischen Bedeutung

Erkenntnisse über einen Zusammenhang zwischen ventrikulären Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod führten zu einer Einteilung

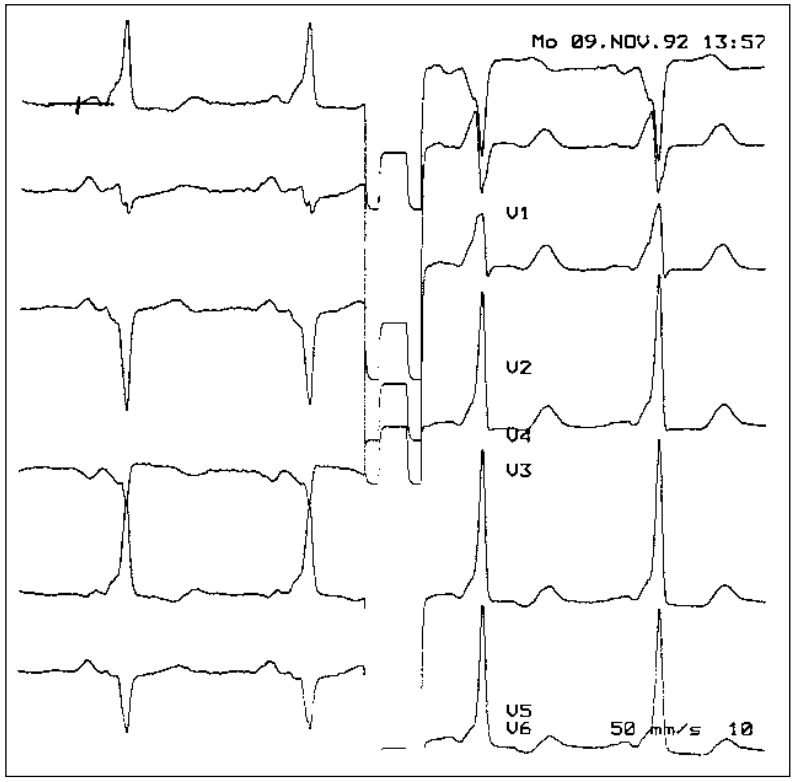


Abb. 5.64 EKG bei WPW-Syndrom (Delta-Welle, kurze PQ-Zeit, QRS-Verbreiterung und Erregungsrückbildungsstörungen)

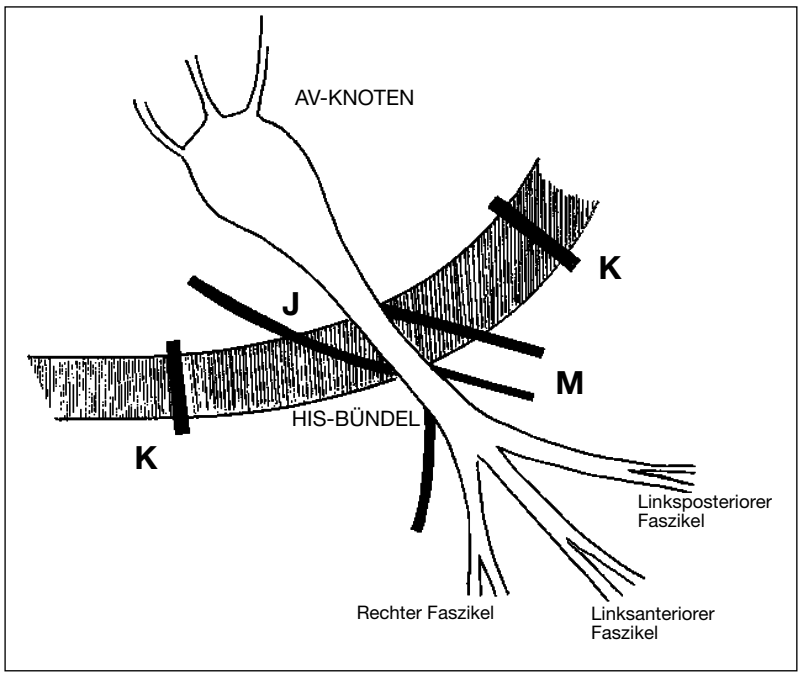


Abb. 5.65 Möglichkeiten akzessorischer Leitungsbahnen beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom.
K = Kent-Bündel,
J = James-Bündel,
M = Maheim-Fasern

der Herzrhythmusstörungen nach ihrer prognostischen Bedeutung. Die erste Klassifikation ventrikulärer Arrhythmien nach ihrem Schweregrad wurde von Lown vorgelegt: (Tabelle 5.6)

Diese Einteilung ist trotz einiger Einschränkungen noch gebräuchlich. Da alle genannten Formen der Herzrhythmusstörungen auch bei Herzgesunden auftreten können und bei diesen keine prognoseeinschränkende Bedeutung haben, gehört zur Risikoeinschätzung neben der formalen Arrhythmieanalyse auch eine genaue Diagnose der kardialen Grunderkrankung und ihres Schweregrades.

Als gesichert kann gelten, daß ventrikulären Arrhythmien bei koronarer Herzkrankheit (Zustand nach Infarkt) und bei hypertropher Kardiomyopathie eine entscheidende prognostische Bedeutung zukommt.

Bei dilatativer Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz und Aortenklappenfehlern ist ein solcher Zusammenhang ebenfalls wahrscheinlich, jedoch nicht zweifelsfrei erwiesen.

In ihrer Beziehung zum plötzlichen Herztod – und der damit verbundenen therapeutischen Konsequenzen – werden ventrikuläre Arrhythmien in benigne Arrhythmien, potentiell maligne (Warn-) Arrhythmien und maligne Arrhythmien eingeteilt. Ihre Charakterisierung erfolgt nach ihrem Risiko für den plötzlichen Herztod, der zu Grunde liegenden kardialen Erkrankung, dem Entstehungsort der Arrhythmie und der linksventrikulären Funktion.

Tabelle 5.6 Klassifikation der Herzrhythmusstörungen nach Lown

Klasse	Definition
Klasse 0	Keine VES
Klasse 1	unter 30 VES/Stunde
Klasse 2	über 30 VES/Stunde
Klasse 3	polymorphe VES
Klasse 4 a	Couplets
Klasse 4 b	Salven und ventrikuläre Tachykardien
Klasse 5	R auf T-Phänomen

5.5.6.1 Benigne Arrhythmien

Kriterien für benigne Arrhythmien ohne erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod sind:

- einfache VES,
- Couplets,
- nicht anhaltende Tachykardien,
- keine Herzerkrankung,
- normale Ventrikelfunktion (EF >60 %).

5.5.6.2 Potentiell maligne Arrhythmien

Potentiell maligne Rhythmusstörungen mit erhöhtem Risiko für plötzlichen Herztod sind verbunden mit

- gehäuften, einfachen VES,
- Coupletts und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien,

- koronare Herzkrankheit (Zustand nach Infarkt),
- Kardiomyopathien,
- Aortenklappenfehler,
- eingeschränkte Ventrikelfunktion (EF 40–45 %).

5.5.6.3 Maligne Arrhythmien

Maligne Arrhythmien mit hohem Risiko für plötzlichen Herztod (>30 %/Jahr) liegen vor

- bei nicht anhaltenden/anhaltenden VT,
- Zustand nach Kammerflimmern (Zustand nach Synkope/Reanimation),
- koronare Herzkrankheit (Zustand nach Infarkt, Herzwandaneurysma),
- Kardiomyopathie,
- Aortenstenose.
- stark eingeschränkte Ventrikelfunktion (EF <35 %.).

Dieser „Basisrisikofaktor“ erhöht sich, wenn andere prognosebelastende Befunde hinzukommen. Dies sind der Nachweis von Spätpotentialen im hochverstärkten EKG und eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod wird vier- bis siebenfach erhöht.

5.5.7 Symptomatik

Die Symptomatik der Herzrhythmusstörungen, die von Palpitationen, Angina pectoris, Schwindel, synkopalen Anfällen bis zum kardiogenen Schock/plötzlichen Herztod reicht, ist abhängig von den Auswirkungen auf die Hämodynamik. Diese wiederum wird durch drei Faktoren bestimmt:

- von Art und Frequenz der Rhythmusstörung,
- von der Myokardfunktion,
- vom Zustand des peripheren Gefäßsystems.

Eine ventrikuläre Extrasystolie hat besonders dann hämodynamische Auswirkungen, wenn das Kopplungsintervall zur vorhergehenden Erregung kurz ist und es durch eine retrograde Vorhoferregung zur Vorhofpfropfung kommt. Die daraus resultierende geringe Ventrikelfüllung verursacht oft eine fehlende Pulswelle (Pulsdefizit).

Tachykardien führen überwiegend über eine Verkürzung der Diastole mit einer verkürzten Füllungszeit zu einer Reduktion des Schlagvolumens, das mit steigender Frequenz weiter abnimmt, und beim Kammerflimmern einem Kreislaufstillstand entspricht.

Bei Vorhofflimmern stellt der AV-Knoten einen wirksamen Schutz zur Verhinderung einer 1:1-Überleitung auf die Kammer dar. Sind diese rhythmogenen Auswirkungen zusätzlich mit einer ischämischen/myogenen Schädigung des Herzens kombiniert, entfallen kompensatorische Mechanismen und die Auswirkungen potenzieren sich auf den peripheren Kreislauf. Vorbestehende Stenosen im peripheren arteriellen System können insbesondere an den vitalen Organen zu kritischen Minderdurchblutungen mit der Folge eines apoplektischen Insults oder eines Versagens des Herzens (Lungenödem) führen.

Auch die Symptomatik der bradykarden Herzrhythmusstörungen wird neben dem Ausmaß der Frequenzminderung von der Herzleistung und dem Zustand des peripheren Gefäßsystems bestimmt. Es bestehen folgende Beziehungen zwischen Dauer einer Asystolie und dem zerebrovaskulären Symptom:

Asystolie	*Symptome*
3–5 Sekunden	Schwindel
10–20 ”	Bewußtlosigkeit
30–60 ”	Krämpfe
60–120 ”	Atemstillstand

Die *Differentialdiagnose der Synkope* ist nicht immer einfach. Typische hypodyname (asystolische) und hyperdyname (nicht anhaltende hochfrequente Tachykardien) Rhythmusstörungen mit Adams-Stokes-Anfällen sind meist durch ihre kurze Dauer und fehlende Prodomi gekennzeichnet.

5.5.8 Diagnostik

Eine chronische medikamentöse und/oder invasiv-apparative Therapie der Herzrhythmusstörungen setzt neben der Diagnostik der Grundkrankheit eine exakte rhythmologische Diagnostik voraus. Folgende Methoden stehen zur Verfügung:

- Anamnese,
- nicht-invasive Elektrokardiographie,
  12-Kanal-Standard-EKG
  Langzeit-/Holter-EKG
  Belastungs-EKG
  Ösophagus-EKG
  Spätpotentialregistrierung
  Bestimmung der Frequenzvariabilität

- invasive elektrophysiologische Untersuchungen
  intrakardiale EKG-Ableitung
  programmierte Stimulation.

5.5.8.1 Anamnese

Wichtige anamnestische Anhaltspunkte für Herzrhythmusstörungen sind Schwindelzustände und Synkopen. Der kardiovaskulär bedingte Schwindel ist meist kurzzeitig und nicht abhängig von der Körperlage.

Halten Schwindelzustände länger an und verstärken sie sich in aufrechter Körperlage, sind eine Kreislaufdysregulation und zerebrale Durchblutungsstörungen näherliegend.

Werden Synkopen geschildert, ist auf Brükken- und Begleitsymptome zu achten, die bei der typischen kardialen Synkope nicht auftreten („Anfall wie aus heiterem Himmel"). Bewußtlosigkeiten im Rahmen epileptischer Anfälle geht typischerweise ein Aura voraus; ihnen folgt nach einer Krampfperiode meist eine länger anhaltende Bewußtseinstrübung.

Fremdanamnestische Hinweise (Eltern, Ehepartner) über Anfallsdauer und -ablauf können hilfreich sein.

Von Bedeutung ist ebenfalls die Erhebung der Medikamentenanamnese, da Schwindel und Synkopen relativ häufig Folge einer Pharmakotherapie sein können. Hier stehen Antiarrhythmika, Glycoside, β-Blocker und Antihypertensiva im Vordergrund möglicher iatrogener Beschwerden und Arrhythmien.

Bei Verdacht auf orthostatische Synkopen/ Schwindel ergeben Blutdruckmessungen im Liegen und Stehen (Schellong-Test) oder Untersuchungen auf dem Kipptisch weitere Hinweise.

Die Auskultation des Herzens und der Karotiden darf beim synkopalen Patienten nicht unterbleiben. Bei hochgradiger Aortenstenose und auch für die wesentlich seltenere hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie sind Synkopen typisch.

Hochgradige Stenosen oder Verschlüsse der Halsgefäße können auf diese Weise ebenfalls nachgewiesen werden.

5.5.8.2 Nichtinvasive Elektrokardiographie

Weitere diagnostische Hinweise kann bereits das *Standard-EKG* mit 12 Ableitungen ergeben. Obwohl es bei einem höheren Prozentsatz, insbesondere bei supraventrikulären Bradykardien, im anfallsfreien Intervall ohne pathologischen Befund bleibt, sind intraventrikuläre Leitungsstörungen (Linksschenkelblock, bifaszikulärer Block) evtl. in Kombination mit AV-Leitungsstörungen I. Grades Hinweis auf einen intermittierend trifaszikulären Block (AV-Block III. Grades auf Ventrikelebene) als Ursache für Synkopen. Der AV-Block III. Grades ist wegen seiner kompletten Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer zu belegen und eindeutig zu diagnostizieren.

Die *Langzeit-EKG-Registrierung* hat in der Arrhythmiediagnostik eine zentrale Bedeutung erlangt.

Während das direkte EKG-Monitoring eine momentane therapeutische Intervention, z. B. auf Intensivstationen nach akutem Myokardinfarkt, ermöglicht, zeichnet das Langzeit-EKG (Holter) die Rhythmusstörungen unkontrolliert auf, womit erst nach Ablauf eines üblichen 24-Stunden-Intervalls eine Auswertung und Dokumentation vorliegt. Der praktische Vorteil letzterer Methode ist die ambulante Durchführbarkeit. Der diagnostische Wert basiert auf der Tatsache, daß Herzrhythmusstörungen eine hohe Spontanvariabilität aufweisen und bei der EKG-Speicherung über eine Tag- und Nachtphase Einflüsse des autonomen Nervensystems auf den Herzrhythmus miterfaßt werden. Das Verfahren ist auch wegen der Wiederholbarkeit und hohen Sensibilität gut für eine Therapiekontrolle geeignet. (Abb. 5.66).

Eine Kombination zwischen einem direkten Monitoring über EKG-Kabel (beim bettlägerigen Patienten) und dem Holter-EKG stellt die EKG-Telemetrie dar. Sie verbindet den Vorteil eines stationär mobilisierbaren Patienten mit einer Notfallalarmierung und Möglichkeit zur therapeutischen Intervention.

Obwohl das *Belastungs-EKG* dem Speicher-EKG in seiner Bedeutung für die Arrhythmiediagnostik unterlegen sein soll, sind bestimmte Arrhythmieformen unter Katecholaminen besser zu erfassen. Das betrifft die mögliche Provokation einer WPW-Tachykardie, einer Zunahme ventrikulärer Ektopien und den Nachweis einer inadäquaten Frequenzregulation (Indikationsstellung zu künstlich frequenzadaptiven Schrittmachern).

Das *Ösophagus-EKG* spielt in der Routinediagnostik der Arrhythmien eine untergeordnete Rolle. Die nicht invasive Lokalisation einer oder

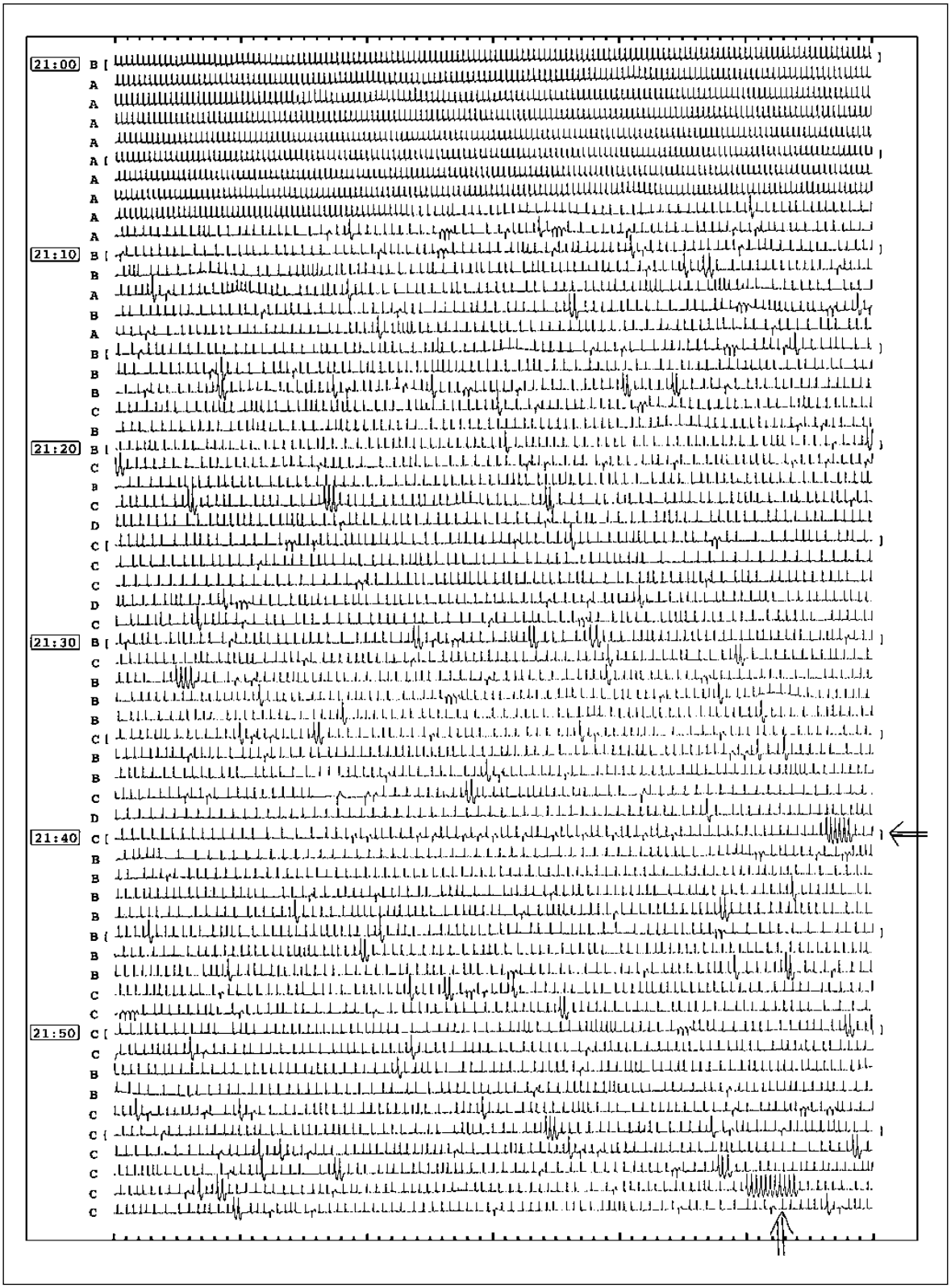


Abb. 5.66 Ausschnitt eines Vollausschriebes mit supraventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Extrasystolie und nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie (Pfeile bei 21.40 und 21.60)

mehrerer Ableitelektroden in Vorhofnähe macht registriertechnisch eine eindeutigere Darstellung von P-Wellen (Vorhofflimmern ja/nein) möglich, wenn diese im peripheren EKG nicht eindeutig beurteilbar sind.

Unter *ventrikulären Spätpotentialen* werden niederamplitudige, vom QRS-Komplex abgespaltene Signale verstanden, die mit Hilfe eines hochverstärkten und signalgemittelten EKGs dargestellt werden (Abb. 5.67). Sie werden bei Patienten mit ventrikulären Tachykardien im Vergleich zu anderen häufiger nachgewiesen und gelten, obwohl ihre Bedeutung nicht endgültig geklärt ist, als risikosteigernder Faktor für den plötzlichen Herztod.

Die *Herzfrequenzvariabilität* wird aus der Langzeit-EKG-Aufzeichnung durch genaues Vermessen der Blutdruck-Abstände bestimmt. Sie reflektiert Störungen des kardiovaskulären Gleichgewichts (Vagus, Sympathikus) und die jeweilige Aktivität gegenregulatorischer Prozesse. Eine normale ist von einer gestörten Herzfrequenzvariabilität abgrenzbar. Eine Vielzahl von aktuellen Arbeiten weist einen Zusammenhang zwischen reduzierter Herzfrequenzvariabilität (Frequenzstarre) und erhöhter Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt, beim plötzlichen Kindstod und beim arrhythmogenen plötzlichen Herztod nach. (Abb. 5.68)

5.5.8.3 Invasive Untersuchungsverfahren

Diese Verfahren sind bei den Patienten indiziert, bei denen mit den nicht invasiven Methoden eine exakte Diagnostik oder Therapiekontrolle nicht möglich ist. Dabei wird – obwohl in der Regel kombiniert eingesetzt – die intrakardiale EKG-Ableitung von der intrakardialen Stimulation unterschieden. Eine intrakardiale EKG-Ableitung erfolgt über spezielle, meist mehrpolige Elektrodenkatheter, die von den Vv. femorales ins Herz eingeführt werden. Die Ableitungen können mehrkanalig gleichzeitig aus den Vorhöfen, dem His-Bündel, dem rechten Ventrikel und dem Koronarsinus über spezielle EKG-Verstärker abgeleitet und registriert werden. Durch eine exakte Analyse dieser Kurven können Leitungsstörungen und Arrhythmiemechanismen geklärt werden.

Mit Hilfe der diagnostischen Elektrostimulation können in Verbindung mit einem (pro-

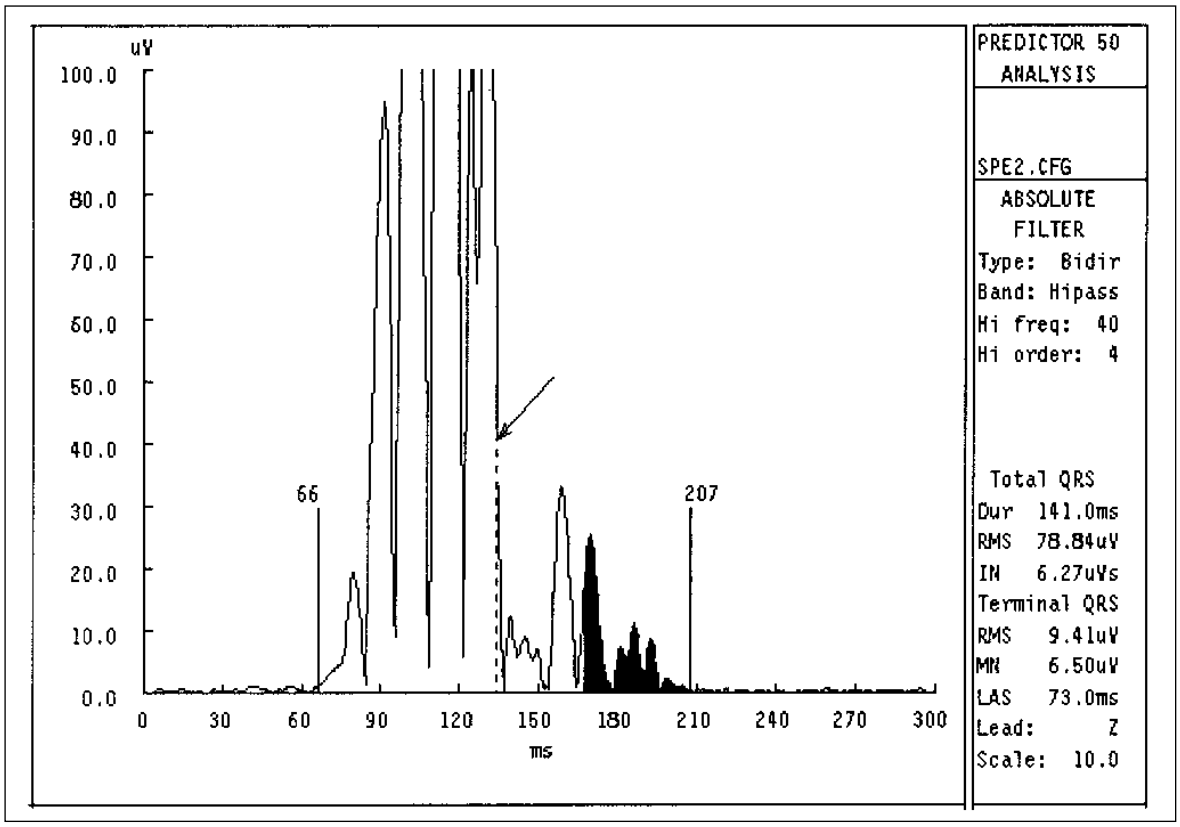


Abb. 5.67 Hochverstärktes signalgemitteltes EKG mit Spätpotentialen 170 ms nach Beginn QRS (schwarz)

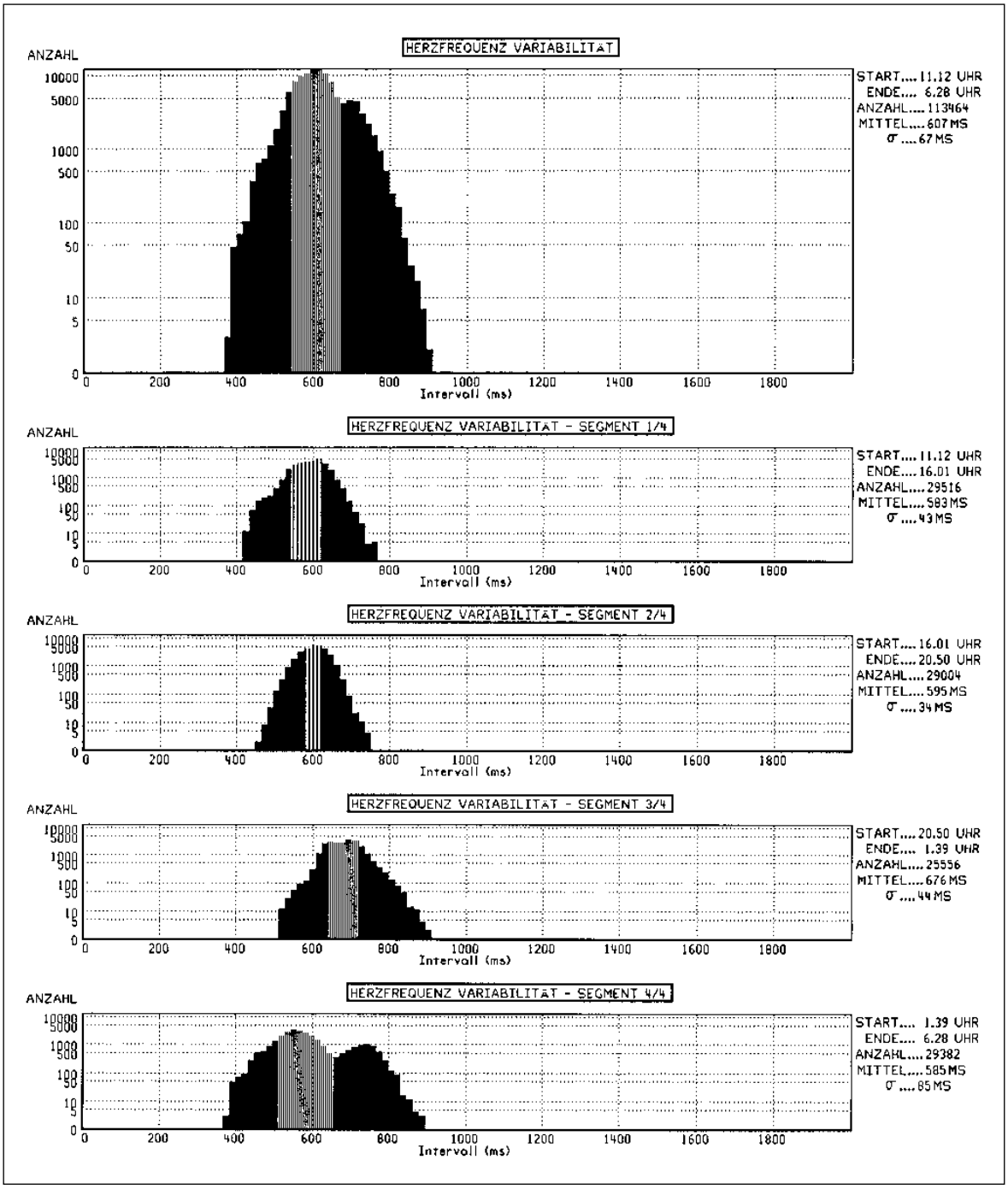


Abb. 5.68 Darstellung der Herzfrequenzvariabilität (Normalbefund) über 24 Stunden mit Holter-EKG

grammierbaren) externen Herzschrittmacher nach einem allgemein gültigen Stimulationsprotokoll über die gleichen Katheter die beschriebenen Herzareale stimuliert werden. Stimulationsformen sind die vorzeitige Einzel- und Mehrfachstimulation, die schnelle Stimulation und die hochfrequente Salvenstimulation. Durch diese Stimulationstechniken sind sowohl Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen zu erkennen als auch „kreisende Erregungen“ zu induzieren und zu terminieren. Mit diesen invasiven Verfahren sind vorwiegend die tachykarden potentiell lebensbedrohlichen Formen von Herzrhythmusstörungen anzugehen. Auch in

der Effektivitätskontrolle einer medikamentösen Therapie spielen sie eine entscheidende Rolle.

5.5.9 Therapie bei Herzrhythmusstörungen

Vor Beginn einer antiarrhythmischen Behandlung ist grundsätzlich zu entscheiden, ob sich die Arrhythmie durch die Behandlung der zu Grunde liegenden Herzkrankheit bzw. externen Störung ausreichend beeinflussen läßt (Rekompensation bei Herzinsuffizienz, Beseitigung von Elektrolytstörungen, Absetzen bestimmter Medikamente). Sind solche Ansatzpunkte nicht oder unzureichend vorhanden, sollte sich die Entscheidung nach den Symptomen und nach der Gefährdung des Patienten richten.

Allgemein kann davon ausgegangen werden, daß supraventrikuläre Rhythmusstörungen und Arrhythmien bei Gesunden (benigne Arrhythmien) nicht zwingend therapiebedürftig sind.
Liegen dagegen maligne Rhythmusstörungen vor, ist eine konsequente Therapie durchzuführen und ihre Effektivität zu kontrollieren.

Eine medikamentöse Therapie ventrikulärer Extrasystolen, Couplets und nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien ist nur dann effektiv, wenn 80–100 % der zuvor im Holter-EKG registrierten Ereignisse nicht mehr auftreten und bei ventrikulären Tachykardien und Flimmern eine Auslösung der Rhythmustörungen durch die programmierte Stimulation nicht gelingt.

Folgende antiarrhythmische Behandlungsformen stehen zur Verfügung:

Medikamente
- zur Behandlung der Grunderkrankung
- Antiarrhythmika.

Elektrostimulation
- zur antibradykarden Stimulation (künstlicher Herzschrittmacher)
- zur Beendigung von Vorhofflattern/supraventrikulären Tachykardien.

Ablationsverfahren mittels Radiofrequenzstrom
- zur His-Bündel-Ablation
- zur Kent-Bündel-Ablation
- zur Ablation anderer arrhythmogener Zonen.

Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
Rhythmuschirurgie

5.5.9.1 Medikamentöse Therapie

Vor jeder medikamentösen Therapie mit den spezifischen Antiarrhythmika sollte versucht werden, die möglichen ursächlichen Mechanismen der Rhythmusstörungen zu beseitigen oder zu beeinflussen. In der Praxis sind dies am häufigsten die Herzinsuffizienz und die Hypertonie.

Durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes (akut durch Nitroprussidnatrium i.v., chronisch durch Nitrate sowie durch ACE-Hemmer) gelingt es oft, die Vorhof- und Ventrikelwandspannung so zu vermindern und die herabgesetzte myokardiale O_2-Versorgung so zu verbessern, daß diese als auslösende Ursache der Rhythmusstörung entfällt. Auch auf einen ausgeglichenen Elektrolytstatus, insbesondere für Kalium und Magnesium bei chronisch-diuretischer Therapie und Laxantien-Abusus ist zu achten.

Die spezifischen Antiarrhythmika werden nach ihren elektrophysiologischen Wirkungen auf die transmembranösen Ionenströme an der Einzelzelle nach Vaughan-Williams in vier Klassen eingeteilt:

Klasse I	Natrium-Antagonisten
Klasse II	Beta-Blocker
Klasse III	Kalium-Antagonisten
Klasse IV	Calcium-Antagonisten

Klasse I – Antiarrhythmika

Der Hauptwirkungsmechanismus dieser Gruppe liegt in der Hemmung des transmembranösen Natriumeinstroms. Sie stellen Lokalanästhetika dar. Ihre Wirkung ist automatiehemmend und leitungsverzögernd.

Ihre Wirksamkeit steigt bei einem niedrigen Ruhepotential und einem erhöhten extrazellulären Kaliumspiegel. Nach ihren Angriffspunkten Arbeitsmyokard, AV-Knoten und peripherem Leitungssystem ist diese Gruppe in drei Untergruppen zu unterteilen:

Gruppe I a	Typische Vertreter: Chinidin, Ajmalin Wirkung: Verlängerung der Repolarisation, der Refraktärzeit, lei-

tungsverzögernd in den schnell leitenden Anteilen des ventrikulären Reizleitungssystems, Verlängerung des QT-Intervalls.

Gruppe I b Typische Vertreter: Lidocain, Mexilitin
Wirkung: Verkürzung der Repolarisation und des QT-Intervalls, Verkürzung der Refraktärphase

Gruppe I c Typische Vertreter: Flecainid, Propaphenon
Wirkung: Geringe Änderung der Repolarisation, starke Verzögerung der intraventrikulären Leitungszeit, geringer Effekt auf die Refraktärzeit.

Klasse II – Beta-Rezeptorenblocker
Typische Vertreter: Propranolol, Atenolol, Metoprolol
Der Wirkungsmechanismus dieser Gruppe besteht in der Unterdrückung katecholamininduzierter Arrhythmien über eine Verlängerung der Repolarisation.

Klasse III – Kalium-Antagonisten
Vertreter: Amiodaron, Sotalol/D-Sotalol
Die Wirkungsweise besteht in einer Hemmung des repolarisierenden Kaliumausstroms. Dies führt zu der günstigen Kombination einer Verlängerung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit ohne Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit.

Die Klasse-III-Antiarrhythmika nehmen in sofern eine Sonderstellung ein, als bisher nur diese beiden Präparate unter diesem Wirkungsmechanismus einzuordnen sind und sie einige Besonderheiten aufweisen. Beide Substanzen sind antiarrhythmisch sowohl supraventrikulär als auch ventrikulär hoch wirksam und scheinen im Vergleich zu den klassischen Antiarrhythmika der Klasse I einen geringeren proarrhythmischen Effekt aufzuweisen.

Amiodaron hat darüber hinaus einen vergleichsweise gering ausgeprägten negativ-inotropen Effekt. Die Halbwertszeit liegt mit etwa hundert Tagen extrem hoch. In der Langzeittherapie kann, insbesondere bei zu hoher Dosierung (Spiegelbestimmung!) eine Reihe von Nebenwirkungen (Hypo-, Hyperthyreose, Fotosensibilität, Lipideinlagerungen in der Cornea, Lungenfibrose) auftreten. Sotalol zeichnet sich durch eine zusätzliche ß-blockierende Wirkung aus.

Klasse IV – Calcium-Antagonisten
Typischer Vertreter: Verapamil
Ihr Wirkungsmechanismus besteht in der Unterdrückung des langsamen Ca^{++}-Einstroms, der überwiegend in den spezifischen Zellen des Sinusknotens und des AV-Knotens stattfindet. Indikation für die Calcium-Antagonisten sind deshalb vorwiegend supraventrikuläre Rhythmusstörungen.

In therapeutische Entscheidungen ist eine mehr oder weniger starke negative Inotropie aller Antiarrhythmika einzubeziehen, die zu einer Minderung der Auswurfleistung des Herzens bis zu 25 %, bei i.v.-Applikation bis zu 50 % führen können. Dies ist insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender oder latenter Herzinsuffizienz zu beachten.

Weiterhin ist in Abhängigkeit von der Pharmakodynamik, die auch bei Substanzen innerhalb einer Klasse sehr unterschiedlich sein kann, auf die Nieren- und Leberfunktion sowie den Elektrolytstatus zu achten. Blutspiegelbestimmungen sollten eine kontrollierte Antiarrhythmikabehandlung begleiten.

Neu ins Bewußtsein wurde durch Studien mit Klasse-I-Antiarrhythmika (CAST-Studie = Cardiac arrhythmia suppression trail) die allen *Antiarrhythmika eigene paradoxe oder proarrhythmische Wirkung* gerufen, die substanzabhängig bei 6–20 % aller Therapieversuche auftreten kann.

> Die CAST-Studie legte offen, daß die Letalitätsrate einer Postinfarktgruppe, die mit Antiarrhythmika der Klasse Ic effektiv behandelt wurde, deutlich über einer unbehandelten Kontrollgruppe lag. Als Schlußfolgerung daraus ist eine strenge Indikationsstellung zur Antiarrhythmikatherapie abzuleiten, die nur Patienten mit hohem rhythmogenen Risiko einschließen sollte.

Neben der proarrhythmischen Wirkung können auch andere Nebenwirkungen (zentralnervöse und gastrointestinale, Blutdruck- und Frequenzsenkung, Allergien und andere (siehe Amiodaron) eine antiarrhythmische Dauertherapie erschweren. Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf die Möglichkeit einer Kombinationstherapie zwischen Präparaten unterschiedlicher Klassen, wodurch oft eine Reduktion der Nebenwirkung bei gleichem oder besserem antiarrhythmischen Effekt zu erzielen ist (Tabelle 5.7).

5.5.9.2 Nichtmedikamentöse Therapie, Elektrotherapie tachykarder Herzrhythmusstörungen

Selbst bei voller Ausschöpfung der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie sind zwischen 40 und 60 % aller malignen Herzrhythmusstörungen bei Kontrolle durch eine Stimulation auslösbar und damit als nicht erfolgreich behandelbar einzustufen. Rechnet man die potentielle Gefahr der medikamentösen Proarrhythmie und die zum Teil unzureichende Compliance der Patienten bei Nebenwirkungen der Antiarrhythmika hinzu, gewinnen zunehmend nichtmedikamentöse Verfahren an Bedeutung.

Notfall-Defibrillation/Kardioversion. Seit Ende der 50er Jahre ist in der Akuttherapie bedrohlicher Tachykardien/Kammerflimmern die elektrische Defibrillation/Kardioversion eingeführt. Die Indikationen zur Kardioversion/Defibrillation sind in Tabelle 5.8 aufgeführt. Dabei wird perkutan über großflächige Elektroden auf dem Thorax eine hochenergetische Kondensatorentladung mit Energien zwischen 100 und 400 Wsec ausgelöst.

Durch eine solche Entladung wird das Myokard momentan komplett depolarisiert, wodurch eine Synchronisation der Refraktärzeiten aller Herzmuskelfasern erzeugt wird; eine regelrechte Erregungsausbreitung kann Platz greifen.

Von einer Kardioversion wird gesprochen, wenn die Energieabgabe EKG-synchron in die R-Zacke erfolgt. Dies ist bei allen Tachykardien außer dem Kammerflimmern erforderlich, da durch die Schockabgabe außerhalb der Refraktärität Kammerflimmern ausgelöst werden kann. Bei Kammerflimmern erfolgt die Entladung unsynchronisiert. Definitionsgemäß wird dann von einer Defibrillation gesprochen. Beim nicht bewußtlosen Patienten ist eine Kurzzeitnarkose erforderlich. Komplikationen wie Embolien und Lungenödem sind selten.

Automatischer implantierbarer Defibrillator/Kardioverter. Seit Beginn der 80er Jahre wurde zur Prävention des plötzlichen Herztodes bei medikamentös-therapieresistenten malignen Tachykardien das Therapieprinzip der externen Kardio-

Tabelle 5.8 Indikationen zur Kardioversion/Defibrillation

–	Absolute Indikation
1.	Kammerflimmern/Kammertachykardie
2.	Vorhofflattern/Vorhofflimmern mit schneller Überleitung (z. B. bei WPW-Syndrom mit schneller Überleitung, Tachyarrhythmia absoluta mit instabiler Hämodynamik)
–	Nicht zwingende Indikation
3.	Vorhofflimmern anderer Ursache (Vitium, Sinusknotensyndrom, akuter Myokardinfarkt)
4.	Vorhofflimmern nach Behandlung der ursächlichen Erkrankung (z. B. Hyperthyreose, Myokarditis)
–	Kontraindikationen
1.	Digitalisintoxikation
2.	Schwere Mitralvitien
–	Keine Indikation
1.	Vorhofflimmern mit Anamnese > 1 Jahr
2.	Medikamentös therapieresistentes Vorhofflimmern
3.	nicht beherrschte Grundkrankheit

Tabelle 5.7 Typische Antiarrhythmika der Klassen I–IV und ihre Differentialindikation

Klasse	Präparat	Atrial	AV-Knoten	AV-Junktional akzessor. AV-Bahn	Ventrikulär
Ia	Chinidin	+++	+[1]	++	+++
	Disopyramid	++	+[1]	++	+++
	Procainamid	+++		+++	+++
	Ajmalin	(+)	+	+++	++
Ib	Lidocain	0		++	+++
	Mexiletin	0			+++
Ic	Flecainid	+++	+[1]	+++	+++
	Propafenon	++	+	+++	+++
II	b-Blocker	+	++	0	(+)
III	Amiodaron	+++	++	+++	+++
	Sotalol	++	++	++	+++
IV	Verapamil	0	+++	0	0
	Diltiazem	0	+++	0	0

version/Defibrillation durch Entwicklung eines automatischen, implantierbaren Kardioverter/Defibrillator (AICD) erweitert. Die handflächengroßen Defibrillationselektroden wurden primär über eine Thorakotomie epikardial implantiert. Über ebenfalls epikardiale Steuerelektroden erfolgte eine permanente Überwachung des Herzrhythmus im AICD durch Tachykardieerkennungsalgorithmen, die im Ereignisfall eine automatische Defibrillation auslösen. Die dazu notwendigen Energien liegen zwischen 10 und 30 Wsec. Die Geräte wiegen zwischen 180–300 g und haben eine Funktionszeit von etwa 4 Jahren. Die epikardiale Elektrodenimplantation hatte eine primäre OP-Letalität um 6 %. Diese hat sich durch die Entwicklung transvenös-endokardialer Elektrodensysteme (Abb. 5.69) auf inzwischen unter 1 % senken lassen.

Technische Weiterentwicklungen wie die zusätzliche antibradykarde und antitachykarde (Abb. 5.70) Stimulation, die Ereignisspeicherung und eine umfangreiche Programmierbarkeit der Systeme haben das Therapieprinzip inzwischen zum erfolgreichsten Verfahren in der Prävention des plötzlichen Herztodes gemacht (Abb. 5.71).

Transvenös-endokardiale Ablation. Auch diese Verfahren sind Entwicklungen der 80er Jahre. Sie werden vorzugsweise zur Behandlung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Ausgangspunkt der Entwicklung war die transvenös-endokardiale Applikation eines Defibrillationsschocks (100–400 Wsec) über einen Elektrodenkatheter an das His-Bündel (His-Bündel-Ablation mittels DC-Schock). Die bei der Entladung zwischen Elektrodenkatheter und großflächiger Rückenelektrode frei werdende thermische und mechanische (Druckwelle) Energie führt zu einer meist dauernden Unterbrechung der AV-Leitung (AV-Block III. Grades) und macht die Implantation eines künstlichen Herzschrittmachers erforderlich.

Eine entscheidende Verbesserung hat die Ablationstechnik durch Einführung der Hochfrequenzenergie einerseits und durch intrakardial steuerbare Elektrodenkatheter andererseits erfahren. Damit ist es möglich, die Energie besser zu dosieren und Leitungsbahnen zu „modifizieren“, so daß zwar die Tachykardie unterbrochen, die AV-Leitung aber erhalten bleibt. Mit Hilfe der steuerbaren Katheter ist es darüber hinaus möglich, andere arrhythmogene Strukturen (z. B. das Kent-Bündel bei WPW-Syndrom) aufzufinden und zu abladieren. Beim WPW-Syndrom und bei AV-Tachykardien ist dieses Verfahren kurativ.

Nicht so erfolgreich sind die Ablationstechniken bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen einzusetzen. Hier ist bei zeitaufwendigem ventrikulären „mapping“ zur gezielten Ablation eines arrhythmogenen Substrates nur eine Erfolgsquote bis zu 30 % zu erwarten.

Antibradykarde Stimulation. Die Herzschrittmachertherapie – historisch weniger als 40 Jahre alt – hat sich zu einem der erfolgreichsten Behandlungsverfahren der modernen Medizin entwickelt. Zu unterscheiden ist zwischen einer akuten temporären und einer chronischen Schrittmachertherapie mit implantierten Geräten.

Temporäre Schrittmachertherapie. Bei akuten nicht medikamentös zu beeinflussenden Bradykardien (z. B. bei akutem Myokardinfarkt) ist unter stationären Bedingungen eine endokardiale Einführung eines Elektrodenkatheters (Punktion der Vena jugularis interna, V. subclavia, V. cubitalis eventuell der V. femoralis) in den rechten Ventrikel in Verbindung mit einem externen Herzschrittmacher oft lebensrettend. Treten bedrohliche Bradykardien/Asystolien außerhalb intensivmedizinischer Einrichtungen auf, sind Schläge auf die Brust („Die Faust als Schrittmacher“) oder externe Impulsgeneratoren zur transdermalen oder ösophagealen Stimulation schnell und komplikationslos einzusetzen.

Die Stimulation bei endokardialem Zugang gelingt mit Impulsamplituden zwischen 0,5 und 5 V, die Amplituden für eine ösophagiale oder eine transdermale Stimulation betragen 70 bis 100 V (Hautwiderstand!). Die beiden letztgenannten Methoden eignen sich wegen der Mitstimulation der Thorax- bzw. Zwerchfellmuskulatur am wachen Patienten nur für kurzzeitige Anwendungen.

Die temporäre Stimulation kann sowohl zur akuten Intervention bei supraventrikulären Tachykardien, insbesondere des Vorhofflatterns, als auch zur Terminierung von stabilen ventrikulären Tachykardien eingesetzt werden (s. auch Abb. 5.57).

Permanente Schrittmachertherapie. Bei permanenten Bradykardien versagt langfristig jede me-

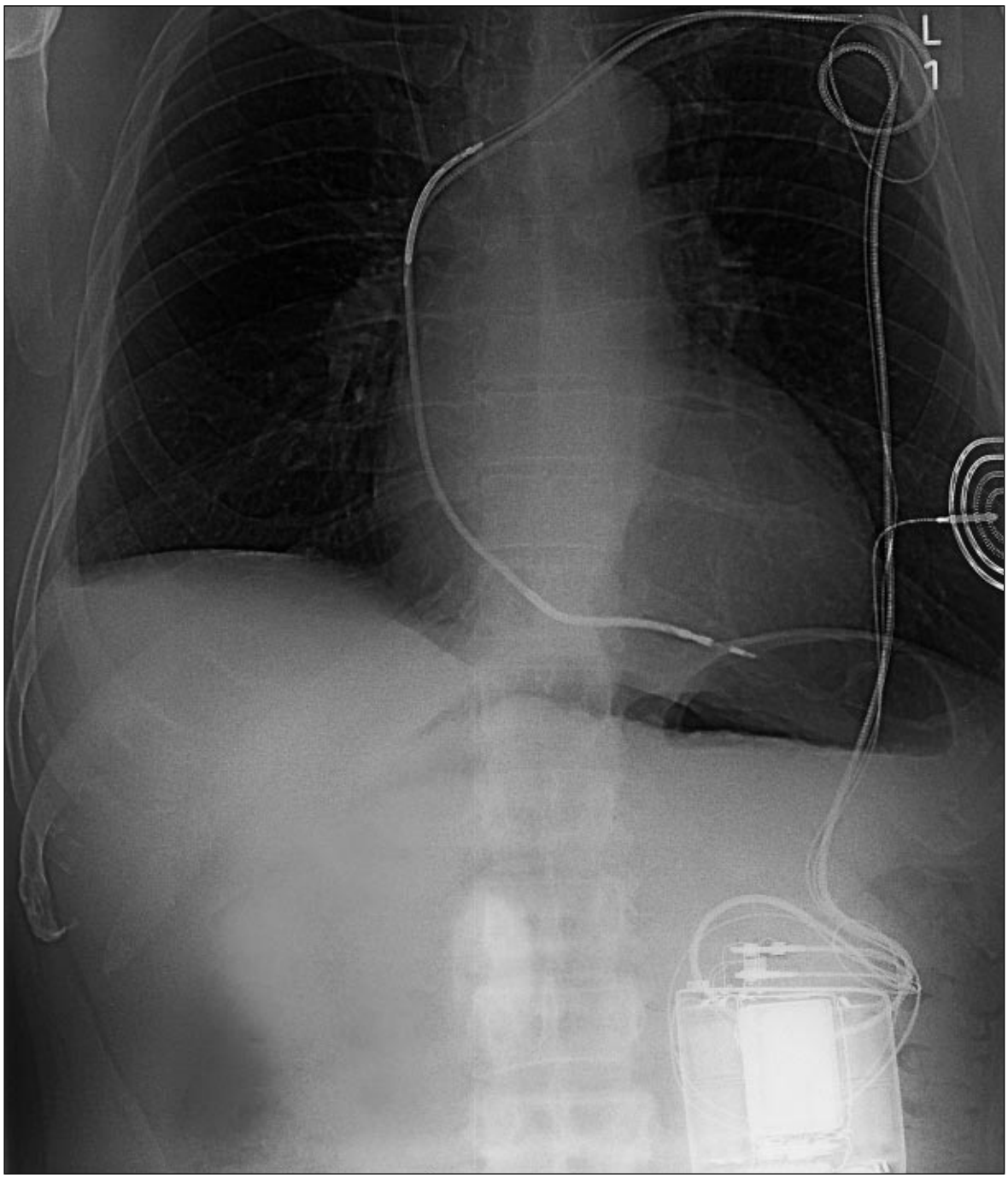


Abb. 5.69 Röntgen-Thorax-Bild eines Patienten mit implantiertem transvenös-endokardialem Defibrillator und großflächiger subkutaner Patch-Elektrode

dikamentöse Therapie (Atropin und Abkömmlinge, Katecholamine). Die Prognose z. B. des AV-Blocks III. Grades nach erster überlebter Synkope ohne Schrittmachertherapie ist mit bis 60 % plötzlicher Todesfälle innerhalb eines Jahres belastet. Supraventrikuläre Bradykardien haben eine bessere Prognose.

Indikationen zur Schrittmachertherapie mit implantierbaren künstlichen Herzschrittmachern sind alle permanenten oder intermittierend auftretenden supraventrikulären oder ventrikulären (AV-Block II. und III. Grades) Bradykardien, sofern sie klinisch symptomatisch sind.

Als Symptome gelten:
ausgeprägter Schwindel, Zustand nach Synkopen/Adams-Stokes-Anfällen, bradykardiebedingte Herzinsuffizienz sowie Bradykardien, die zur Auslösung von Tachykardien führen (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom). In seltenen Fällen kann auch eine prophylaktische Schrittmacherimplantation berechtigt sein, z. B. bei drohendem trifaszikulären Block. Iatrogene (medikamentös bedingte) Bradykardien müssen ausgeschlossen sein.

Die Implantation der Systeme erfolgt bis auf Ausnahmen transvenös-endokardial und wird in Lokalanästhesie durchgeführt (Abb. 5.72). Die Funktionszeit der Geräte liegt im Durchschnitt zwischen 6 und 10 Jahren.

Zur Durchführung der Therapie steht eine Vielzahl von Schrittmachertypen und Fabrikaten zur Verfügung. Zur Einordnung dieser Systemvarianten wurde ein Buchstabencode eingeführt, der den Stimulationsmodus kennzeichnet (Tab. 5.9):

Demnach wäre ein VVI-Schrittmacher ein ventrikelstimulierender und bei Eigenrhythmus vom Ventrikel inhibierter Schrittmacher; ein AAI-Schrittmacher ist ein vorhofstimulierender und vom Vorhof inhibierbarer Schrittmacher; ein DDD-Schrittmacher ein Zweikammersystem, der vorhofgetriggert auf Ventrikelebene und vorhofinhibiert auf Vorhofebene stimuliert.

Diese drei genannten Schrittmachertypen (Abb. 5.73) sind gleichzeitig die am häufigsten verwendeten Systeme. Die Differentialindikation bei den unterschiedlichen Bradykardieformen sollte die Wiederherstellung (beim AV-Block) bzw. der Erhalt (beim Sinusknotensyndrom) der physiologischen Vorhofkammersynchronisation sein. Diese hat hämodynamisch gegenüber der einfachen Kammerstimulation entscheidende Vorteile. Dies ist möglich durch die DDD-Stimulation, die die Implantation von zwei Elektroden (Vorhof und Kammer) und die AAI-Stimulation, die nur eine Vorhofelektrode erfordert. Die

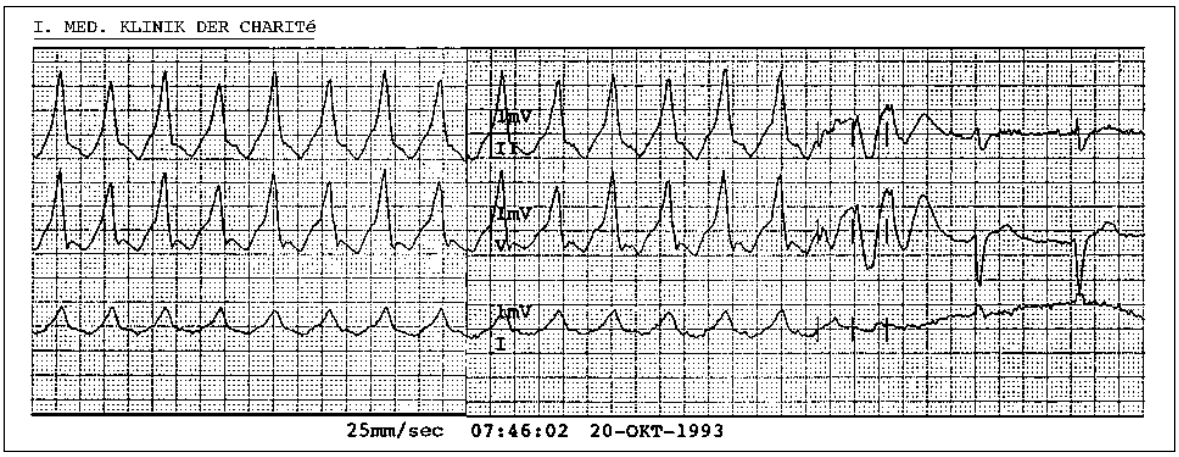


Abb. 5.70 Beendigung einer ventrikulären Tachykardie durch drei automatische Stimulationsimpulse des AICDs

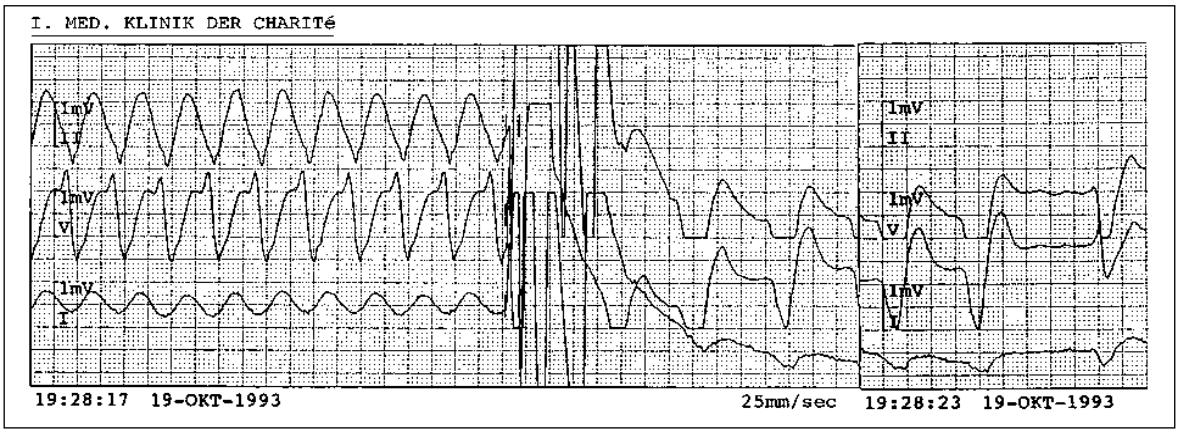


Abb. 5.71 Beendigung einer ventrikulären Tachykardie durch synchronisierte Schockabgabe (18 Joule) eines AICDs

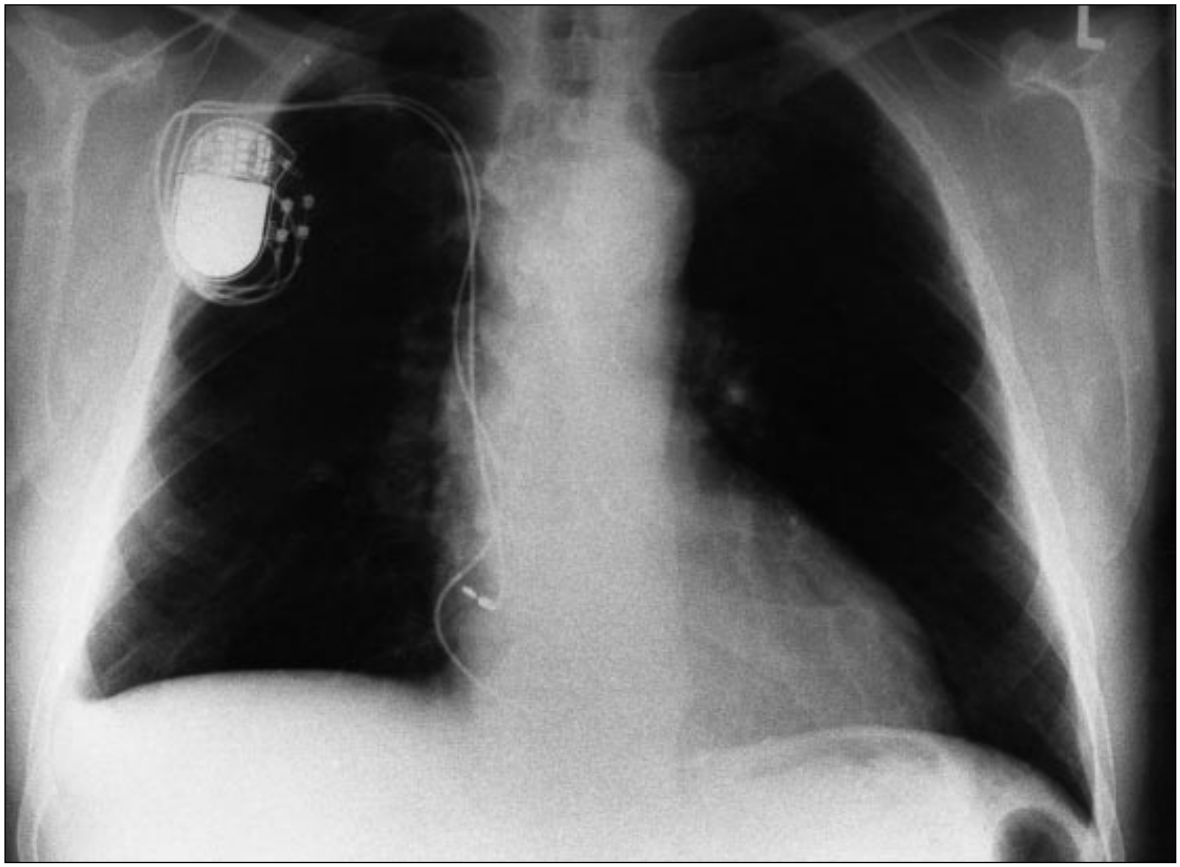


Abb. 5.72 Rö-Thorax eines Patienten mit Doppelkammer-(DDD-)Schrittmacher. Eine Elektrode im Vorhof (Herzohr), eine Elektrode im Apex des rechten Herzens.

VVI-Stimulation sollte möglichst nur bei flimmerndem Vorhof (Bradyarrhythmia absoluta) zur Anwendung kommen.

Die modernen Schrittmacher sind in allen ihren Parametern (Frequenz, AV-Zeit, Stimulationsamplitude, Steuerempfindlichkeit, obere Grenzfrequenz, Refraktärverhalten usw.) telemetrisch rechnergesteuert programmierbar. Darüber hinaus verfügen sie teilweise über Ereignisspeicher (Holter-Funktion) und Ereignismarker, die die EKG-Analyse erleichtern.

Die neuesten Entwicklungen betreffen sog. frequenzadaptive Systeme, mit denen es möglich ist, über Sensoren (Atemfrequenz, Temperatur, Blutsauerstoffsättigung, Muskelaktivität, Impedanz und QT-Zeit) die Schrittmacherfrequenz bei unzureichender natürlicher Frequenzanpassung (chronotrope Inkompetenz) den Belastungsbedingungen anzupassen.

Tabelle 5.9 Drei-Buchstaben-Code zur Beschreibung der Schrittmacher-Funktionsweise

1 Stimulierte Kammer	2 Steuernde Kammer	3 Betriebsart
A = Atrium (Vorhof) V = Ventrikel D = Doppelt (A + V)	A = Atrium (Vorhof) V = Venrikel D = Doppelt (A + V)	T = Getriggert I = Inhibiert D = Doppelt (T + I)

5.6 Erkrankungen des Endokards
S. Felix

5.6.1 Vorbemerkungen

Die Entzündungen und unter diesen die rheumatische und die infektiöse (bakterielle) Endokarditis sind die weitaus häufigsten Endokarderkrankungen.

Sehr viel seltener sind die Endokarditis bei Lupus erythematodes visceralis (Libman-Sacks-Syndrom), bei der Panarteriitis nodosa, bei der rheumatoiden Arthritis, bei Spondylitis ankylosans, die syphilitische und tuberkulöse Endo-



Abb. 5.73 EKG-Beispiele (schematisch) bei künstlicher Stimulation des Herzens
A: Vorhofstimulation (AAI)
B: Ventrikelstimulation (VVI)
C: sequentielle Vorhof- und Kammer (DDD-) stimulation

karditis sowie die abakterielle thrombotische Endokarditis (terminale oder kachektische Endokarditis). Als sehr seltene degenerative Endokarderkrankungen sind bekannt: Endokardbeteiligung beim malignen Karzinoid, Endokardfibrosen (Fibroelastose, Endomyokardfibrose, Endocarditis parietalis fibroplastica Löffler) und weitere Abnormitäten wie Verkalkung, Verknöcherung, degenerative Verfettung, Amyloidose, Wandthrombose, Tumoren, Endokardtaschen.

5.6.2 Infektiöse Endokarditis

Durch Absiedlung im Blut zirkulierender mikrobieller Erreger (Bakterien, Pilze und andere Mikroorganismen) auf intakte oder bereits geschädigte Herzklappen kommt es zu deren Entzündung mit mehr oder weniger umfangreichen Strukturveränderungen, die letztlich zu einem Funktionsdefekt im Sinne eines Herzklappenfehlers führen.

Nach dem Krankheitsverlauf werden unterschieden:

- *die akute infektiöse Endokarditis*
- *die subakute infektiöse Endokarditis.*

Ätiologie. Die *akute infektiöse Endokarditis* entsteht innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen, verläuft foudroyant und führt in kurzer Zeit zu einer Destruktion der befallenen Klappen. Die akute infektiöse Endokarditis wird meist von virulenten Erregern wie z.B. von Staphylococcus aureus verursacht. Die metastatischen Erregerabsiedelungen in anderen Organen sind häufige, besonders gefürchtete Komplikationen.

Die *subakute infektiöse Endokarditis* verläuft protrahierter. Bei dieser Verlaufsform spielen Erreger geringerer Virulenz die Hauptrolle. In bis zu 80 % der Fälle werden auch heute noch hämolysierende (vergrünende) Streptokokken nachgewiesen. Beide Verlaufsformen bieten oft keine scharfen Abgrenzungen. Das Manifestationsalter der bakteriellen Endokarditis ist während der letzten Jahrzehnte gestiegen, die Erkrankung ist in der 5. und 6. Lebensdekade relativ häufig.

Während der antibiotischen Ära hat sich das Erregerspektrum gewandelt. Die häufigsten Erreger der infektiösen Endokarditis sind (Häufigkeit in %):

- Streptokokken: Streptococcus viridans (50–60 %), Enterokokken (10–15 %)

- Staphylokokken: Staphylococcus aureus (15–20 %), Staphylococcus epidermidis (1 %);
- andere bakterielle Erreger (etwa 10 %): gramnegative Bakterien (3 %), hiervon am häufigsten Pseudomonas aeruginosa, seltener Haemophilus, E. coli, Enterobacter, Klebsiellen, Bakteroides, Proteus;
- Pilze (2 %).

Voraussetzung für die Entstehung einer infektiösen Endokarditis ist eine kontinuierliche oder schubweise Bakteriämie.

Diese kann von verschiedensten Herden ausgehen. Zu nennen sind besonders: Hautinfekte (Furunkel), Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich (Sinusitis, Tonsillitis), Zahninfektionen, Osteomyelitis, Pneumonie, Thrombophlebitis. Zur Bakteriämie kann es auch nach Operationen bzw. instrumentellen Eingriffen am Urogenitaltrakt, am Magen-Darm-Kanal, am Herzen, sowie nach geburtshilflichen Eingriffen kommen. Nicht selten ist der Primärherd nicht mehr mit Sicherheit erfaßbar. Unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten ist der Erregernachweis nicht nur für die Bestätigung der Diagnose, sondern auch für eine gezielte antibiotische Therapie von Bedeutung.

Wenn die in die Blutbahn ausgeschwemmten Erreger gelegentlich auch an gesunden Herzklappen Veränderungen hervorrufen, bedarf es offenbar doch besonderer lokaler Bedingungen, um die Infektionserreger zum Haften zu bringen.

Als *prädisponierende Faktoren* der infektiösen Endokarditis kommen in Frage:

- rheumatische oder angeborene Veränderungen an den Herzklappen (Klappenfehler, vorwiegend Mitral- oder/und Aortenklappe);
- angeborene Herz- und Gefäßmißbildungen (z.B. Ductus arteriosus persistens, Ventrikelseptumdefekt);
- Implantation von Fremdkörpern (insbesondere künstliche Herzklappen, aber auch infizierte Venendauerkatheter oder Schrittmacherkabel);
- Drogenabhängigkeit (intravenöse Injektion);
- verminderte Infektabwehr (z. B. bei Diabetes mellitus, hämatologischen Erkrankungen, Zustand nach Chemotherapie).

Die Symptomatik wird durch die sich im Endokard abspielenden Prozesse und die durch diese Veränderungen bedingten Komplikationen bestimmt.

Die Symptome einer subakuten infektiösen Endokarditis sind meist wenig charakteristisch. Die Diagnose wird daher klinisch häufig verspätet gestellt.

Bei folgenden anamnestischen Angaben sollte unbedingt eine bakterielle Endokarditis ausgeschlossen werden: schleichender Krankheitsbeginn, leichte körperliche Ermüdbarkeit, Schwäche, Fieber, gelegentlich verbunden mit Schüttelfrost, Schweißausbrüche, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Muskel- oder Gelenkschmerzen.

Nach längerem Krankheitsverlauf fällt oft ein blasses Hautkolorit als Folge einer hypochromen *Anämie* auf. Nach Ausbildung hämodynamisch relevanter Klappendestruktionen ist häufig eine progrediente *Dyspnoe* führendes Symptom. Gelegentlich sind auch *embolische Gefäßverschlüsse* mit entsprechenden Organmanifestationen das erste Symptom. Meist handelt es sich jedoch nur um Mikroembolien, die keine klinisch faßbaren Ausfallserscheinungen verursachen.

Die akute infektiöse Endokarditis ist wegen des akuten und fulminanten Krankheitsbeginns anamnestisch leichter zu eruieren.

Bei der klinischen Diagnostik ist die gründliche kardiologische Untersuchung wegweisend. Meist besteht auskultatorisch ein eindeutiger Hinweis auf einen Herzklappenfehler. Häufig sind Mitral- und Aortenklappe gemeinsam befallen. Die Entwicklung neuer Geräusche und die Änderung der Geräusche ist charakteristisch. Stauungszeichen in Form *feuchter Rasselgeräusche* über beiden Lungenflügeln sind entweder die Folge einer Zerstörung des Klappenapparates mit Ausbildung eines hämodynamisch relevanten Klappenvitiums oder die Folge einer bakteriellen Karditis, die zu einer Myokardschädigung geführt hat. *Koronare Mikroembolien* können zu einer unspezifischen Myokarditis mit disseminierten Nekrosen und kleinsten Abszessen führen.

Bei der klinischen Untersuchung ist die *Anämie* ein weiteres führendes Symptom. Bei schleichendem Beginn werden initial meist nur diskrete Anämiezeichen der Schleimhäute beobachtet.

Bei der körperlichen Untersuchung sollte auch auf die *Hautmanifestationen der Endokarditis* geachtet werden. Durch toxische Kapillarschädigungen können Petechien auftreten. Prädilekti-

onsorte dieser Petechien sind insbesondere die Konjunktiven, die Mundschleimhaut und die Extremitäten. Schmerzempfindliche, stecknadelkopf- bis linsengroße, bläulich-rote Hautläsionen werden als Osler-Knötchen bezeichnet. Bei diesen Läsionen handelt es sich wahrscheinlich um Entzündungsreaktionen bzw. immunologische Reaktionen auf Mikroembolien in den distalen Arteriolen. Als Janeway-Petechien werden kleine erythematöse oder hämorrhagische Läsionen bezeichnet, die bisweilen über das Hautrelief erhöht und knötchenförmig sind, aber nie schmerzen.

Bei der Augenuntersuchung fallen neben konjunktivalen Petechien auch retinale Hämorrhagien auf.

Die *Milz* ist bei etwa 60% der Patienten vergrößert und relativ weich in ihrer Konsistenz (septische Milz). Plötzlich auftretende Schmerzen in der Milzgegend können der Ausdruck eines Milzinfarktes sein. Infolge der Reaktion des gesamten retikuloendothelialen Systems kann auch die Leber vergrößert sein. Meist sind auch Zeichen und Symptome einer *Herdnephritis* vorhanden. Selten fehlen die renalen Symptome einer Mikrohämaturie und einer Proteinurie.

Zum *Nachweis von Klappenbesiedlungen ist die Echokardiographie* eine wesentliche diagnostische Bereicherung. Die transösophageale Echokardiographie hat die Sensitivität und Spezifität im Nachweis von Klappenbesiedlungen erhöht. Entzündlich bedingte Klappeninsuffizienzen können dopplerechokardiographisch mit einer relativ großen Zuverlässigkeit erkannt werden.

Ein röntgenologisch nachweisbarer Formwandel des Herzens und die Ausbildung von Lungenstauungszeichen sind meist Folge der progredienten Herzinsuffizienz. Pathologische EKG-Befunde sind zum einen auf eine unspezifische Myokardschädigung, zum anderen aber auch auf disseminierte Nekrosen und kleinste Abszesse zurückzuführen. Nur ausnahmsweise wird das Krankheitsbild durch eine Perikarditis kompliziert.

Laborbefunde: Die Blutkörperchensenkungsreaktion ist stark beschleunigt, das Serumfibrinogen und das C-reaktive Protein deutlich erhöht. Meist besteht eine hypochrome Anämie. Mitunter wird eine hämolytische Anämie mit positivem Coombs-Test beobachtet. Es kann eine meist mäßig ausgeprägte Leukozytose mit Linksverschiebung vorhanden sein, aber auch fehlen. Gelegentlich findet sich eine Leukozytopenie, eine ausgeprägte Monozytose und eine Thrombozytopenie. In der Serumelektrophorese ist eine Zunahme der der gamma-Globulinfraktion und in der Mehrzahl der Fälle auch eine Erhöhung des Gesamteiweißes nachzuweisen.

Der *bakteriologische Keimnachweis* im Blut ist für die Diagnose und die Therapieplanung von wesentlicher Bedeutung. Auch bei klinisch eindeutigem Verdacht auf eine Endokarditis sollten vor der antibiotischen Therapie Blutkulturen zur Züchtung der Erreger angelegt werden.

Folgendes praktisches Vorgehen hat sich bewährt: Bei subakuten Verlaufsformen sollten am ersten Tag etwa 4 *Blutkulturen* angelegt werden. Dabei ist zur Erhöhung der Trefferquote die Hälfte aus venösen und die andere Hälfte aus arteriellen Blutproben zu entnehmen. Falls diese Blutkulturen am nächsten Tag kein Erregerwachstum aufweisen, sollten am nächsten und übernächsten Tag jeweils 2 weitere Blutkulturen abgenommen werden. Bei einer akuten infektiösen Endokarditis sollen 3 venöse Blutkulturen angelegt und dann empirisch eine antibiotische Therapie begonnen werden, da angesichts des foudroyanten Krankheitsverlaufs die antibiotische Therapie nicht bis zum Vorliegen der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse verzögert werden darf.

Die Differentialdiagnose muß gegenüber Erkrankungen gestellt werden, die entweder mit protrahiertem Fieber von unterschiedlicher Dauer einhergehen, oder die Symptomatik einer Embolie in den verschiedenen Organsystemen zeigen: grippaler Infekt, Atemwegsinfekte, Harnwegsinfekte, Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Autoimmunerkrankungen, Meningitis, Enzephalitis, Apoplex, zerebrale Blutung, hämatologische Systemerkrankungen, periphere arterielle Verschlußkrankheit, Morbus embolicus.

Verlauf und Prognose.

Die infektiöse Endokarditis gehört zu den wenigen Infektionen, die unbehandelt tödlich enden. Eine spontane Heilung wird nicht beobachtet. Bei einer subakuten Endokarditis beträgt das Intervall zwischen den ersten Symptomen und den klinischen Zeichen einer Klappendestruktion im Mittel etwa ein halbes Jahr.

Demgegenüber sterben alle Patienten mit einer akuten infektiösen Endokarditis unbehandelt in weniger als 4 Wochen.

Eine bakterielle Endokarditis führt zu einer *progredienten Destruktion der befallenen Klappen.* Auch eine rechtzeitige adäquate antibiotische Therapie kann diesen Prozeß oftmals nicht aufhalten. Meist ist die Aortenklappe oder die Mitralklappe befallen. Aorten- und / oder Mitralklappeninsuffizienz sind die typischen Vitien bei einer akuten Endokarditis.

Bei Vorliegen einer schweren Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz und Symptomen einer Linksherzinsuffizienz sollte rechtzeitig eine nachlastsenkende Therapie unter Überwachung mittels Swan-Ganz-Katheter erfolgen (s. Kapitel Herzinsuffizienz).

Auch bei einer adäquaten antibiotischen Therapie ist die Prognose ernst. Bei der subakuten Verlaufsform liegen die Heilungsraten zwischen 70 und 90 %. Hierbei ist eine frühzeitige Diagnosestellung für die Prognose entscheidend. Auch heute noch beträgt die Letalität bei einer akuten infektiösen Endokarditis etwa 70 %. Folgende Symptome wirken sich prognostisch ungünstig aus: Herzversagen, Nierenversagen, fehlender Keimnachweis, gramnegative oder Pilzinfektion, Endokarditis bei künstlichem Klappenersatz, Entwicklung von Abszessen in Klappenringen oder im Myokard. Weitere prognostisch ungünstige Faktoren sind: höheres Patientenalter, spätgestellte Diagnose und später Behandlungsbeginn.

Als Ziel der Therapie gilt die Vernichtung aller Erreger, auch derjenigen, die in den Klappenbesiedlungen verborgen sind. Da die Erreichung bakterizid wirksamer Konzentrationen der Antibiotika im Serum und besonders am Infektionsherd die entscheidende therapeutische und prognostische Grundbedingung darstellen, sind hohe Blutspiegel erforderlich, die mindestens das doppelte, besser jedoch das 5fache der minimalen Hemmkonzentration des Keimes betragen sollten.

Nach Abnahme der Blutkulturen beginnt man zunächst mit einer empirischen Chemotherapie, die nach Vorliegen des Antibiogramms gezielt weitergeführt wird.

Die empirische Therapie sollte sich gegen solche Erreger richten, die mit großer Wahrscheinlichkeit in Frage kommen.

Heute noch werden die meisten infektiösen Endokarditiden durch α-hämolysierende Streptokokken verursacht.

Darüber hinaus sollte sich die empirische antibiotische Therapie auch gegen Staphylokokken richten. Die Antibiotika werden intravenös verabreicht.

Der folgende Abschnitt enthält Empfehlungen zur *Chemotherapie der Endokarditis* (nach Lüthi, R.: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1984; 90:126).

Bei einem *akuten* Verlauf einer infektiösen Endokarditis empfiehlt sich als empirische Therapie folgende Kombination: Penicillin G (4–6 × 5 Mio IE/d über 4–6 Wochen), Gentamycin (3 × 1,0 mg/kg/d über 4–6 Wochen), Flucloxacillin (4 × 2 g/d über 4–6 Wochen). Bei Vorliegen einer Penicillinallergie sollte Vancomycin (2 × 15 mg / kg/d über 4–6 Wochen) in Kombination mit Gentamycin (3 × 1,5 mg/kg/d über 4–6 Wochen) verabreicht werden.

Bei *Streptokokkeninfektionen* hat sich im Falle eines komplizierten Verlaufs Penicillin G (6 × 2 bis 3 Mio IE/d über 4 Wochen) in Kombination mit Streptomycin (2 × 0,5 g/d) bewährt. Bei einer Penicillinallergie sollte Vancomycin (2 × 15 mg/kg/d über 4 Wochen) in Kombination mit Cefazolin (4 × 1,5–2 g/d über 4 Wochen) verabreicht werden.

Bei Vorliegen einer *Enterokokken-Endokarditis* ist Penicillin G (4–6 × 5 Mio IE/d über 4 Wochen) in Kombination mit Streptomycin (2 × 0,5 g/d über 4 Wochen) zu verabreichen. Bei einer Penicillinallergie empfiehlt sich eine Kombinationstherapie, bestehend aus Streptomycin (2 × 0,5 g/d über 6 Wochen) und Vancomycin (2 × 15 mg/kg/d über 6 Wochen).

Bei einer *Staphylokokkeninfektion* empfiehlt sich eine Kombinationstherapie, bestehend aus einem Isoxazolylpenicillin (z. B. Flucloxacillin 6 × 2 g/d über 4 Wochen) in Kombination mit Gentamycin (3 × 1,0 mg/d über 3 bis 5 Tage). Bei Penicillin-G-sensiblen Stämmen kann Penicillin G (6 × 3–4 Mio IE/d über 4 Wochen) in Kombination mit Gentamycin (3 × 1,0 mg/kg/d über 3 bis 5 Tage) verabreicht werden. Bei methicillinresistenten Stämmen sollte Vancomycin (2 × 15 mg /kg/d über 6 Wochen) in Kombination mit Rifampicin (2 × 600 mg/d über 6 Wochen) verabreicht werden. Bei Penicillinallergie empfiehlt sich wiederum Vancomycin

(2 × 15 mg/kg/ d über 4 Wochen) in Kombination mit Cefazolin (4 × 1,5–2 g/d über 4 Wochen).

Als Beweis einer adäquaten Antibiotikadosierung ist zu fordern, daß in der Regel 3 Tage nach Therapiebeginn eine Entfieberung eintritt.

Im Laufe der folgenden 5 Wochen ist dann bei Ausbleiben weiterer, insbesonderer thromboembolischer Komplikationen eine kontinuierliche Normalisierung folgender Laborparameter zu erwarten: C-reaktives Protein, γ-Globuline in der Serumelektrophorese, Hämoglobin und Blutsenkung.

Eine unzureichende Dosierung bzw. eine ineffektive Therapie ist aus dem Temperaturverhalten und den Laborparametern am besten zu diagnostizieren.

Jede erneute Temperaturzacke ist auf eine unzureichende Therapie verdächtig und beinhaltet die Gefahr einer weiteren Verschleppung des Krankheitsgeschehens. In diesem Fall muß eine Dosiskorrektur bzw. ein Wechsel der Antibiotikatherapie erfolgen. Sind die Patienten vor Beginn der Therapie afebril, so ist am Verhalten des C-reaktiven Proteins, der γ-Globuline, des Hämoglobins und der Blutsenkung eine Beurteilung der Effektivität der Therapie möglich.

Die Therapie sollte konsequent und, wie oben aufgeführt, ausreichend lange, mindestens 4 bis 6 Wochen fortgesetzt werden. Sie richtet sich nach der vorangegangenen Krankheitsdauer, der Empfindlichkeit der Erreger, dem Alter des Patienten, den Laborbefunden und insbesondere nach der Nierenfunktion. Daneben ist eine sorgfältige Allgemeinbehandlung (Herz- und Kreislaufüberwachung, Überwachung der Nierenfunktion, Bluttransfusion usw.) und eine Sanierung der möglichen Sepsisherde erforderlich.

Neueste Untersuchungen haben gezeigt, daß bei einer akuten infektiösen Endokarditis mit Komplikationen eine frühzeitige operative Behandlung durch einen *Herzklappenersatz* die Prognose verbessert.

Eine absolute Indikation zu einem operativen Klappenersatz ist eine antibiotisch nicht beherrschbare Sepsis, eine hämodynamische Verschlechterung des Patienten und thromboembolische Komplikationen.

In den übrigen Fällen sollte eine operative Behandlung nach einer weitgehenden Sanierung des Herdes durch eine antibiotische Therapie erfolgen.

Die hier in aller Kürze aufgezeigten therapeutischen Maßnahmen gelten als Richtlinie. Die Spätprognose ist vom Grad der Klappenzerstörung und den daraus resultierenden hämodynamischen Veränderungen abhängig.

Eine Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis wird durch die Beseitigung der Grundkrankheiten, die die Ansiedlung der Erreger begünstigen, und durch eine Antibiotikaprophylaxe zum Zeitpunkt einer möglichen transitorischen Bakteriämie (diagnostische oder therapeutische Eingriffe am oberen Respirationstrakt, in der Mundhöhle, am Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt, geburtshilflich-gynäkologisch oder am offenen Herzen) erreicht.

Am meisten gefährdet sind Patienten mit einer künstlichen Herzklappe und Patienten mit einer rheumatischen bzw. bakteriellen Endokarditis in der Vorgeschichte. Bei diesen Patienten ist eine Antibiotikaprophylaxe zwingend erforderlich. Die geeigneten Antibiotika (z. B. Amoxycillin 2 g i. v. in Kombination mit Gentamycin 1,5 mg/kg i.v.) werden 1/2 Stunde vor dem Eingriff verabreicht. Nach 8 und 16 Stunden erfolgen weitere Antibiotikagaben (Amoxycillin 1 g i. v. und Gentamycin 1 mg/kg i. v.). Die Prophylaxe sollte nicht länger als 24 Stunden durchgeführt werden.

5.7 Erkrankungen des Myokards (Kardiomyopathien)

S. Felix, G. Baumann

5.7.1 Vorbemerkungen

Unter dem Begriff Kardiomyopathie werden alle Erkrankungen des Herzmuskels verschiedener Genese zusammengefaßt, die weder durch eine Erkrankung des Koronararteriensystems, einer Hypertonie im großen oder kleinen Kreislauf oder einen Herzklappenfehler bedingt sind.

Die Ätiologie dieser Erkrankungen, die sich primär im Herzmuskel abspielen, ist noch nicht geklärt. Sie werden daher als *primäre (idiopathi-*

sche) Kardiomyopathien bezeichnet. Von diesen primären Kardiomyopathien werden Herzmuskelerkrankungen mit bekannter Ätiologie unterschieden. Dabei kann es sich entweder um eine auf das Myokard begrenzte Erkrankung handeln oder der Herzmuskel ist im Rahmen einer systemischen Erkrankung mitbetroffen. Diese Krankheitsgruppe wurde ursprünglich als sekundäre Kardiomyopathie oder neuerdings nach der WHO-Definition als *spezifische Herzmuskelerkrankung* bezeichnet.

Einteilung der Kardiomyopathien nach ätiologischen Gesichtspunkten:

- primäre Kardiomyopathien ungeklärter Ätiologie
- sekundäre Kardiomyopathien (spezifische Herzmuskelerkrankungen) mit geklärter Ätiologie:
  - entzündliche Kardiomyopathien infektiös: durch Bakterien, Viren, Parasiten, Protozoen, Rickettsien, Metazoen
    allergisch-rheumatisch: rheumatische Myokarditis,hyperergisch-allergische Myokarderkrankungen, Immunkardiomyopathien (Kollagenosen, Dressler-Syndrom, Postkardiotomie-Syndrom)
  - toxische Einflüsse und nutritive Störungen
    Alkohol, Vergiftungen (z. B. Arsen, Kobalt), Arzneimittel (z. B. Zytostatika, Isoproteronol, Analgetika, Barbiturate), Fehl- und Mangelernährung (z. B. Vitamin- und Eiweißmangel)
  - endokrine Erkrankungen
    Hyperthyreose, Hypothyreose, Somatotropismus, Karzinoid, Diabetes mellitus, Schwangerschaft, Phäochromozytom)
  - metabolische Störungen
    Glykogenspeicherkrankheit, Lipidspeicherkrankheit, Amyloidose, Hämochromatose, Xanthomatose, Urämie, Oxalose, Morbus Fabry, ischämische Herzmuskelerkrankung, Anämie, Hypokaliämie
  - neuromuskuläre Erkrankungen
    progressive Muskeldystrophie, Friedreich-Ataxie, Myasthenia gravis, myotonische muskuläre Dystonie
  - infiltrative Störungen (Tumoren bzw. Metastasen, Leukämie, Sarkoidose)
  - physikalische Einflüsse (Traumen, Bestrahlung)

Bei den *primären Kardiomyopathien* hat sich eine Einteilung unter Berücksichtigung klinischer, histo-morphologischer und hämodynamischer Kriterien in drei Hauptformen bewährt:

- hypertrophe Kardiomyopathien
  - mit Ausflußbahnobstruktion
  - ohne Ausflußbahnobstruktion
- kongestive (dilatative) Kardiomyopathien
  restriktive (restriktiv-konstriktive, obliterative) Kardiomyopathien.

5.7.2 Hypertrophe Kardiomyopathie

Es handelt sich um eine in ihrer Genese unbekannte massive konzentrische Hypertrophie der Muskulatur, vor allem des linken Ventrikels.

Bei überwiegendem Befall des Ventrikelseptums und der basisnahen Anteile des linken Ventrikels entsteht eine Einengung des subvalvulären Bereiches des linken Ventrikels (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie). Das Krankheitsbild ähnelt einer Aortenstenose und wurde deshalb auch bei der Erstbeschreibung als „idiopathische hypertrophische Subaortenstenose" bezeichnet .

Wölbt sich das hypertrophe Septum in den rechten Ventrikel vor (Bernheim-Syndrom), so kann ebenso der Ausstrom aus dem rechten Ventrikel behindert sein und dann das Bild einer Pulmonalstenose vorgetäuscht werden. Bei der obstruktiven Form besteht ein intraventrikulärer Druckgradient. Es kann jedoch auch bei der hypertrophen Kardiomyopathie durch eine diffuse Hypertrophie des gesamten linksventrikulären Myokards inklusive des Septum interventriculare die Ventrikellichtung ohne isolierte Obstruktion der Ausflußbahn eingeengt sein (hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie).

Pathologische Anatomie. Histologisch weisen beide Formen der Kardiomyopathie eine extreme Hypertrophie der einzelnen Muskelfibrillen auf. Darüber hinaus besteht eine Texturstörung der Muskelfasern. Bei 95 % der Patienten konnte insbesondere im Bereich des Septums eine fokale „Unordnung" nachgewiesen werden. Dabei besteht keine parallele, sondern eine ungerichtete Anordnung der Muskelfasern.

Die Krankheit kann in jedem Lebensalter vorkommen, wird aber meist im jugendlichen oder im mittleren Alter diagnostiziert. Gelegentlich ist eine familiäre Häufung nachweisbar.

Symptomatik. Die wesentlichen Symptome einer hypertrophen Kardiomyopathie sind: Belastungsdyspnoe, mangelnde körperliche Belastbarkeit, Herzrasen, Angina-pectoris-Symptomatik, Schwindel, Synkopen (bei Obstruktion der Ausflußbahn).

Diagnostik. *Klinische Untersuchung: Auskultatorisch* kann ein systolisches Austreibungsgeräusch mit punctum maximum über dem 3. bis 4. ICR links parasternal auffallen. Als Folge einer eingeschränkten Dehnbarkeit des linken Ventrikels ist oftmals ein IV. Herzton zu hören. *Elektrokardiographisch* besteht das Bild einer ausgeprägten linksventrikulären und auch gelegentlich rechtsventrikulären Hypertrophie. Häufig finden sich auch pathologische Q-Zacken in den inferioren und linkspräkordialen Ableitungen. Diese Q-Zacken sind meist die Folge einer massiven septalen Hypertrophie.

Die *Röntgen-Thoraxaufnahme* zeigt mit Ausnahme einer Linksbetonung der Herzsilhouette einen wenig charakteristischen Befund.

Für die Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie ist die *Echokardiographie* unentbehrlich. Es besteht echokardiographisch eine massive Hypertrophie des linksventrikulären Myokards, die zu einer erheblichen Einengung des linksventrikulären Cavums geführt hat.

Die Myokardhypertrophie ist asymmetrisch ausgebildet mit einer besonderen Betonung des Septum interventriculare. Diese asymmetrische Septumhypertrophie ist für die nicht-obstruktive Form ein charakteristisches echokardiographisches Kriterium. Bei der obstruktiven Form bestehen weitere typische echokardiographische Merkmale: die systolische Obstruktion der linksventrikulären Ausflußbahn führt zu einer systolischen Vorwärtsbewegung der Mitralklappe („systolic anterior movement“, SAM). Dopplerechokardiographisch besteht darüber hinaus während der Systole im Bereich der linksventrikulären Ausflußbahn ein deutlicher Druckgradient.

Beiden Formen der hypertrophen Kardiomyopathie ist eine diastolische Funktionsstörung gemeinsam, die sich durch die Echokardiographie und die Herz-Doppleruntersuchung nachweisen läßt.

Invasive Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung): Bei der obstruktiven und nicht-obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie ist der linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdruck (LVEDP) meist erhöht bei normalem oder reduziertem enddiastolischem (LVEDV) und endsystolischem (LVESV) Volumen. Die Auswurffraktion des linken Ventrikels ist normal oder erhöht. Die kontinuierliche Druckregistrierung im linken Ventrikel unter Katheterrückzug ergibt bei der obstruktiven Form der hypertrophen Kardiomyopathie einen systolischen Druckgradienten im linksventrikulären Ausflußtrakt.

Prognose. Der Verlauf der Erkrankung ist meist progredient und die Lebenserwartung eingeschränkt. Die Prognose wird vor allem durch bedrohliche Herzrhythmusstörungen getrübt. Plötzliche Todesfälle sind nicht selten.

Bei der Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie werden Calcium-Antagonisten vom Verapamiltyp oder Beta-Rezeptoren-Blocker empfohlen.

Calcium-Antagonisten sollen durch eine Senkung der Nachlast die Hämodynamik verbessern. Bisher konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden, daß durch Beta-Blocker oder Calcium-Antagonisten die Mortalität gesenkt werden kann. Bei höhergradigen ventrikulären Herzrhythmusstörungen wird eine Therapie mit Amiodarone empfohlen. Bei nachgewiesenen lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen ist die Implantation eines Defibrillators eine wirksame Maßnahme.

Positiv-inotrope Pharmaka (z. B. Digitalisglycoside) sind kontraindiziert, da sie den intraventrikulären Druckgradienten steigern können.

Bei erfolgloser konservativer Therapie, insbesondere bei Vorliegen einer massiven Septumhypertrophie, ist eine operative Behandlung in Erwägung zu ziehen (Myotomie, Myektomie, Mitralklappenrekonstruktion).

5.7.3 Dilatative (kongestive) Kardiomyopathie

Es ist die in der klinischen Praxis bedeutungsvollste und auch häufigste Form unter den Kardiomyopathien.

Die dilatative Kardiomyopathie ist eine Erkrankung des Myokards ungeklärter Ursache, die sich in einer eingeschränkten systolischen Funktion des Myokards und in einer Dilatation des Herzens manifestiert (WHO-Definition).

Die Dilatation kann den linken, den rechten oder beide Ventrikel betreffen. Nach dieser Definition der Kardiomyopathie müssen sekundäre Kardiomyopathien mit geklärter Ätiologie, z. B. ischämische Kardiomyopathien auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit oder auf dem Boden von Herzklappenvitien, Kardiomyopathien durch toxische Einflüsse oder bei endokrinen Erkrankungen unterschieden werden.

Als *Zeichen einer Pumpinsuffizienz* sind, abhängig vom Entwicklungsstadium, das endsystolische und enddiastolische Volumen sowie der enddiastolische Druck erhöht. Die Ejektionsfraktion ist herabgesetzt. Es resultiert eine zunehmende Stauungsinsuffizienz vor dem linken und dem rechten Herzen (Kongestion).

Auch die dilatative Kardiomyopathie kann in jedem Lebensalter auftreten, meist manifestiert sie sich jedoch im Alter zwischen 20 und 50 Jahren.

Ätiologie. Nach der WHO-Definition der dilatativen Kardiomyopathie ist die Ätiologie dieser Erkrankung ungeklärt. Heute wird vermutet, daß es sich bei der dilatativen Kardiomyopathie um ein Endstadium verschiedener entzündlicher oder nichtentzündlicher Erkrankungen des Myokards handelt. Jüngste molekularbiologische Untersuchungen (in situ-Hybridisierung myokardialer Gewebsproben) legen den Verdacht nahe, daß eine infektiöse Myokarditis in eine dilatative Kardiomyopathie übergehen kann. In den weitaus meisten Fällen läßt sich jedoch die Ursache der dilatativen Kardiomyopathie nicht klären. Bei etwa 10% der Erkrankungen ist eine familiäre Häufung nachzuweisen.

Die wichtigsten Symptome dieser Form der Kardiomyopathie sind:

- mangelnde körperliche Belastbarkeit, Ermüdbarkeit, progrediente Belastungsdyspnoe, im weiteren Verlauf Ruhedyspnoe, Tachykardien, absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern.

Diagnostik.

Bei der klinischen Untersuchung lassen sich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung *Zeichen der Linksherzdekompensation* finden.

Auskultatorisch ist oftmals als Folge des linksventrikulären Pumpversagens ein III. Herzton feststellbar. Über den Lungen lassen sich als *Zeichen der Lungenstauung* feuchte Rasselgeräusche hören.

Elektrokardiographisch finden sich keine spezifischen Veränderungen, jedoch bestehen oft Schenkelblockbilder, Zeichen der Linksherzhypertrophie sowie Repolarisationsstörungen. Bei Langzeit-EKG-Untersuchungen lassen sich häufig höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen feststellen.

Die *Röntgen-Thoraxaufnahme* zeigt in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium eine Herzvergrößerung und Zeichen der Lungenstauung.

Echokardiographisch ist das Cavum des linken Ventrikels erheblich vergrößert. Die linksventrikuläre Funktion ist global deutlich eingeschränkt.

Differentialdiagnose: Einen sicheren Ausschluß anderer Herzerkrankungen (koronare Herzkrankheit) bietet letztlich die Linksherz-Katheteruntersuchung. Zur Klärung der Ätiologie kann eine Myokardbiopsie beitragen. Die histologische Aufarbeitung einer Myokardbiopsie ergibt keine für die dilatative Kardiomyopathie spezifischen Befunde. Meist liegt eine ausgeprägte Bindegewebsvermehrung, insbesondere eine Kollagenfaserzunahme, vor.

Mittels Echokardiographie, Radionuklid-Ventrikulographie und Einschwemmkatheter kann der Schweregrad der ventrikulären Funktionsstörung beurteilt werden und die Wirksamkeit einer optimalen konservativen Therapie überprüft werden.

Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad und der Progredienz der Erkrankung. Bei Vorliegen einer manifesten Linksherzdekompensation ist die Letalität hoch. Todesursachen sind meist progredientes Herzversagen und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

Die Therapie gestaltet sich wie bei einer chronischen Herzinsuffizienz (siehe dort). Zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen, insbesondere bei Vorhofflimmern, ist eine Antikoagulantien-Behandlung angezeigt. Bei beginnenden Zeichen einer Linksherzdekompensation sollte rechtzeitig die Indikation zu einer Herztransplantation gestellt werden.

5.7.4 Restriktive obliterative Kardiomyopathie

Bei der *eosinophilen Endocarditis fibroplastica Löffler* besteht eine fibroelastische Verdickung des gesamten Endokards und der subendokardialen Myokardschichten mit Einengung (Obliteration) des Ventrikelinnenraums. Bei der *Endomyokardfibrose*, die vor allem in tropischen Ländern häufiger beobachtet wird, besteht ebenfalls eine hochgradige Verdickung des ventrikulären Endokards, das mikroskopisch aus Granulationsgewebe besteht.

Beim *hypereosinophilen Syndrom* wird das Endomyokard von eosinophilen Granulozyten durchsetzt und fibrotisch umgebaut. Bei dieser Erkrankung sind auch in unterschiedlichem Ausmaß andere Organe von der Eosinophilendurchsetzung betroffen. Darüber hinaus weist das Blutbild eine pathologische Eosinophilie auf.

Von diesen seltenen Krankheitsbildern sind restriktive Kardiomyopathien bekannter Ätiologie abzugrenzen (s. Abschnitt 5.7.5). So führen Stoffwechsel- und Speichererkrankungen durch Einlagerung von Amyloid, Glycogen, Eisen u.a. zu einer Fibrosierung mit abnormer Verdickung und Steifigkeit des Myokard (restriktive Form).

Auch eine Thoraxbestrahlung kann zu einer Myokardfibrosierung führen. In der Regel ist nicht nur das Myokard, sondern auch das Endo- und Perikard mitbeteiligt (restriktiv-konstriktive Form).

Symptomatik und Diagnostik. Die Fibrose des Myokards führt zu einer Steifigkeit des Endomyokards und dadurch bedingt zu einer Füllungs- und Entleerungsstörung des Herzens (diastolische Füllungsbehinderung wie bei Pericarditis constrictiva). Klinisch imponieren die restriktiven Kardiomyopathien mit Zeichen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, mangelnde Belastbarkeit und Tachykardien. Zur differentialdiagnostischen Abklärung dient die Myokardbiopsie.

Bei bekannter Ätiologie ist eine kausale Therapie erforderlich. Oft kann nur die Herztransplantation die Prognose verbessern.

5.7.5 Sekundäre Kardiomyopathien bekannter Ätiologie

Wie aus der Einteilung der Kardiomyopathien hervorgeht, ist die sekundäre Beteiligung des Herzens im Gefolge zahlreicher anderer Krankheiten des Körpers möglich. Auf *folgende Grundkrankheiten* sollte besonders geachtet werden:

Erhöhte Ethanolblutspiegel können zu einer kardialen Funktionsstörung führen. Ein langjähriger erheblicher Alkoholkonsum (mehr als 80 g Ethanol/d) kann eine *Alkoholkardiomyopathie* verursachen.

Bei dieser Erkrankung spielen auch weitere schädigende Faktoren wie Fehlernährung, niedrige Eiweißzufuhr, Thiaminmangel u.a. eine Rolle. Bei der kardiotoxischen Wirkung des Alkohols ist auch eine prädisponierende kardiale Vorerkrankung wie z. B. eine Myokarditis oder eine primäre Kardiomyopathie zu berücksichtigen.

Die Alkoholkardiomyopathie ähnelt dem Bild einer kongestiven Kardiomyopathie: Es entsteht ein linksventrikuläres Pumpversagen mit starker Erniedrigung der Ejektionsfraktion und entsprechenden klinischen Symptomen. Supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen werden häufig beobachtet. Ohne Entzug des Alkohols kommt es zu einer rasch progredienten Herzinsuffizienz, die meist tödlich endet. Nach Unterbindung des Alkoholkonsums ist eine günstigere Prognose zu erwarten.

Die Ablagerungen von *Amyloid im Herzmuskel* führt in ihrem Endstadium zu einer restriktiven Form der Kardiomyopathie.

Das EKG zeigt schenkelblockartige Deformierungen der Kammerkomplexe sowie atrioventrikuläre Überleitungsstörungen. Darüber hinaus treten gehäuft ventrikuläre Rhythmusstörungen auf. Bei einer Amyloidose des Herzens besteht eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Digitalisglycosiden. Medikamentöse Maßnahmen erweisen sich als wenig wirksam.

Bei einer therapierefraktären Herzinsuffizienz sollte nach Ausschluß anderer Ursachen an eine Amyloidose gedacht werden und die Diagnostik durch eine Rektumbiopsie (Amyloidnachweis) erweitert werden.

Medikamentös bedingte Kardiomyopathien kommen vor allem nach Verabreichung von Anthracyclinen, Cyclophosphamid, Chloroquin,

trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen u. a. vor. Eine kardiotoxische Medikamentenwirkung wird signalisiert, wenn röntgenologisch die Herzgröße zunimmt, echokardiographisch Zeichen einer ventrikulären Kontraktionsstörung auftreten oder im EKG Veränderungen in Form von Überleitungsstörungen, Erregungsausbreitungsstörungen und Rhythmusstörungen registriert werden.

Bei einer Therapie mit kardiotoxischen Medikamenten sind daher engmaschige elektrokardiographische und echokardiographische Überwachungen indiziert.

Zusätzlich sollte die ventrikuläre Pumpfunktion durch eine Radionuklid-Ventrikulographie überwacht werden.

Eine *Hyperthyreose* führt zu einer Steigerung des Stoffwechsels und zu einer kompensatorischen Erhöhung des Herzminutenvolumens. Die Mehrzirkulation kann bei länger bestehender Volumenbelastung des linken Ventrikels zu einer Herzinsuffizienz führen.

Neben den klinischen Zeichen der Hyperthyreose besteht meist eine erhebliche Tachykardie oder Tachyarrhythmie. Der Blutdruck ist nur mäßig erhöht. Die häufigste Komplikation von seiten des Herzens ist Vorhofflimmern mit schneller atrioventrikulärer Überleitung. Bei der Akutbehandlung der kardialen Manifestation einer Hyperthyreose sind Beta-Blocker die Medikamente der ersten Wahl. Dabei hat sich insbesondere Propranolol bewährt, da diese Substanz eine Umwandlung von Tetrajodthyronin in Trijodthyronin hemmt. Darüber hinaus erweisen sich Beta-Blocker als besonders wirksam, da bei einer Hyperthyreose eine deutlich erhöhte Empfindlichkeit des Myokardgewebes gegenüber Katecholaminen besteht.

Auch eine *Hypothyreose* kann zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion führen.
Die Hypothyreose führt auch zu einer Beeinträchtigung des Myokardstoffwechsels (Änderung der Proteinsynthese). Zum Frühbild der unbehandelten Hypothyreose gehört das sogenannte „Myxödemherz“, das durch eine allseitige Vergrößerung und eine Störung der ventrikulären Pumpfunktion ausgezeichnet ist.

Die Vergrößerung der Herzsilhouette wird durch Dilatation und Hypertrophie und teilweise durch myxödematöse Infiltration hervorgerufen. Zusätzlich besteht ein interstitielles Ödem. Meist ist auch ein Perikarderguß nachweisbar, der jedoch selten hämodynamisch wirksam wird.

Als klinisches Leitsymptom ist neben den Zeichen einer Herzinsuffizienz insbesondere eine erhebliche Bradykardie anzuführen.

Im Echokardiogramm ist eine besonders träge Herzfunktion feststellbar. Die kardiale Manifestation der Hypothyreose bessert sich nach Hormonsubstitution. Wegen einer deutlich erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Schilddrüsenhormonen sollte die Hormonsubstitution initial sehr niedrig dosiert werden, um kardiale Komplikationen zu vermeiden.

Auch ein *Somatotropismus* kann zu einer Herzmuskelerkrankung führen. Das Wachstumshormon induziert eine Myokardhypertrophie mit interstitieller Fibrose. Im Endstadium eines Somatotropismus besteht meist eine schwere chronische Herzinsuffizienz.

Beim *Phäochromozytom* ist durch einen exzessiv angestiegenen Katecholaminplasmaspiegel ein Myokardversagen möglich. Die vermehrte Katecholamineinwirkung hat eine Myokardhypertrophie zur Folge. Ferner werden histologisch auch fokale Myokardnekrosen festgestellt.

5.7.6 Myokarditis

S. Felix

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Myokards, die isoliert oder auch gemeinsam mit einer Endo- und/oder Perikarditis auftreten kann.

Ätiologie.

Die Myokarditis wird verursacht durch eine direkte oder indirekte Einwirkung von Erregern, durch hyperergisch-allergische Reaktionen, toxische Einflüsse, nutritive oder metabolische Störungen sowie physikalische Noxen. Häufig bleibt die Ursache unbekannt.

Pathologische Anatomie. Histologisch manifestiert sich die Myokarditis in einer vermehrten Lymphozytenansammlung im myokardialen Interstitium sowie in diffusen oder fokalen Nekro-

sen in Muskelfasern. Bei fokaler Ausprägung der Myokarditis ist die histologische Untersuchung einer Myokardbiopsie oftmals wenig ergiebig.

Symptomatik. Die myokardialen Veränderungen sind von unterschiedlichem Schweregrad. Klinisch leichte Verlaufsformen werden oft nicht diagnostiziert, eine Ausheilung ohne Beeinträchtigung der funktionellen Leistungsfähigkeit des Herzmuskels ist möglich. Eine massive Beteiligung des Myokards kann ein sehr schweres Krankheitsbild unter Zeichen einer akuten Dilatation des Herzens mit entsprechend schwerer Herzinsuffizienz hervorrufen. Auch plötzliche Todesfälle durch schwere Herzrhythmusstörungen sind bekannt. Zwischen den beiden Extremen liegen Fälle, die einen mehr chronischen Verlauf zeigen und in ein relativ stabiles Stadium der chronischen Herzinsuffizienz übergehen oder progredient fortschreiten und unter den Zeichen einer zunehmenden Herzinsuffizienz letal enden.

Charakteristische *Leitsymptome* der aktiven Myokarditis sind:

- Herzrhythmusstörungen (persistierende Tachykardie, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen u. a.)
- uncharakteristische, oft nur flüchtige EKG-Veränderungen (Senkung der ST-Strecke, T-Abflachungen oder Negativierungen, atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Leitungsstörungen)
- Auftreten einer Herzinsuffizienz mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik und einer Vergrößerung des Herzens oder einzelner Herzhöhlen
- akuter Beginn der Symptomatik
- Fehlen sonstiger ätiologischer Faktoren für eine Herzinsuffizienz.

Diagnostik. Eine eindeutige Diagnose einer Myokarditis zu stellen ist schwierig, da häufig Klinik und histologischer Befund nicht korrelieren: So kann bei eindeutigem histologischen Befund eine entsprechende klinische Symtomatik fehlen; andererseits kann oftmals der klinisch dringende Verdacht auf eine Myokarditis histologisch nicht bestätigt werden.

Die klinische Untersuchung ist bei einer Myokarditis wenig ergiebig. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz sind auskultatorisch ein III. Herzton sowie Zeichen einer Lungenstauung festzustellen.

Das EKG (s. o.) ist bei der Diagnostik der Myokarditis ebenfalls wenig charakteristisch. Auftreten von Schenkelblockbildern und Blokkierungen der atrioventrikulären Überleitungen sind als ernste Symptome zu werten. Repolarisationsstörungen sind relativ häufig und bilden sich meist nach Abklingen der Erkrankung wieder zurück.

Auch das *Echokardiogramm* ist für die Frühdiagnostik einer Myokarditis wenig aussagefähig. Eine klinisch relevante Herzinsuffizienz kann durch diese Untersuchung jedoch zuverlässig nachgewiesen werden. Eine Röntgen-Thoraxaufnahme ist für die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz der Linksinsuffizienz von Bedeutung.

Als die häufigste Ursache einer Myokarditis gilt eine Virusinfektion.

Molekularbiologische Untersuchungen von Myokardbiopsieproben bei Patienten mit einer floriden Myokarditis haben in einigen Fällen den Nachweis einer Virusinfektion des Myokardgewebes gebracht. Durch rekombinante DNA-Technologien konnten virale Nukleinsäuren im Myokardgewebe nachgewiesen werden.

Es besteht der Verdacht auf eine Virusmyokarditis, falls neben den Zeichen einer akuten Myokarditis anamnestisch ein Infekt der Atemwege oder des Magen-Darm-Traktes eruierbar ist und humorale Zeichen einer Entzündung vorliegen.

Bei Verdacht auf eine Myokarditis sollte eine virologische Diagnostik durchgeführt werden. Dabei ist nach den am häufigsten in Frage kommenden Viren (Coxsackie A und B, Enteroviren, Hepatitis A und B, Influenza, Herpes, Enzephalitis, Masern, Varizellen, Röteln, Mumps, infektiöse Mononukleose, Cytomegalievirus u. a.) zu fahnden. Für die Diagnose einer Virusinfektion ist der Nachweis antiviraler Antikörper im Neutralisationstest und eine Titerbewegung um mindestens zwei Stufen bei einer Kontrolluntersuchung erforderlich. Die Diagnostik einer Virusmyokarditis stützt sich dann auf die Myokardbiopsie. Im positiven Fall sollten neben Muskelfasernekrosen auch lymphozytäre Infiltrate nachweisbar sein.

Laborbefunde bei Myokarditis: Beschleunigte Blutsenkung, gelegentlich mäßig ausgeprägte Leukozytose, Vermehrung der α-2-Globuline,

selten Erhöhung herzspezifischer Muskelenzyme (CK, GOT). Virologische Diagnostik siehe oben.

Differentialdiagnostisch können sich große Schwierigkeiten bei der Abgrenzung gegenüber funktionellen Herzbeschwerden und einer Herzinsuffizienz anderer Genese ergeben.

Für die differentialdiagnostische Beurteilung einer Myokarditis ist eine invasive Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung) eine entscheidende Maßnahme.

Bei fehlendem Nachweis einer koronaren Herzkrankheit und einer Herzklappenerkrankung sollte eine Myokardbiopsie zur weiteren histologischen Abklärung durchgeführt werden.

Die Prognose ist abhängig vom Umfang der narbigen Ausheilung, die der Entzündung folgt, und der daraus resultierenden Einschränkung der Herzleistung. Eine Verlaufsbeurteilung und prognostische Einschätzung ist durch die nicht-invasive kardiologische Diagnostik möglich.

Im allgemeinen hat die akute Virusmyokarditis eine günstige Prognose. Jüngste Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß eine Virusmyokarditis auch in eine dilatative Kardiomyopathie übergehen kann.

Die Therapie der Myokarditis besteht neben unspezifischen Maßnahmen insbesondere in einer konsequent eingehaltenen Bettruhe bis zur klinischen Besserung und der Rückbildung möglicher EKG-Veränderungen. Bei Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz sind die üblichen medikamentösen Maßnahmen indiziert.

5.8 Erkrankungen des Perikards

S. Felix

5.8.1 Vorbemerkungen

Die häufigste Herzbeutelerkrankung ist die Perikarditis. Sehr viel seltener ist ein Hämo-, Hydro-, Pneumo- oder Chyloperikard. Auch Perikardzysten, -divertikel und -tumoren kommen vor.

Die Perikarditis ist eine isoliert oder sekundär auftretende Entzündung des Herzbeutels, das heißt des Pericardium viscerale oder parietale oder auch beider Blätter, wobei nicht selten das subepikardiale Myokard einbezogen wird.

Vom Verlauf her werden akut und subakut bis chronisch verlaufende Formen beobachtet.

Bei der *akuten Perikarditis* wird klinisch je nach Art des auf die Perikardoberfläche abgesonderten Exsudates zwischen einer *trockenen (Pericarditis sicca)* und einer *feuchten Form (Pericarditis exsudativa)* unterschieden.

Das Exsudat kann fibrinös, serös, hämorrhagisch oder purulent sein.

Die feuchte Perikarditis kann durch eine ergußbedingte Herzbeuteltamponade zu einer lebensbedrohlichen Komplikation führen.

Eine akute Perikarditis läuft meist mit Verklebungen und Verwachsungen zwischen beiden Perikardblättern (Concretio) oder Adhäsionen der Außenfläche des Perikards mit den benachbarten Organen (Accretio) ab. Die *chronische Verlaufsform* kann auch zu einer Schwartenbildung bzw. zu ausgedehnten Verschwielungen führen (Constrictio). Diese Form ist unter dem Namen *Pericarditis constrictiva* oder chronische schwielige Perikarditis bekannt und kann mit ausgedehnten Verkalkungen einhergehen *(Panzerherz)*.

Letzteres ist in Europa überwiegend tuberkulöser Genese.

Die folgende Einteilung zeigt, daß die Erkrankung meist Teilerscheinung bzw. sekundäre Folge oder Komplikation eines anderen Grundleidens ist:

- akute unspezifische Perikardidis (Synonyme: akute benigne Perikarditis, idiopathische Perikarditis)
- infektiöse Perikarditis: bei Erkrankungen durch Viren, Bakterien u. a. Mycobacteriu tub., Spirochaeta pallida, Pilze, bei parasitären Erkrankungen
- Perikarditis bei Kollagenkrankheiten: rheumatisches Fieber, rheumatoide Arthritis, Panarteriitis nodosa, Spondylarthritis ankylopoetica, Sklerodermie, Lupus erythematodes visceralis, Dermatomyositis
- Pericarditis uraemica
- Perikarditis als Folge eines Myokardinfarktes (Dressler-Syndrom)
- Perikarditis nach Herzoperationen (Postkardiotomiesyndrom)
- Perikarditis bei Tumoren
- Perikarditis bei Traumen

- Perikarditis bei Myxödem
- andere seltene Formen der Perikarditis (z. B. nach Bestrahlungen, bei Lungeninfarkt, Aortenaneurysma, Myokarditis, Pneumonie und Ösophaguserkrankungen)

5.8.2 Akute Perikarditis

Pericarditis sicca

Die Symptomatik ist durch das bestehende Grundleiden gekennzeichnet. Fieber, Hyperhidrosis, Schüttelfröste, Leistungsschwäche, Gewichtsverlust, Angstzustände und Tachykardie.

Die Pericarditis sicca geht mit *Thoraxschmerzen* einher, die von wechselnder Intensität, aber auch außerordentlich heftig und langanhaltend sein können. Die Schmerzen werden meist retrosternal lokalisiert und sind lage- und atemabhängig. Ein führendes Symptom für die Diagnose ist das charakteristische *perikarditische Reibegeräusch.* Auch bei dem Geräusch besteht typischerweise eine Lageabhängigkeit. Der Patient sollte daher in liegender und aufrechter Position auskultiert werden. Üblicherweise ist das Geräusch ohrnah während der Systole und Diastole hörbar. Es hat den Charakter eines Zwei- oder Dreitaktgeräusches („Lokomotivgeräusch"). Oft ist es recht flüchtig und nur für wenige Stunden zu hören.

Die *Leitsymptome* der akuten Perikarditis sind:
- retrosternaler lage- und atemabhängiger Schmerz
- Fieber
- Perikardreiben („Lokomotivgeräusch").

Diagnostik.

Eine akute Perikarditis führt häufig zu EKG-Veränderungen. Sie werden dadurch hervorgerufen, daß die Entzündung auf die äußeren Schichten des Myokards übergreift.

Bei einer akuten Perikarditis kommt es zu einer horizontalen oder konkaven Anhebung der ST-Strecke, wobei auch die T-Welle über der Nullinie liegen kann. Darüber hinaus können auch uncharakteristische Repolarisationsstörungen in allen Ableitungen auftreten.

In differentialdiagnostischer Hinsicht muß bei diesen perikarditischen EKG-Veränderungen ein akuter Myokardinfarkt ausgeschlossen werden.

Während bei einer Perikarditis die ST-Hebung nach oben konkav verläuft und meist von einer S-Zacke abgeht, weist der Myokardinfarkt eine nach oben gerichtete Konvexität der ST-Strecken-Hebung auf. Bei Myokardinfarkt sind diese ST-Strecken-Hebungen elektrokardiographisch auf das Versorgungsgebiet einer Koronararterie begrenzt. Die gegenüberliegenden Ableitungen weisen sogenannte diskordante spiegelbildliche ST-Strecken-Senkungen auf. Demgegenüber sind die EKG-Veränderungen bei der akuten Perikarditis konkordant in allen drei Extremitätenableitungen und in den meisten Brustwandableitungen (Abb. 5.74). Die ST-Strecken kehren innerhalb einer Woche zur Nullinie zurück. Die T-Welle kann sich abflachen, einen biphasischen Verlauf zeigen und in eine T-Negativität übergehen. Wenn eine Ausheilung erfolgt, normalisiert sich der Kurvenverlauf. Die Perikarditis verändert nicht den QRS-Komplex. Bei hochgradigen Ergüssen kann sich jedoch eine Niederspannung einstellen. Im Gegensatz zum Myokardinfarkt treten bei einer Perikarditis im EKG keine abnormen Q-Zacken auf. In den Brustwandableitungen ist auch kein R-Verlust nachweisbar.

Laboruntersuchungen: Beschleunigte BSR, wechselnd ausgeprägte Leukozytose mit einer Linksverschiebung. Bei viralen Infekten gelegentlich Lymphozytose. Im Falle eines Virusinfektes Titeranstieg der entsprechenden Komplementbindungsreaktion. Eventuell positive Rheumatests bei rheumatischer Genese. Bei Urämie Retention harnpflichtiger Stoffe.

Pericarditis exsudativa

Von einer Pericarditis exsudativa wird gesprochen, wenn die Pericarditis sicca durch eine Ansammlung von Flüssigkeit im Herzbeutel kompliziert wird.

Das Exsudat ist serös, serofibrinös, hämorrhagisch oder eitrig. Nicht selten besteht eine Kombination dieser Formen. Die entzündlichen Exsudate haben im Gegensatz zu den Transsudaten ein relativ hohes spezifisches Gewicht (über 1017) und gewöhnlich einen Eiweißgehalt von mehr als 30 g/l. Hämorrhagische Exsudate finden sich meist bei *tuberkulöser Perikarditis* oder bei Verursachung durch einen *malignen Tumor.* Gelegentlich kommt ein hämorrhagischer Erguß auch bei einer unspezifischen Perikarditis vor. Bei Ruptur des Myokardgewebes infolge eines Herzinfarktes, eines Traumas oder bei einer

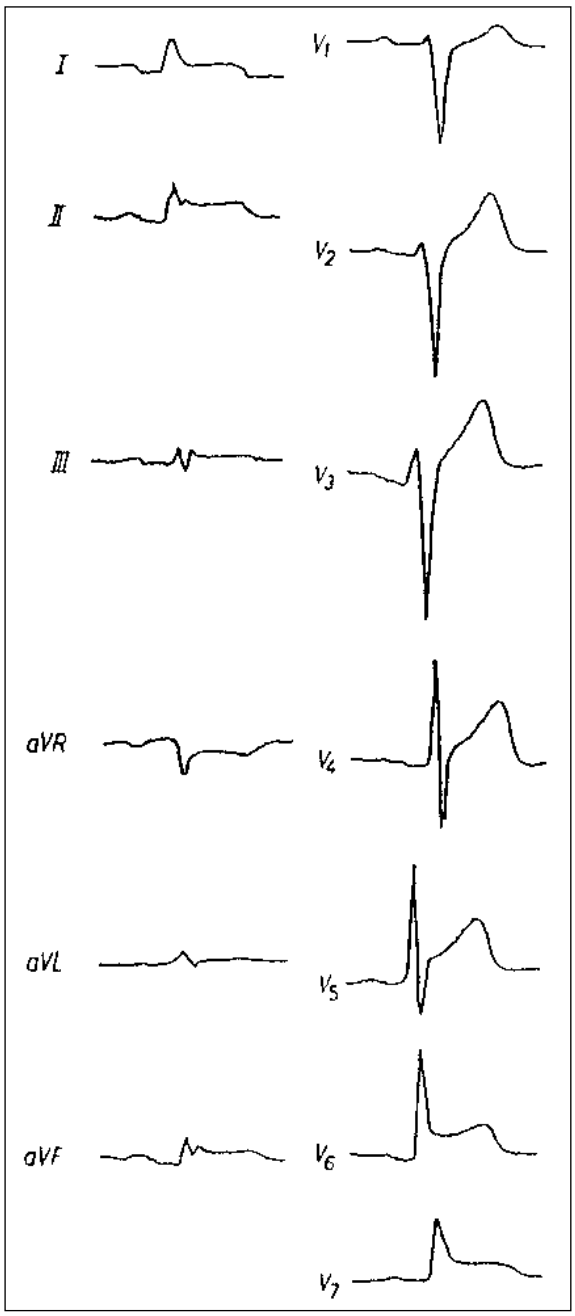


Abb. 5.74 EKG bei akuter Perikarditis (Erklärung im Text)

Ruptur eines Aortenaneurysma findet sich reines Blut im Herzbeutel *(Hämoperikard)*, bei Verlegung oder Beschädigung des Ductus thoracicus Chylus *(Chyloperikard)*.

Symptomatik. Kleinere Ergüsse bleiben in der Regel symptomlos. Bei Auftreten eines größeren Ergusses im Herzbeutel treten besonders im Liegen heftige subjektive Erscheinungen in Form von Angstgefühl und Dyspnoe auf.

Bei der *Palpation* ist der Herzspitzenstoß abgeschwächt tastbar. Die Herztöne sind leise.

Ein größerer Perikarderguß hat zwangsläufig Auswirkungen auf die Hämodynamik: Der ansteigende Druck im Herzbeutel verhindert die normale Ausdehnung des rechten und linken Ventrikels in der Diastole. Als Folge steigt der diastolische Druck im Herzen und entsprechend auch der Druck in den vorgelagerten großen Venen an. Das Schlagvolumen nimmt ab.

Mit zunehmender Ergußbildung fällt der systolische Blutdruck steil ab, die Pulsfrequenz steigt kompensatorisch an. Die Blutdruckamplitude ist niedrig. Meist besteht ein Pulsus paradoxus; der Blutdruck fällt inspiratorisch ab.

Die diastolische Füllung des Herzens ist behindert. Davon zeugen *prallgefüllte Halsvenen*, eine ödematöse Schwellung des Halses, des Gesichts und der oberen Extremitäten. Ein subakut oder chronisch verlaufender Perikarderguß kann auch zu einer Leberschwellung und eventuell zu einem Aszites führen. Bei einer Flüssigkeitsmenge von 200–300 ml besteht die Gefahr einer *Herzbeuteltamponade*.

Die *Leitsymptome einer Herzbeuteltamponade* sind:
- ▶ Angstgefühl, Unruhe, Dyspnoe (besonders im Liegen)
- ▶ leise Herztöne, Herzspitzenstoß abgeschwächt tastbar
- ▶ niedriger systolischer Blutdruck, geringe Blutdruckamplitude
- ▶ Halsvenenstauung.

Bei der Diagnostik, insbesondere zum Nachweis von perikardialen Flüsssigkeitsansammlungen, ist die *Echokardiographie* hilfreich. Die freie Flüssigkeit zwischen Epikard und Perikard kann während der Systole und Diastole exakt dargestellt werden. Bei großen Flüssigkeitsansammlungen scheint das Herz echokardiographisch in der Perikardflüssigkeit zu schwingen („swinging heart“). Diese Lageänderung des Herzens führt auch elektrokardiographisch zu einer wechselnden Größenänderung des QRS-Komplexes („elektrischer Alternans“). Echokardiographisch können ferner Zeichen einer Herzbeuteltamponade festgestellt werden: Als Folge des erhöhten intraperikardialen Drucks kommt es diastolisch zu einem Kollaps des rechten Vorhofs oder des rechten Ventrikels.

Röntgenologisch verschwinden die normalen Kammerkonturen mit zunehmendem Erguß. Bei größeren Ergüssen nimmt die Herzgröße zu, die Herzsilhouette nimmt die Form einer Birnen- oder Bocksbeutelfigur an. Die Lungengefäßzeichnung kann weitgehend unauffällig sein. Die Hili sind nicht selten durch den Erguß verdeckt.

Bei Vorliegen eines Perikardergusses ist zur Sicherung der Diagnose eine Probepunktion zur ätiologischen Abklärung des Ergusses erforderlich (bakteriologische, serologische, zytologische Untersuchung).

Das Computertomogramm und die Kernspintomographie liefern eine wertvolle Hilfe bei der Diagnose und Differentialdiagnose der Perikarditis.

Als Ursache der akuten benignen Perikarditis werden meist Virusinfekte (häufig Coxsackie-Viren der Gruppe B oder A oder Influenzaviren) sowie allergische oder immunologische Mechanismen angenommen.

Diese Form der Pericarditis kann in jedem Lebensalter vorkommen, ein Häufigkeitsgipfel liegt in der 4. Lebensdekade. Das männliche Geschlecht wird bevorzugt. Eine Infektion der oberen Luftwege kann dem Beginn der Erkrankung um 1–2 Wochen vorausgehen.

Die Symptomatik ist meist durch plötzlich aufgetretene präkordiale Schmerzen gekennzeichnet. Perikardreiben, sofort auftretendes Fieber, beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit und eine Leukozytose über 10×10^9/l sind typische Befunde. Häufig kommt es zu einem Perikarderguß, der jedoch selten zu einer Herztamponade führt. Gelegentlich finden sich auch begleitende pneumonische bzw. pleuritische Erscheinungen. Die bakteriologische Untersuchung des Perikardpunktates fällt negativ aus.

Differentialdiagnostisch sind bei einer akuten Perikarditis vor allem der akute Myokardinfarkt (EKG-Diagnostik siehe oben) und ein Aneurysma dissecans der Aorta zu beachten. Schmerzen ähnlicher Art werden auch bei einer akuten Lungenembolie, ferner bei akuter Pleuritis, Mediastinitis und beim Pneumothorax beobachtet.

Verlauf und Prognose der akuten Perikarditis sind von der Art, dem Schweregrad und der therapeutischen Beeinflußbarkeit der Grundkrankheit abhängig.

Die Prognose der akuten benignen Pericarditis ist insgesamt günstig, Rezidive sind nicht selten.

Die Behandlung erfolgt je nach Ätiologie mit Bettruhe, Analgetika, Antiphlogistika, Diuretika, Antibiotika, Antirheumatika. Bei einer tuberkulösen Perikarditis ist eine konsequente Kombinationstherapie mit Tuberkulostatika (siehe unter Tuberkulose) erforderlich.

Bei einer purulenten Form der Perikarditis ist die offene Perikarddrainage meist nicht zu umgehen. Der Perikarderguß bei Myxödem bildet sich unter Behandlung mit Schilddrüsenhormonen zurück. Bei klinischen Zeichen einer bedrohlichen Herzbeuteltamponade ist eine umgehende Entlastungspunktion indiziert. Dabei wird von substernal unter Durchleuchtungskontrolle das Perikard punktiert und die Flüssigkeit abgeleitet. Die Perikardpunktion ist zur Entlastung, aber auch für diagnostische Zwecke zur Gewinnung von Flüssigkeitsproben indiziert.

Bei Herzverletzungen mit massiven Blutungen in den Herzbeutel ist eine sofortige operative Revision lebensrettend.

5.8.3 Chronische konstriktive Perikarditis

Eine chronische Entzündung des Perikards führt in einem Teil der Fälle durch eine bindegewebige Organisation des Exsudates zur Umwandlung beider Perikardblätter in eine derbe bindegewebige Schwiele, die mit dem subepikardialen Myokard und der benachbarten Pleura fest verwachsen ist und zu Kalkeinlagerungen neigt, so daß eine Pericarditis constrictiva (Panzerherz) resultiert.

Die konstriktive Form bevorzugt das männliche Geschlecht.

Bei der Ätiologie der konstriktiven Perikarditis steht die Tuberkulose an erster Stelle. Seltener sind rheumatisch- oder virusbedingte Perikarditiden die Ursache.

Die schwartige Umhüllung führt zu einer starken Einschränkung der Beweglichkeit des Herzens. Es kann sich systolisch nicht genügend kontrahieren und sich diastolisch nicht ausreichend erweitern. Dadurch ist die Ventrikelfüllung während der Diastole ungenügend. Das Schlagvolumen ist herabgesetzt. Eine ausreichende periphere Blutversorgung ist nur noch mit einer Erhöhung der Schlagfrequenz zu erreichen. Der diastolische Druck in den Ventrikeln,

in den Vorhöfen und den vorgelagerten Venen ist erhöht. Die Folge ist eine Einflußstauung in den dem rechten und linken Herzen vorgeschalteten Venen.

Die Symptomatik tritt langsam ein. Die Patienten klagen über verminderte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe und Völlegefühl des Leibes.

Bei der *Palpation* ist der Herzspitzenstoß kaum tastbar. Gelegentlich ist im Spitzenbereich eine systolische Einziehung nachweisbar. Die Herztöne sind meist leise.

Bei der *Auskultation* ist der Nachweis eines sogenannten Perikardtones (0,1–0,15 s nach Beginn des II. Herztones) für die Diagnose wichtig (Abb. 5.75). Es handelt sich dabei wahrscheinlich um Schwingungen der in ihrer Ausdehnung behinderten Kammerwände zum Zeitpunkt der schnellen diastolischen Füllung der Kammer. Meist besteht Sinusrhythmus und ein Pulsus paradoxus, seltener ist eine absolute Arrhythmie vorhanden. Der Blutdruck zeigt im allgemeinen eine verkleinerte Amplitude. In fortgeschrittenen Fällen fallen extreme Stauungserscheinungen vor dem rechten Herzen auf mit prallgefüllten Halsvenen, die sich auch in aufrechter Körperhaltung nur unvollständig entleeren. Die Leber ist dann immer deutlich vergrößert und von derber Konsistenz. Nicht selten ist Aszites nachweisbar. Die chronische Leberstauung kann zu einer Leberzirrhose („Cirrhose cardiaque“) führen.

Leitsymptome einer konstriktiven Perikarditis sind:

- Halsveneneinflußstauung
- Hepatomegalie, eventuell Aszites
- normalgroßes Herz, leise Herztöne, protodiastolischer Extraton.

Diagnostik. Röntgenologisch ist die Diagnose leicht zu stellen, wenn im Seitenbild *Kalkeinlagerungen* sichtbar werden (Abb. 5.76), die jedoch nicht obligat sind. Der Herzschatten ist meist nicht vergrößert, gelegentlich können jedoch erhebliche Formvarianten vorkommen.

Das EKG weist keine charakteristischen Befunde auf, die R-Amplituden können klein sein, manchmal finden sich T-Abflachungen oder negative T-Zacken, besonders in den Brustwandableitungen. Die P-Zacken können im Sinne eines P sinistro-cardiale (Abb. 5.77) oder eines P biatriale verändert sein. Oft ist das Echokardiogramm durch den Nachweis einer Perikardverdickung hilfreich für die Differentialdiagnose. Darüber hinaus lassen sich echokardiographisch auch funktionelle, auf eine Konstriktion hinweisende, typische Befunde (zum Beispiel präsystolische Einwärtsbewegung des Ventrikelseptums zum linken Ventrikel, mitt- bis spätdiastolische Füllungsbehinderungen des linken Ventrikels) erheben.

Auch Computertomogramm und Kernspintomogramm liefern bei der Diagnostik einer konstriktiven Perikarditis wertvolle Befunde: Besteht neben einer Perikardverbreiterung eine

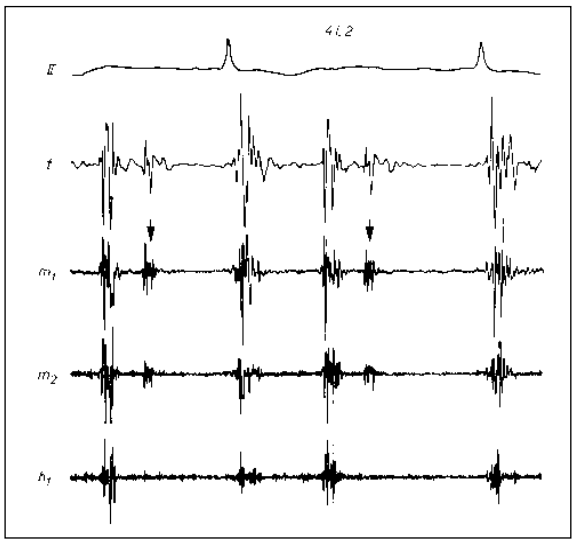


Abb. 5.75 Pericarditis constrictiva, Herzschallbefund mit Nachweis eines Perikardtones (↑)

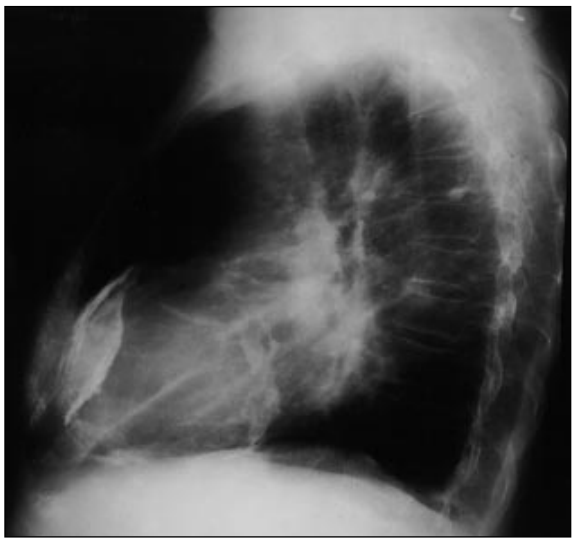


Abb. 5.76 Pericarditis constrictiva mit flächenhafter Kalkschale

Einengung eines Ventrikels und eine Erweiterung eines Vorhofes, so liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine perikardiale Konstriktion vor.

Für die Beurteilung der hämodynamischen Wirksamkeit einer Perikardkonstriktion ist auch heute noch die Herzkatheteruntersuchung der Goldstandard. Bei der Registrierung der Kammerdruckkurve zeigt sich ein frühzeitiger diastolischer Abfall („dip"), der in einem steilen Anstieg in ein deutlich erhöhtes diastolisches Druckniveau (diastolisches Plateau) übergeht (Abb. 5.78). Bei einer ausgeprägten hämodynamischen Wirksamkeit einer Perikardkonstriktion besteht enddiastolisch eine Druckgleichheit sämtlicher Herzhöhlen.

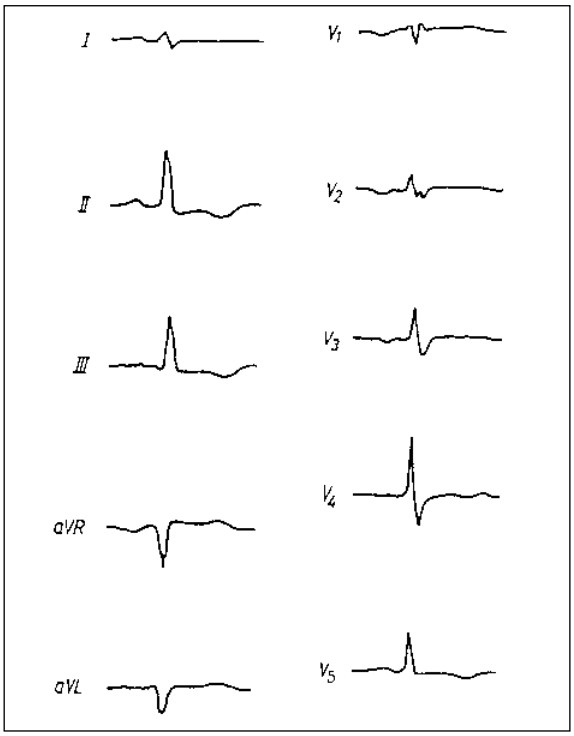


Abb. 5.77

Differentialdiagnostisch ist eine Stauungsinsuffizienz des Herzens, eine primäre Leberzirrhose, ein Herzklappenfehler, ein Mediastinaltumor und das Vena-cava-Syndrom abzugrenzen. Die Differentialdiagnose gegenüber einer restriktiven Form der Kardiomyopathie, die auch zu einer diastolischen Füllungsbehinderung führen kann, gelingt in der Regel durch die Echokardiographie in Verbindung mit der Myokardbiopsie.

Die konservative Behandlung vermag nur eine begrenzte Besserung zu erbringen. Durch eine intensive diuretische Behandlung ist eine vorübergehende Rückbildung der Ödeme zu erreichen. Bei einem Nachweis der hämodynamischen Wirksamkeit einer Pericarditis constrictiva durch eine invasive Diagnostik ist eine operative Befreiung des Herzens aus seinem Panzer (Perikardektomie) die Therapie der Wahl.

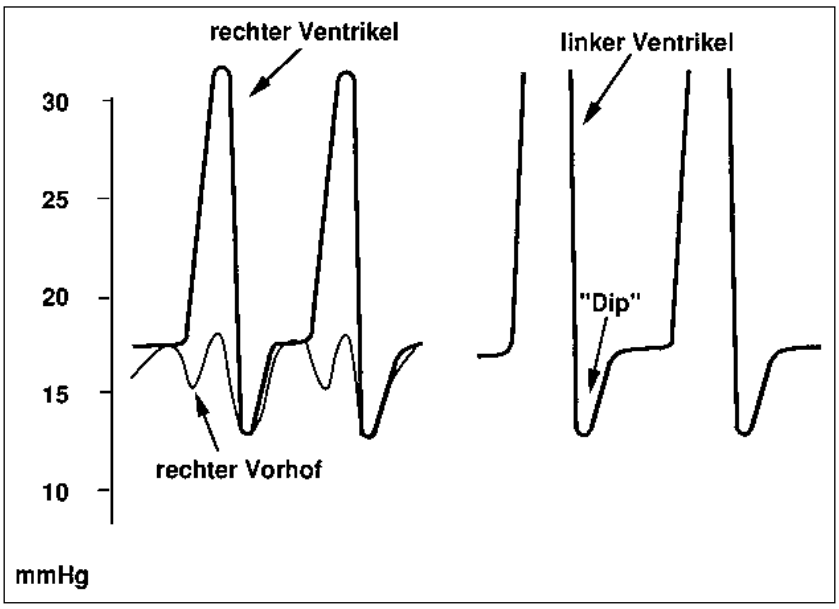


Abb. 5.78 Hämodynamische Wirksamkeit einer schweren Perikardkonstriktion. Früher diastolischer Druckabfall („dip"), dann steiler Druckanstieg zu einem enddiastolischem Plateau. Enddiastolisch ferner Druckangleichung im rechten Vorhof, im rechten und linken Ventrikel. Der Kurvenverlauf erinnert an das mathematische Symbol einer Quadratwurzel (√) (engl. „square route curve")

5.9 Herzklappenfehler

F. X. Kleber, F. Köhler

5.9.1 Vorbemerkungen

Herzklappenfehler im Erwachsenenalter sind mehrheitlich erworbene Erkrankungen.

Bis zur Ära der antibiotischen Therapie resultierten die meisten Klappenfehler aus rheumatischem Fieber. Obwohl auch heute noch das rheumatische Fieber die Hauptursache der Mitralstenose darstellt, hat sich in den entwickelten westlichen Ländern bei den erworbenen Herzklappenerkrankungen ein Wandel sowohl in der Ätiologie als auch in der Beteiligung der einzelnen Klappen vollzogen.

So führte beispielsweise die Heroinsucht zu einem gehäuften Auftreten früher extrem selten erworbener Trikuspidalvitien.

Den wichtigsten erworbenen Herzfehler stellt gegenwärtig die kalzifizierende nichtrheumatische Aortenstenose dar.

Herzklappenerkrankungen können darüber hinaus auch sekundäre Folge eines Prozesses im Ventrikel sein wie etwa die sekundäre Mitralinsuffizienz bei Papillarmuskeldysfunktion, Mitralklappenprolaps oder Mitralringdilatation. Weiterhin manifestieren sich bakterielle Endokarditiden vorwiegend in einer Destruktion des valvulären und paravalvulären Endokards.

Eine völlig neue Krankheitsgruppe bei den Herzklappenfehlern stellen die Malfunktionen prothetischer Klappen dar. Die Erstdiagnose eines kongenitalen Klappenvitiums im Erwachsenenalter ist heute dagegen eher ein seltenes Ereignis. Unabhängig von der Ätiologie und Topologie der valvulären Destruktion lassen sich die Herzklappendefekte hinsichtlich ihrer direkten funktionellen Auswirkung in *Vitien mit Stenose- bzw. Insuffizienzfolge* einteilen. Mehrheitlich bedingen jedoch die morphologischen Klappenveränderungen sowohl eine *Ein- bzw. Ausstrombehinderung* als auch eine *Schlußunfähigkeit*. Diese Herzfehler werden deshalb als kombinierte Vitien bezeichnet.

Sind mehrere Klappen morphologisch und funktionell verändert, wird von einem *Doppel- bzw. Mehrklappenvitium* gesprochen.

Die Herzklappenerkrankungen spielen als *Ventildefekte für die betroffenen Herzkammern* eine *große Rolle*. Je nachdem ob es sich um Druck- oder Volumenbelastungen handelt, entwickelt sich eine als konzentrisch bezeichnete Druckhypertrophie durch Muskelfaserverdickung oder eine als exzentrisch bezeichnete Volumenhypertrophie, verursacht vornehmlich durch eine Faserverlängerung.

Beide Formen der Hypertrophie verleihen dem Herzen kurz- und mittelfristig die Möglichkeit, die zusätzliche Last zu bewältigen, können jedoch, wenn sie entsprechend schwer- und langbestehend sind, eine Insuffizienz des betroffenen Myokards bewirken.

So führen die Herzklappenfehler außer zu einer Ventilfunktionsstörung auch zu einer muskulären Herzinsuffizienz.

5.9.2 Mitralstenose

Epidemiologie und Ätiologie. Mit dem weitgehenden Rückgang der Morbidität des rheumatischen Fiebers durch den breiten Einsatz von Penicillin bei Streptokokkenerkrankungen gehen auch die rheumatischen Mitralstenosen stark zurück. Dennoch ist die Mitralstenose nach wie vor vorwiegend durch das rheumatische Fieber bedingt. Selten finden sich kongenitale Ursachen, entzündliche Veränderungen im Rahmen eines Karzinoids, eines Lupus erythematodes oder durch Amyloidablagerungen. An andere Ursachen der linksventrikulären Einstrombehinderungen wie linksatriale Tumoren und Thromben muß stets gedacht werden. Von einer rheumatisch bedingten Mitralstenose sind mehrheitlich weibliche Patienten betroffen. Das rheumatische Fieber befällt in $^2/_3$ der Fälle ausschließlich die Mitralklappe und führt dort etwas häufiger zu einem kombinierten Mitralvitium als zu einer reinen Mitralstenose.

Das rheumatische Fieber verändert nicht nur die Klappe selbst mit Verdickung der Klappensegelränder und anschließender Verklebung der Kommissuren, auch die Sehnenfäden und die Papillarmuskel werden in den entzündlichen, fibrosierenden und schrumpfenden Prozeß mit einbezogen. Die Klappenöffnung nimmt eine schlitzförmige Form an wie bei einem Fischmaul.

Verlauf. Nach einem rheumatischen Fieber dauert es mindestens 2 Jahre, bis sich eine Mitralstenose entwickelt. Die Patienten bleiben über lange Jahre nur gering symptomatisch. Es dauert weitere 5–20 Jahre, bis sich eine schwere Herzinsuffizienz entwickelt. In der Zeit vor der Möglichkeit eines Klappenersatzes waren mehr als ein Drittel der Patienten mit beträchtlicher sym-

ptomatischer Mitralstenose binnen 5 Jahren, etwa zwei Drittel binnen 10 Jahren verstorben. Mitralklappenkommissurotomien, Klappenersatz und Ballonsprengungen haben den natürlichen Verlauf der Mitralstenose außerordentlich günstig beeinflußt.

Pathophysiologie und Hämodynamik. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die Klappenöffnungsfläche etwa 4,5 cm^2. Wenn diese Klappenöffnungsfläche auf etwa 2 cm^2 reduziert wird, beginnt sich ein Gradient zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel zu entwickeln.

Eine kritische Mitralstenose besteht bei Klappenöffnungsflächen unter 1 cm^2.

Hierunter kommt es zu hohen Gradienten von bis zu 20 mmHg (normalen Blutfluß über die Klappe vorausgesetzt). Der transvalvuläre Gradient ist eine Funktion der 2. Potenz des transvalvulären Flusses. Daher wird eine Verdoppelung des Flusses, etwa bei körperlicher Belastung, den Gradienten über der Klappe vervierfachen. Diese Beziehung ist für das Verständnis der Mitralstenose deswegen von so überragender Bedeutung, da bei körperlicher Belastung die Herzfrequenzbeschleunigung zu einer *Abnahme der Diastolendauer* führt. Dies verursacht ein massives Ansteigen des transvalvulären Gradienten und der Vorhofdrucke. Dadurch kommen Patienten mit Mitralstenose durch Frequenzsteigerung sehr leicht in eine schwere Lungenstauung, die Verlängerung der Diastolendauer ist die wichtigste Therapiemaßnahme (s. u.).

Bei chronisch erhöhten linksatrialen Drukken kommt es zur Vergrößerung des linken Vorhofs. Eine häufige elektrophysiologische Folge ist die Ausbildung von Vorhofflimmern. Hämodynamisch kommt es zur fortgeleiteten, später auch durch Vasokonstriktion mitverursachten *pulmonalen Hypertonie*, die zu einer chronischen Druckbelastung des rechten Ventrikels führt und nicht selten in eine *Rechtsherzinsuffizienz* mündet.

Im Gegensatz hierzu bleibt der linke Ventrikel klein, seine Masse ist ebenso wie das enddiastolische Volumen normal oder leicht reduziert. Eine erhöhte linksventrikuläre Nachlast durch Vasokonstriktion im Rahmen des niedrigen Herzzeitvolumens und ungenügende Vorlast können zu einer Unterschätzung der linksventrikulären Kontraktilität führen.

Symptomatik.

Das Kardinalsymptom von Patienten mit Mitralstenose ist Dyspnoe.

Insbesondere in Situationen, die ein höheres Gesamtherzzeitvolumen oder eine Frequenzerhöhung verursachen (Anstrengungen, emotionale Reaktionen, Infektionen, Fieber, Schwangerschaft), können sehr starke Anstiege des linksatrialen Drucks vorkommen. Die damit einhergehende massive Lungenstauung kann bis zum Lungenödem führen. Patienten mit Vorhofflimmern und ungenügender medikamentöser Frequenzkontrolle sind davon besonders häufig betroffen. Weitere Präsentationssymptome der Mitralstenose sind:

- Hämoptysen (im Rahmen der pulmonalen Hypertonie),
- Thoraxschmerzen (die von Angina pectoris nicht unterscheidbar sein können),
- thromboembolische Ereignisse (häufiger bei Patienten mit Vorhofflimmern) und
- infektiöse Endokarditis.

Diagnostik. Die *körperliche Untersuchung* zeigt häufig eine rötlich-livide Verfärbung der Wangen, als *Facies mitralis* bezeichnet (Abb. 5.79).

Die *Auskultation* ist in der Regel das wichtigste diagnostische Verfahren bei einer Mitralstenose.

Nur bei pulmonaler Hypertonie zeigen Herzperkussion und Palpation gegebenenfalls die üblichen Zeichen mit einem hebenden parasternalen Präkardium.

Der erste Herzton ist laut, da die Klappe durch den Gradienten zwischen Vorhof und Ventrikel bis zur Ventrikelkontraktion weit geöffnet bleibt und damit aus voller Öffnung zuschlägt.

Nur bei schwerst fibrosierter und kalzifizierter, gänzlich unbeweglicher Klappe kann der erste Herzton leise oder fehlend sein.

Mit Anstieg des Pulmonalarteriendrucks wird die 2. Komponente des zweiten Herztons betont.

Bei weiterem Anstieg des Pulmonalarteriendrucks wird die Spaltung des zweiten Herztons durch die reduzierte Dehnbarkeit des pulmo-



Abb. 5.79 Facies mitralis

nalen Gefäßbettes enger, so daß in Spätstadien der zweite Herzton auch ungespalten sein kann. Bedingt durch die pulmonale Hypertonie können sich ein Trikuspidalinsuffizienzgeräusch, ein Pulmonalinsuffizienzgeräusch (Graham-Steell) und ein vierter Herzton des rechten Ventrikels ausbilden.

Kennzeichnend ist der Mitralklappenöffnungston, der kurz nach dem zweiten Herzton über der Mitralklappe und über der Herzspitze zu hören ist.

Dieser Ton entsteht, wenn, bedingt durch den Einstrom des Blutes aus dem linken Vorhof, die kuppelförmig stenosiert öffnende Mitralklappe plötzlich trotz erheblicher Druckdifferenz in der weiteren Öffnungsbewegung gestoppt wird.

Im Anschluß an den Mitralöffnungston folgt ein diastolisches niederfrequentes Decrescendogeräusch, welches bei Patienten mit Sinusrhythmus präsystolisch wieder zunimmt.

Bei sehr dicken Patienten kann dieses diastolische Geräusch schwer zu hören sein. Durch die gut hörbaren Schallphänomene des betonten ersten Herztons und des Mitralklappenöffnungstons entgeht eine Mitralstenose der Auskultation fast nie. Die Differentialdiagnose zu Klappenfehlern des rechten Herzens gelingt üblicherweise durch die inspiratorische Zunahme der Geräuschphänomene an den rechten Herzklappen. Die Unterscheidung des Geräusches der Mitralstenose von dem der Aorteninsuffizienz gelingt unter anderem auch dadurch, daß das Diastolikum der Mitralstenose vom zweiten Herzton deutlich abgesetzt ist (nach dem Mitralöffnungston beginnt), während das Diastolikum der Aorteninsuffizienz sofort mit dem zweiten Herzton beginnt.

Die auskultatorische Diagnose einer Mitralstenose läßt sich durch alle verfügbaren und üblicherweise in der kardiologischen Routinediagnostik eingesetzten Techniken erhärten:

Elektrokardiographie. Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Mitralstenose zeigen sich, oft als einzige elektrokardiographische Veränderungen, Zeichen der Vorhofbelastung links mit verbreiterten P-Wellen (über 0,12 s), die häufig auch zweigipflig erscheinen (Abb. 5.80a). Diese, naturgemäß nur bei Sinusrhythmus erkennbaren Veränderungen, werden bei 90 % der Patienten mit signifikanter Mitralstenose und Sinusrhythmus beobachtet. Bei Patienten mit Vorhofflimmern sind die Flimmeramplituden als Zeichen der Vorhofvergrößerung und Hypertrophie oft relativ groß (über 0,1 mV). Daneben finden sich je nach pulmonaler Druckerhöhung die Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie nach Amplitudenkriterien. Die QRS-Hauptachse liegt bei Patienten mit schwerer Mitralstenose häufig über + 60 °.

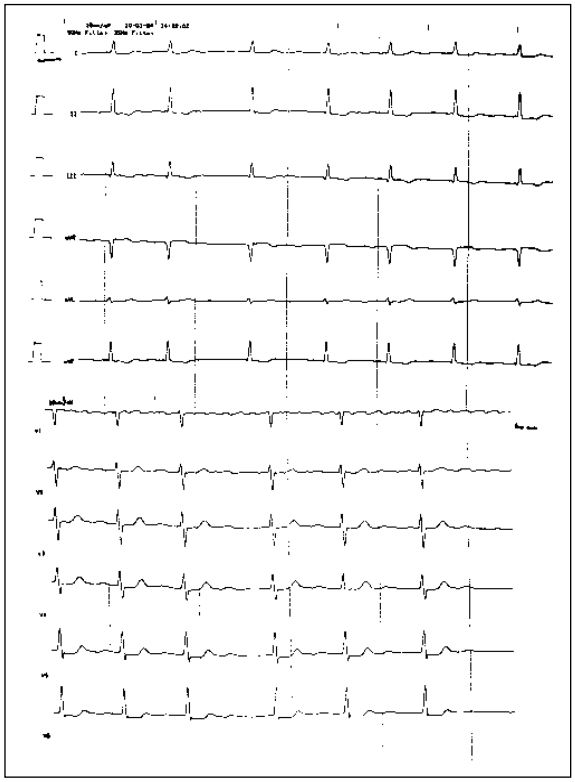


Abb. 5.80 a EKG bei Mitralstenose: Vorhofflimmern, kleine R-Amplitude

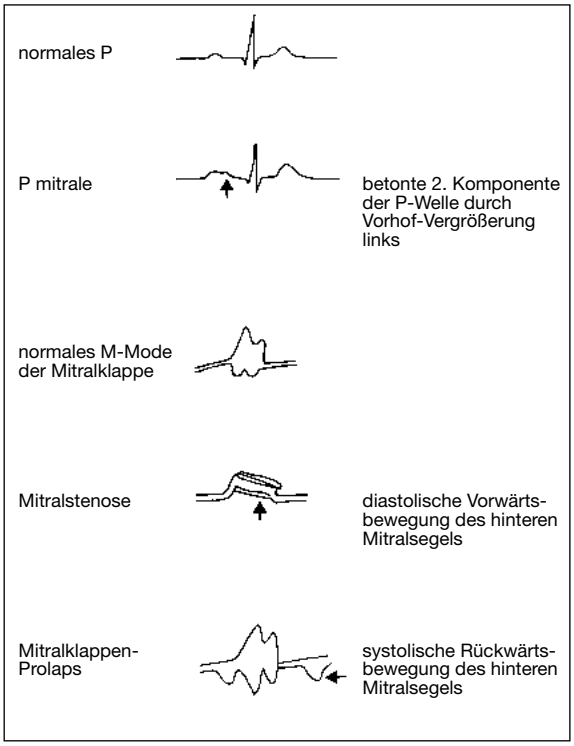


Abb. 5.80b P-Mitrale, Schemazeichnung typische Veränderungen der Mitralklappenbewegung, M-Mode-Echokardiogramm

Echokardiographie. M-Mode-echokardiographisch zeigen sich die typischen Zeichen der Mitralstenose in der verminderten Segelseparation (Abb. 5.80b), in der nach vorwärts gerichteten Mitbewegung des hinteren Segels, in der langsamen diastolischen Auswärtsbewegung der Ventrikelwand, die die verminderte Füllgeschwindigkeit repräsentiert.

Im zweidimensionalen Echokardiogramm lassen sich Klappenöffnungsflächen mit relativ hoher Zuverlässigkeit planimetrisch ermitteln, gleichzeitig liefert die Doppler-Echokardiographie in vielen Fällen einen näherungsweise richtigen transmitralen Gradienten. Auch aus der Druck(Fluß)-Abfallgeschwindigkeit läßt sich die Öffnungsfläche errechnen.

Die transösophageale Echokardiographie liefert zusätzliche Informationen über den linken Vorhof. Sie ist vor Ballonvalvuloplastien notwendig, um dort befindliche Thromben auszuschließen, die bei der transthorakalen Ausschallung insbesondere im linken Herzohr nicht darstellbar sind.

Radiologisch (Abb. 5.81 a, b) finden sich neben den Zeichen der Lungenstauung und der pulmonalen Hypertonie vor allem die Zeichen der Vergrößerung des linken Vorhofs mit Aufspreizung der Trachealbifurkation und der Verdrängung des Ösophagus nach hinten (erkennbar bei der Aufnahme mit Ösophagusbreischluck). Die Vergrößerung des linken Vorhofs ist jedoch kein gutes Maß für den Schweregrad der Mitralstenose.

Bei nahezu allen Patienten sollte eine Herzkatheterisierung durchgeführt werden. Das Risiko der Herzkatheteruntersuchung ist im Verhältnis zum Erkrankungsrisiko und zum Risiko des Klappenersatzes als minimal zu bezeichnen.



Abb. 5.81 a Röntgen-Thoraxbild bei Mitralklappenstenose (posterior-anterior)



Abb. 5.81 b Röntgen-Thoraxbild bei Mitralklappenstenose (lateral)

Durch die invasive Untersuchung gelingt es, mittels simultaner Druckmessung im linken Vorhof und im linken Ventrikel den transvalvulären diastolischen Gradienten zu ermitteln. Zudem kann erst durch eine Lävokardiographie eine häufig begleitende Mitralinsuffizienz gut quantifiziert werden. Kardiale Begleiterkrankungen wie etwa Koronaranomalien bzw.-veränderungen werden ebenfalls mit der Herzkatheteruntersuchung erfaßt. Daneben kann die Herzkatheteruntersuchung, häufig bereits in gleicher Sitzung durch die Ballonvalvuloplastie therapeutisch erweitert werden (s. u.).

Therapie. Obwohl die Mitralstenose durch Klappenersatz oder Klappensprengung zu beseitigen ist, sind eine Reihe von medikamentösen Therapiemaßnahmen zu beachten, die Morbidität und Mortalität dieser Patienten ganz entscheidend beeinflussen. Hierzu gehört an erster Stelle die *medikamentöse Frequenzsenkung*, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Die Frequenzsenkung reduziert den aktuellen transmitralen Gradienten durch Verlängerung der Diastolendauer. Das optimale Herzzeitvolumen liegt bei Patienten mit Mitralstenose bei niedrigen Herzfrequenzen.

Umgekehrt kann eine starke Frequenzsteigerung im Rahmen der oben erwähnten Belastungen bei ungenügender medikamentöser Einstellung rasch bis zum Lungenödem führen. Relativ hoch dosierte Gaben von Digitalis (Serumspiegelkontrolle), aber auch eine Verzögerung der av-Überleitung durch Beta-Blocker oder Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp eignen sich bei entsprechend gut erhaltener rechtsventrikulärer Funktion. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit schwerer pulmonaler Hypertonie sind Digitalisglykoside vorzuziehen.

Ebenso wichtig und vielfach nicht genügend beachtet ist die Indikation zur Antikoagulation, ganz besonders bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Infolge der Vorhofvergrößerung bilden sich häufig wandständige Thromben mit entsprechender Gefahr arterieller Embolien. Auch bei Patienten mit Sinusrhythmus und erheblicher Vorhofvergrößerung sollte die Antikoagulation erwogen werden. Außer bei Patienten mit Kontraindikationen ist eine ausreichende Antikoagulation mit Quick-Werten zwischen 15 und 25 % erforderlich.

Die *antibiotische Prophylaxe* der bakteriellen Endokarditis bei allen mit Bakteriämie einhergehenden Eingriffen (z. B. Zahnextraktion, ERCP, Appendektomie) oder Erkrankungen ist ebenfalls extrem bedeutsam.

Bei Eingriffen oder Erkrankungen oberhalb des Zwerchfells kann mit Penicillin oder einem Penicillinderivat, bei Eingriffen oder Erkrankungen unterhalb des Zwerchfells zusätzlich mit einem Aminoglycosid behandelt werden. Bei Penicillin-Allergie eignet sich ein Gyrasehemmer (Ofloxazin, Ciprofloxazin).

Die *perkutane Ballon-Mitralvalvuloplastie* (Abb. 5.82a–d und 5.83) hat in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung für Patienten mit reiner Mitralstenose oder leicht bis mäßiger begleitender Mitralinsuffizienz gewonnen.

In der Regel werden Ballons von 26–30 mm Durchmesser durch transseptale Technik über die Mitralklappe plaziert und dort inflatiert. Die Ergebnisse dieser Ballondilatation sind in ihrer Effektivität den Ergebnissen der chirurgischen Kommissurotomie ähnlich. Eine Zunahme der nach Gorlin kalkulierten Mitralklappenfläche (vgl. 1.2.8) um 50–100 % ist berichtet worden. Die Mortalität liegt zwischen 0 und 4 %, in erfahrenen Zentren unter 1 %. In Nachuntersuchungen haben nur 10 % der Patienten eine Restenose in den ersten Jahren nach der Intervention entwickelt. Ob die Langzeitergebnisse denen der

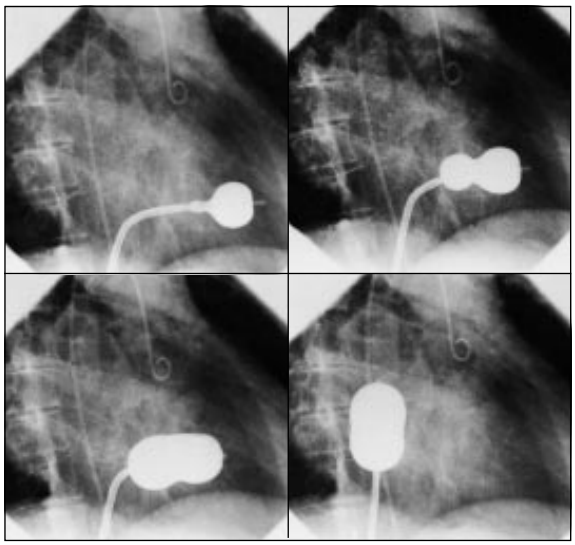


Abb. 5.82a–d Stadien der Ballonpositionierung und Klappendilatation mit der Inouetechnik

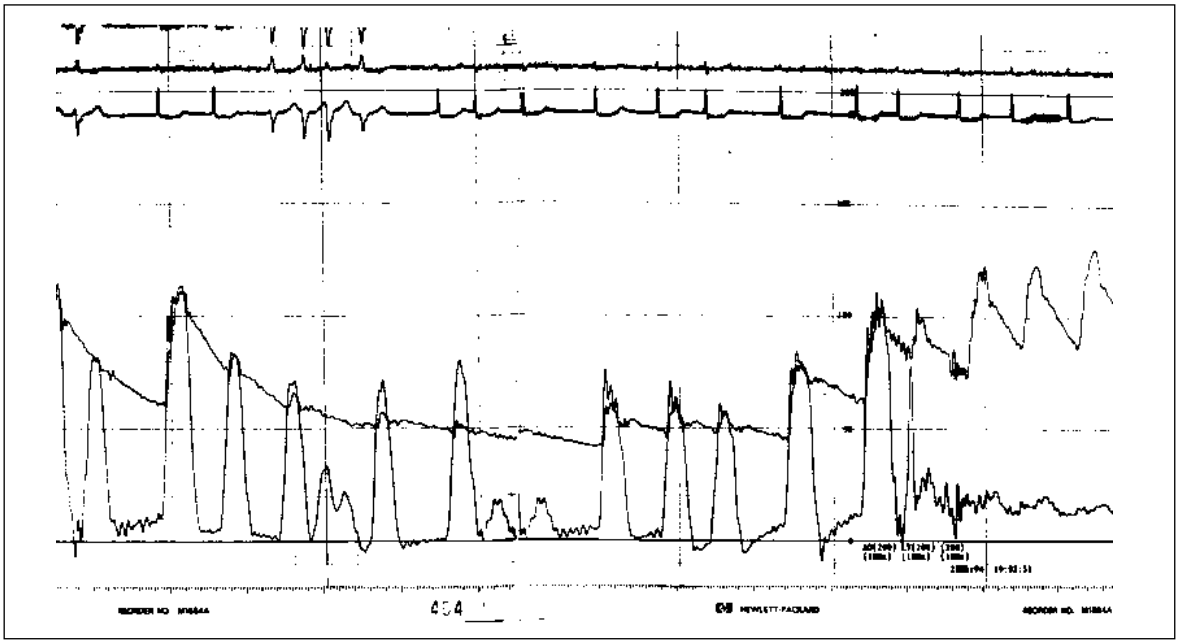


Abb. 5.83 Druckabfall im linken Ventrikel und in der Aorta während der Mitralklappendilatation mit einem 28 mm Inoueballon

chirurgischen Kommissurotomie vergleichbar sind, wird sich erst zeigen. Dennoch wird man bei jüngeren Patienten mit beträchtlicher Mitralstenose, relativ unabhängig von den klinischen Beschwerden, eine Ballonvalvuloplastie vornehmen, wenn keine Kontraindikationen bestehen oder wenn eine schwerere begleitende Mitralinsuffizienz dies nicht verbietet. Auch Mitralrestenosen nach Ballonvalvuloplastie oder chirurgischer Kommissurotomie können einer perkutanen Klappensprengung zugeführt werden.

Bei jüngeren Patienten mit schwereren Mitralstenosen wird der chirurgische Klappenersatz bereits bei geringer Symptomatik empfohlen, während bei alten Patienten mit fehlender oder geringer Symptomatik ein abwartendes, beobachtendes Verhalten zu rechtfertigen sein kann. Chirurgischerseits besteht die Möglichkeit der geschlossenen Mitralvalvutomie, der offenen Kommissurotomie und des Mitralklappenersatzes. Die geschlossene Mitralvalvutomie wird nur noch selten durchgeführt. Meistens wird heute die offene Kommissurotomie unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine bevorzugt. Hierbei wird auch häufig das linke Herzohr zur Embolieprophylaxe entfernt. Die Ergebnisse sind mit 10-Jahres-Überlebensraten von 95% außerordentlich gut. Für Patienten mit beträchtlicher Mitralinsuffizienz und für Patienten mit Mitralrestenose bietet sich die Klappenersatzoperation an. Die Restenoserate nach Kommissurotomie ist unterschiedlich hoch. Nach 20 Jahren hatten die meisten Patienten eine relevante Restenose entwickelt. Nach prothetischem Mitralklappenersatz wird die orale Antikoagulation fortgesetzt. Zusammen mit den hämodynamischen Verlaufsbeurteilungen resultiert daraus für den Patienten eine lebenslange Betreuungsnotwendigkeit, die vorwiegend vom Hausarzt wahrgenommen wird.

5.9.3 Mitralinsuffizienz

Epidemiologie und Ätiologie. Veränderungen am Mitralapparat können zur Mitralinsuffizienz führen. Zum Mitralapparat gehören der Mitralring, die Klappensegel selbst, die Sehnenfäden und die Papillarmuskeln.

Die häufigste *Ursache* der Mitralinsuffizienz ist die fortgeschrittene Dilatation der linken Herzkammer im Rahmen einer linksventrikulär bedingten Herzinsuffizienz.

In diesem Fall führen die Dilatation des Mitralringes und die verminderte systolische Verkleinerung der Mitralringzirkumferenz zur Mitralinsuffizienz. Weitere häufige Ursachen sind Papillarmuskeldysfunktionen im Rahmen ischämischer Papillarmuskelerkrankungen, Sehnenfadenabrisse, Mitralklappenprolaps, entzündliche, degenerative und infektiöse Erkrankungen der Klappensegel selbst. Kongenitale Ursachen sind im Erwachsenenalter selten und werden vor

allem in Assoziation mit anderen angeborenen Herzfehlern (e.g. partielle Atrioventrikularkanaldefekte, vgl. 10.2) beobachtet. Unter den chronisch entzündlichen Erkrankungen führt das rheumatische Fieber vor Lupus erythematodes und anderen Kollagenosen als Ursache, unter den infektiösen Ursachen die bakterielle Endokarditis, die zunehmend auch bei Kunstklappenträgern an Bedeutung gewinnt. Unter den degenerativen Formen ist die myxomatöse Degeneration der Mitralklappe, die zum Mitralklappenprolaps führen kann, besonders wichtig. Daneben sind erwähnenswert die Kalzifizierungen des Mitralklappenringes und die genetisch bedingten Bindegewebserkrankungen (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom u. a.). Eine Sonderform der Mitralinsuffizienz besteht bei hypertropher Kardiomyopathie, bei der das vordere Mitralsegel durch die hohe Blutflußgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausstromtrakt systolisch aus seiner Schlußposition weggezogen wird.

Verlauf. Aufgrund der außerordentlich großen Variabilität der Ursachen und der Schweregrade der Mitralinsuffizienz ist auch der natürliche Verlauf sehr unterschiedlich. Leichte Mitralinsuffizienzen werden ohne weiteres auf Dauer toleriert.

Progrediente Mitralinsuffizienzen finden sich vor allem bei infektiöser Endokarditis, bei Bindegewebserkrankungen, weniger bei rheumatischer Ursache.

Vor der Möglichkeit des Klappenersatzes überlebten etwa 80 % der Patienten mit nachgewiesener Mitralinsuffizienz einen Zeitraum von 5 Jahren, etwa 60 % einen Zeitraum von 10 Jahren. Nur 30 % der Patienten mit kombinierten Mitralvitien überlebten einen Zeitraum von 10 Jahren. Schwerere Mitralinsuffizienzen haben eine 5-Jahres-Letalität von über 50 %, wobei in frühen Untersuchungen sich bereits gezeigt hatte, daß die linksventrikulären Volumina und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz gute Prädiktoren der Prognose waren.

Außer bei schweren akuten Mitralinsuffizienzen ist die Latenzzeit bis zur Entwicklung klinischer Symptome länger als bei der Mitralstenose und beträgt oft mehr als 2 Jahrzehnte. Symptome entstehen oft erst, wenn der linke Ventrikel zunehmend insuffizient wird.

Pathophysiologie und Hämodynamik. Bei einem normal großen Erwachsenen beträgt der Umfang des Mitralringes etwa 10 cm. Die systolische Verkleinerung des Ringes trägt wesentlich zur Schlußfähigkeit der Klappe bei.

Eine diastolische Vergrößerung des Ringes, wie sie bei Herzvergrößerungen vorkommt, oder eine verminderte Verkleinerungsfähigkeit des Mitralringes, wie sie bei Kammervergrößerungen und -verformungen und bei starker Verkalkung des Mitralringes beobachtet wird, trägt wesentlich zur Schlußunfähigkeit der Klappe bei.

Mitralringkalzifizierungen sind sehr häufig, jedoch selten von wesentlicher funktioneller Bedeutung. Sie können aber eine wichtige Ursache einer Mitralinsuffizienz werden. Mitralringverkalkungen werden durch Hypertonie, Aortenstenose, Diabetes und die erwähnten Bindegewebserkrankungen gefördert. Sehnenfadenstörungen werden ohne Begleiterkrankungen, bei infektiöser Endokarditis, rheumatischem Fieber, Trauma, myxomatöser Degeneration beobachtet. Meistens wird keine spezifische Ursache gefunden. Sie können zu unterschiedlichen Schweregraden der Mitralinsuffizienz führen. Mitralinsuffizienzen durch Papillarmuskeldysfunktionen können ischämisch reversibel oder nach Infarzierung dauerhaft bestehen. Papillarmuskelabrisse sind seltener als Dysfunktionen. Ischämische Mitralinsuffizienzen geringen Ausmaßes werden in bis zu 30 % der bypassoperierten Patienten beobachtet.

Die wesentlichste hämodynamische Besonderheit der Mitralinsuffizienz ist, daß sie zu einer *Senkung des linksventrikulären Auswurfwiderstandes* führt.

Durch diese Nachlastsenkung überschätzt die Messung der linksventrikulären Auswurffraktion die Ventrikelleistung, ähnlich wie sie bei einer Nachlasterhöhung die Kontraktilität unterschätzt.

Weiterhin ist das Ausmaß der Regurgitation abhängig von dem Widerstand gegen den Auswurf auf der arteriellen Seite. Eine Nachlastreduktion durch arterielle Vasodilatation führt daher nicht nur zu dem üblichen Ansteigen des Herzzeitvolumens, sondern zu einer Abnahme der Regurgitationsfraktion. In diesem Rahmen kann eine Verkleinerung der Herzgröße durch medikamentöse Maßnahmen zu einer weiteren Abnahme der Mitralinsuffizienz führen. Die Mitralinsuffizienz ist die Herzerkrankung, bei der reversible Lastbedingungen des Herzens und

Herzgröße die stärksten Einflüsse auf die Hämodynamik haben.

Bedingt durch die ansteigenden diastolischen Druckwerte induziert eine Mitralinsuffizienz über verschiedene Effektormechanismen, die zum Teil hormonell gesteuert werden, zum Teil in die Proteinbiosynthese grundlegend eingreifen, das Längenwachstum der Myokardfaser und verursacht so eine *Volumenhypertrophie.* Durch die Faserverlängerung wird ein insgesamt höherer Kontraktionshub möglich. Andererseits steigt durch die zunehmende Herzvergrößerung auch die systolische Wandspannung und die Auswurfimpedanz. Auch aus diesem Grund ist eine Verkleinerung des Herzens wichtig.

Die Dehnbarkeit des linken Vorhofs und des pulmonalvenösen Gefäßbettes bestimmt die Hämodynamik und das klinische Bild der Mitralinsuffizienz wesentlich mit. Je geringer die Vorhofvergrößerung, desto stärker wird die systolische v-Welle der Venenpulskurve zu hohen Druckanstiegen im Vorhof und in der Lunge führen. Venenverdickungen und proliferative Veränderungen der pulmonalarteriellen Seite sowie starke Anstiege des pulmonalen vaskulären Widerstands entwickeln sich in der Regel in 6 bis 12 Monaten. Andererseits kann eine starke Vergrößerung des linken Vorhofs mit großer Dehnbarkeit dazu führen, daß auch langbestehende schwere Mitralinsuffizienzen mit wenig erhöhten Vorhofdrucken einhergehen. Bei diesen Patienten tritt durch die Vorhofvergrößerung früher Vorhofflimmern auf. Auch sind durch die niedrigeren Vorhofdrucke ggf. geringere Vorwärtsherzzeitvolumina zu beobachten.

So wie bei der Mitralstenose die Abhängigkeit des Gradienten von der Diastolendauer und dem transmitralen Fluß den Schlüssel zum pathophysiologischen Verständnis der Hämodynamik darstellt, so ist bei der Mitralinsuffizienz die *Hämodynamik vor allem durch Vorhofgröße, Ventrikelgröße und peripheren Widerstand* gekennzeichnet und beeinflußbar.

Die Symptomatik von Patienten mit Mitralinsuffizienz ist durch die *Erhöhung der Pulmonalarteriendrucke* einerseits und durch das *reduzierte Vorwärtsherzzeitvolumen* andererseits geprägt.

Bei starken Pulmonalarteriendrucksteigerungen dominiert die Dyspnoe, bei reduziertem Herzzeitvolumen finden sich vorwiegend Müdigkeit und Erschöpfung. Herzpalpation und Beachtung des Charakters der peripheren Pulse kann bereits den ersten Schlüssel zur Diagnose liefern. Der Herzspitzenstoß ist verlagert, die Herzaktion hyperdynam, die Mitralinsuffizienz oft bereits durch ein feines Schwirren der palpierenden Hand zugänglich. Im Gegensatz zur Aortenstenose, deren Unterscheidung in manchen Einzelfällen auskultatorisch nicht einfach ist, besteht peripher ein steiler Pulswellenanstieg.

Die *Herzauskultation* liefert einen in der Regel sehr charakteristischen Befund. Auf einen leisen ersten Herzton folgt ein meist holosystolisches bandförmiges Geräusch, das unmittelbar nach dem ersten Herzton beginnt und bis über die aortale Komponente des zweiten Herztons hinausreichen kann.

Dieses Geräusch ist relativ weich und gleichmäßig laut und kann, meist in der Gegend der Herzspitze und in die Axilla hinauf, gehört werden. Bei Papillarmuskeldysfunktionen kommen auch rauhere Geräuschkomponenten vor. Bei Mitralklappenprolaps kommen auch mitt- bis spätsystolisch beginnende Geräusche vor. Der zweite Herzton ist charakteristischerweise besonders weit gespalten durch die verkürzte linksventrikuläre Austreibungszeit. Ein dritter Herzton ist häufig zu hören und schließt eine relevante Mitralstenose aus.

Die Diagnose der Mitralinsuffizienz ist immer noch eine Domäne der Auskultation. Sie wird gestützt durch die üblichen kardiologischen technischen Untersuchungsmethoden.

Elektrokardiographie

Die Zeichen der Leitungsstörungen im linken Vorhof sind nicht so häufig wie bei Patienten mit Mitralstenose. Ungefähr ein Drittel der Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz zeigen ein P mitrale. Hinzu kommt, im Gegensatz zur Mitralstenose, das Bild der linksventrikulären Hypertrophie mit hohen Amplituden. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie kann in etwa 15% der Fälle elektrokardiographisch ein Hinweis für die rechtsventrikuläre Hypertrophie gefunden werden.

Echokardiographie

Während in der M-Mode-Echokardiographie nur die Hyperkinesie des linken Ventrikels und gegebenenfalls die Ventrikel- und Vorhofvergrößerung auffallen, kann die zweidimensionale Echokardiographie häufig auch das anatomische Substrat der Mitralinsuffizienz identifi-

zieren (rupturierte Sehnenfäden, Mitralklappenprolaps, Vegetationen u. a.) Die Dopplerechokardiographie ist eine außerordentlich empfindliche Methode, um eine systolische Regurgitation in den linken Vorhof nachzuweisen. Die Einschätzung des Schweregrades der Regurgitation macht jedoch erhebliche Schwierigkeiten.

Radiologisch beobachtet man häufig Herzvergrößerungen mit und ohne linksatriale Vergrößerungen und variable Lungenstauungszeichen. Eine Verkalkung des Mitralringes ist vor allem auf der seitlichen Aufnahme erkennbar.

Die definitive Untersuchung bei Mitralinsuffizienz ist die linksventrikuläre *Kontrastangiokardiographie*, bei der sich der linke Vorhof mit Röntgenkontrastmittel anfüllt (Abb. 5.84). Hier gelingt auch eine semiquantitative Bestimmung des Schweregrades, gleichzeitig können die Drucke im großen und kleinen Kreislauf, die linksventrikuläre Wandbewegung und Begleiterkrankungen exakt dokumentiert werden.

Therapie.

Die medikamentösen *Therapieziele* sind die Verkleinerung der Ventrikelgröße, um den Mitralring zu verkleinern, die Reduktion der Regurgitationsfraktion und die Anhebung des Herzzeitvolumens. Alle diese Ziele lassen sich am besten mit einer nachlastreduzierenden Therapie verwirklichen.



Abb. 5.84 Lävokardiographie bei Mitralklappenstenose: Anfüllung des linken Vorhofs mit Kontrastmittel über die insuffiziente Mitralklappe

Bei pulmonaler Hypertonie ist außerdem eine Vorlastsenkung wünschenswert.

Demzufolge ist die *Vasodilatantientherapie* mit gemischten Vasodilatatoren, vorwiegend mit ACE-Hemmern, die Grundlage der Therapie der Mitralinsuffizienz.

Häufig werden gleichzeitig *Diuretika* benötigt. Alternativ können bei Patienten, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, *Nitrate* und *Hydralazin* verabreicht werden. Es gelingt durch eine solche Therapie, Patienten, die aus irgendwelchen Gründen nicht operiert werden können, häufig über Monate bis Jahre zu stabilisieren. Bei Patienten mit Vorhofflimmern sind *Digitalisglycoside* indiziert ebenso bei Patienten mit Sinusrhythmus, großem Herzen und Herzinsuffizienzzeichen.

Eine *Prophylaxe* der bakteriellen Endokarditis ist notwendig, wie bei der Mitralstenose oben beschrieben.

Die operative Therapie schließt die klappenerhaltende Chirurgie mit *Mitralklappenplastik*, gegebenenfalls auch mit *Anuloplastik* und den *Mitralklappenersatz* ein.

Eine operative Therapie ist indiziert, wenn die medikamentöse Therapie nicht zu einer ausreichenden Symptombesserung und zu einem Sistieren der progredienten Ventrikelvergrößerung führt.

Das endsystolische Volumen hat sich als der wichtigste Prädiktor für Prognose und als wichtiger Beitrag zur Indikationsstellung zum Klappenersatz etabliert. Das endsystolische Volumen ist ein Repräsentant des Schweregrades der Mitralinsuffizienz und gleichzeitig der Kontraktilität.

Wegen der durch die Mitralinsuffizienz selbst verursachten Nachlastsenkung sind die endsystolischen Volumina selbst bei eingeschränkter Ventrikelfunktion häufig noch klein, so daß ein Ansteigen dieses endsystolischen Volumens ganz besonders hohe Bedeutung für die Operationsindikation hat. Die Mortalität des Klappenersatzes liegt geringfügig höher als bei der Mitralstenose. Die reparative Mitralklappenplastik hat eine geringere Mortalität als der Klappenersatz. Da die Schädigung der Kontraktilität des linksventrikulären Myokards durch die zusätzliche Entleerungsmöglichkeit des Ventrikels in den linken Vorhof erst sehr spät erkannt wird, ist bei der Mitralinsuffizienz besondere Erfahrung in der Festlegung des Opera-

tionszeitpunktes geboten. Trotzdem wird auch bei Patienten mit fortgeschrittener Ventrikelschädigung in der Regel ein Klappenersatz durchgeführt. Lediglich bei sehr starker Einschränkung der Auswurffraktion kann man heute die *medikamentöse Therapie* bevorzugen. Dies ist deshalb so bedeutsam, da infolge der Abdichtung der Klappe durch die Operation akut die Nachlast des linken Ventrikels ansteigt und eine Ventrikelfunktionsstörung damit teilweise demaskiert wird. Bei sehr niedriger Auswurffraktion wird deshalb unter Umständen die medikamentöse Nachlastreduktion die einzige Therapiealternative sein können.

Es ist anzustreben, daß Patienten mit Mitralinsuffizienz operiert werden, bevor ihre Auswurffraktion unter 50 % abfällt oder ihr endsystolischer Volumenindex 50 ml/m² überschreitet.

5.9.4 Aortenstenose

Epidemiologie und Ätiologie. Die Obstruktion des linken Ausflußtraktes wird am häufigsten durch eine Aortenklappenstenose verursacht. Daneben ist differentialdiagnostisch jedoch an sub- und supravalvuläre Aortenstenosen zu denken.

Die häufigste Ursache der Aortenstenose bei Erwachsenen ist die degenerative, senile, kalzifizierende Aortenstenose. Hierbei lagert sich atherosklerotisches Material in den Taschenklappen ab und kann diese Taschen vollkommen ausfüllen.

Die Immobilität der Klappen kommt hierbei nicht durch eine Verklebung der Klappenränder, sondern durch eine mangelnde Bewegungsfähigkeit der Taschenklappen zustande. Die *rheumatische Aortenstenose* kommt hingegen durch Verklebung der Kommissuren und durch Vaskularisierung der Klappen und damit verbundene Versteifung zustande. Die Klappenöffnung ist weitestgehend fixiert, daher findet sich auch häufig eine begleitende Aorteninsuffizienz.

Kongenitale Aortenstenosen können bei unikuspiden, bicuspiden und trikuspiden Klappen vorkommen. Bei Kleinstkindern sind unikuspide Klappen die häufigste Ursache für Aortenstenosen, während die bikuspiden Klappen eine häufige Ursache für erhöhte Turbulenzen an der Klappe und damit für frühzeitige Verkalkungen und sekundäre Stenosierungen im Erwachsenenalter darstellen. Wie die bikuspiden Aortenklappen sind auch trikuspid angelegte Aortenklappen meist nicht von Geburt an stenotisch oder insuffizient.

Die *atherosklerotische Aortenklappenstenose*, die heute wichtigste Form im Erwachsenenalter, ist begünstigt durch Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie, nicht jedoch durch arterielle Hypertonie.

Sie ist oft vergesellschaftet mit Mitralklappenringverkalkungen und koronarer Herzkrankheit sowie allgemeiner Arteriosklerose. Sie kommt bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie bereits im Kindesalter vor. Auch bei Morbus Behçet und fortgeschrittener Niereninsuffizienz wird sie gehäuft beobachtet. Die rheumatische Aortenstenose ist selten geworden.

Der natürliche Verlauf von Aortenstenosen bei Erwachsenen ist charakterisiert durch eine lange Latenzperiode. Klinische Manifestationen zeigen sich in typischer Weise in der 6. oder 7. Lebensdekade.

Mit Auftreten der Leitsymptome Angina pectoris, Synkope, Herzinsuffizienz ist die Lebenserwartung auf 2 bis 5 Jahre reduziert.

Vor Auftreten dieser Leitsymptome ist die Prognose etwas besser. Die Lebenserwartung in gemischten Serien wurde vor Klappenersatz mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 40–64 % angegeben. Die führende Todesursache ist plötzlicher Herztod. Dieser tritt jedoch bei asymptomatischen Patienten relativ selten auf. Die Häufigkeit wird mit unter 1 pro 100 Patientenjahre bei asymptomatischen Patienten beschrieben.

Pathophysiologie und Hämodynamik. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die Aortenklappenöffnungsfläche etwa 3 cm². Eine Abnahme dieser Klappenöffnungsfläche um 50 % führt in der Regel noch nicht zu einem Gradienten an der Klappe. Bei Reduktion der Aortenklappenöffnungsfläche auf etwa 1 cm² wird ein Gradient meßbar. Eine kritische Aortenstenose entsteht bei einer Öffnungsfläche von 0,5 cm² und darunter. Eine hochgradige Aortenklappenstenose entsteht fast nie akut. Bei kongenitalen Aortenklappenstenosen „wachsen die Kinder in die Stenose hinein“, d. h. mit zunehmendem Blutfluß entsteht eine kritische Stenose. Bei erworbenen Klappenerkrankungen findet eine langsame Verengung der Klappe statt. Dadurch hat der linke Ventrikel fast immer Zeit, sich durch

Wandverdickung, der eine Muskelfaserverdickung durch parallele Addition von Sarkomeren zugrunde liegt, anzupassen. Durch diese *Muskelfaserverdickung* und begleitende Veränderungen der Eiweißzusammensetzung ist der Herzmuskel imstande, die hohe Nachlast zu bewältigen. Es werden sehr hohe ventrikuläre Drucke aufgebaut, die dann ermöglichen, auch über die stenosierte Klappe ein annähernd normales Herzzeitvolumen zu fördern. Die Aortenklappenstenose führt jedoch fast nie zu einer stabilen hämodynamischen und morphologischen Situation:

Durch den turbulenten Blutfluß besteht selbst bei leichter Aortenklappenstenose die Tendenz zur zunehmenden Verkalkung und damit zur Erhöhung des Schweregrades. Hierdurch wird beständig weitere *linksventrikuläre Hypertrophie* angefordert.

Durch die zunehmende linksventrikuläre Hypertrophie wird die Dehnbarkeit des linken Ventrikels eingeschränkt: Es kommt zur *Füllungsdrucksteigerung* und entsprechend zur *Vorhofvergrößerung* und *Hypertrophie*.

Andererseits führen die zunehmende konzentrische Hypertrophie und die begleitenden metabolischen Veränderungen zu inadäquater Sauerstoffversorgung und Kontraktilitätsverlust. Die diastolische Funktionsstörung mit hohen Füllungsdrucken verstärkt dies durch ihren negativen Einfluß auf die diastolische Koronarperfusion. Diese Vorgänge entwickeln sich stumm, bis nach langer Latenzzeit relativ plötzlich die hämodynamische Kompensation zusammenbricht. Die *diastolische Funktionsstörung* geht wie bei der arteriellen Hypertonie der systolischen Funktionsstörung weit voraus. Für das Verständnis der Pathophysiologie und Hämodynamik ist insbesondere die diastolische Funktionsstörung entscheidend. Die stark verdickte linksventrikuläre Wand bedarf eines hohen Füllungsdrucks für eine optimale Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus. Erst hohe Füllungsdrucke führen zu einer optimalen Vordehnung und damit zu einer optimalen Leistung des linken Ventrikels. Eine zu drastische Vorlastsenkung kann daher gefährlich sein. Wichtig für das hämodynamische Verständnis ist die relativ starke Fixierung des Schlagvolumens in der Regulationsfähigkeit nach oben.

Eine arterielle Vasodilatation führt zwangsweise zu stärkeren Blutdruckabfällen als ohne Aortenklappenstenose. Alle lastmanipulierenden Eingriffe, alle Medikamente, die Vorlast oder Nachlast verändern, sind daher bei Aortenklappenstenose mit größter Vorsicht anzuwenden.

Symptomatik.

Das häufigste klinische Präsentationssymptom ist die *Dyspnoe.*

Zwei Drittel der Patienten mit kritischer Aortenstenose haben *Angina pectoris-Beschwerden*. Die Hälfte davon hat eine bedeutende koronare Herzkrankheit.

Ein weiteres wichtiges Präsentationssyndrom sind *Synkopen,* die häufig orthostatisch bedingt sind und besonders bei körperlicher Belastung auftreten.

Das fixierte Herzzeitvolumen führt in Verbindung mit der Vasodilatation häufig zu Hypotonien unter körperlicher Belastung. Auch Arrhythmien können für die Synkopen verantwortlich sein. Symptome eines reduzierten Herzminutenvolumens treten auch bei Patienten mit schwerer Aortenstenose oft sehr spät auf. Erhebliche Ermüdbarkeit und periphere Zyanose sind daher Spätzeichen.

Die körperliche Untersuchung zeigt, zumindest bei Patienten ohne fortgeschrittene generalisierte Arteriosklerose, einen langsamen Pulswellenanstieg (Pulsus parvus et tardus). Auffällig ist der verbreiterte, hebende Herzspitzenstoß. Häufig ist auch ein systolisches Schwirren bis in die Karotiden palpabel.

Diagnostik. Die kardiale *Auskultation* zeigt meist einen normalen ersten Herzton und einen nicht gespaltenen zweiten Herzton. Dies kommt durch die Verlängerung der linksventrikulären Austreibungszeit und/oder durch die Unhörbarkeit der Aortenkomponente des zweiten Herztons infolge Immobilität der Klappe zustande. Infolge der Verzögerung der aortalen Komponente des zweiten Herztons kann es zu einer paradoxen Spaltung des zweiten Herztons kommen (inspiratorische Abnahme der Spaltung). Auch ein frühsystolischer Ejektion-click und ein vierter Herzton werden oft gehört.

Das beeindruckendste ist jedoch das *systolische Crescendo-Decrescendo-Geräusch* bei Aortenstenose. Es hört regelmäßig vor dem zweiten Herzton auf. Je höhergradig die Aortenstenose, desto länger das Geräusch.

Bei linksventrikulärer Dysfunktion kann es jedoch wieder kürzer werden. Bei kalzifizierenden Aortenstenosen ist es besonders laut. Es wird in der Regel fortgeleitet in die Karotiden. Früh- bis mittsystolische Geräusche mit frühem Geräuschmaximum sind in der Regel Kennzeichen einer leichten Aortenstenose. Bei schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und niedrigem Herzzeitvolumen kann die Diagnose einer Aortenstenose auskultatorisch sehr schwierig werden.

Elektrokardiographie.

Bei schweren Aortenstenosen sind elektrokardiographisch meist Linksherzhypertrophiezeichen (Abb. 5.85) nachweisbar, obwohl die Abwesenheit einer linksventrikulären Hypertrophie eine kritische Aortenstenose nicht ausschließt.

ST-Senkungen und T-Inversionen kommen ebenfalls häufig vor. Einer zunehmenden Veränderung des ST-Segments liegt meist eine Zunahme der Hypertrophie zugrunde. Zeichen der Vorhofleitungsstörung finden sich ebenfalls sehr häufig bei Patienten mit Aortenstenose. Vor allem die terminale P-Negativierung in den Ableitungen V_1 und V_2 ist ein Hinweis auf die linksatriale Hypertrophie. Infolge der linksventrikulären Hypertrophie werden auch Schenkelblockbilder gefunden.

Echokardiographie. Im Echokardiogramm kann bei systolischen Geräuschen sehr gut der Schweregrad der Aortenstenose erkannt werden. M-Mode-echokardiographisch zeigt sich eine starke Klappenverkalkung mit verringerter Separation der Taschenklappen. Im zweidimensionalen Echokardiogramm ist dies meist auch den entsprechenden Taschenklappen genau zuzuordnen. Die linksventrikuläre Hypertrophie ist gut erkennbar. Dopplerechokardiographisch läßt sich der Druckgradient mit der modifizierten Bernoulli-Gleichung berechnen. Der so berechnete Druckgradient korreliert relativ gut mit invasiv gemessenen Gradienten.

Radiologisch ist die Herzgröße bei Aortenstenosen häufig normal. Allerdings wird oft eine poststenotische Dilatation der Aorta ascendens gefunden.

Bei Erwachsenen läßt sich meistens die Kalzifizierung der Aortenklappe nachweisen. Bei über 35 Jahre alten Patienten ist das Fehlen einer Verkalkung unter Durchleuchtung ein guter Hinweis darauf, daß keine kritische Aortenstenose vorliegt.

Die *Herzkatheteruntersuchung* ist bei Patienten mit Aortenstenose besonders wichtig. Durch die Häufung von begleitenden Koronarerkrankungen ist nicht nur bei Patienten mit Anginapectoris-Beschwerden eine Koronarangiographie vorzunehmen. Gleichzeitig erfolgt die Bestimmung des Druckgradienten über der Aortenklappe entweder durch Rückzug des Katheters über die stenosierte Klappe oder durch gleichzeitige Messung des Drucks in der Aorta ascendens und – über transseptalen Zugang – Druckmessung im linken Ventrikel. Durch die Lävokardiographie läßt sich eine begleitende Mitralinsuffizienz diagnostizieren. Die *Aortographie* ist notwendig, um eine begleitende Aorteninsuffizienz festzustellen und zu quantifizieren.

Therapie.

Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose müssen engmaschig beobachtet werden. Leichtgradige Aortenstenosen werden

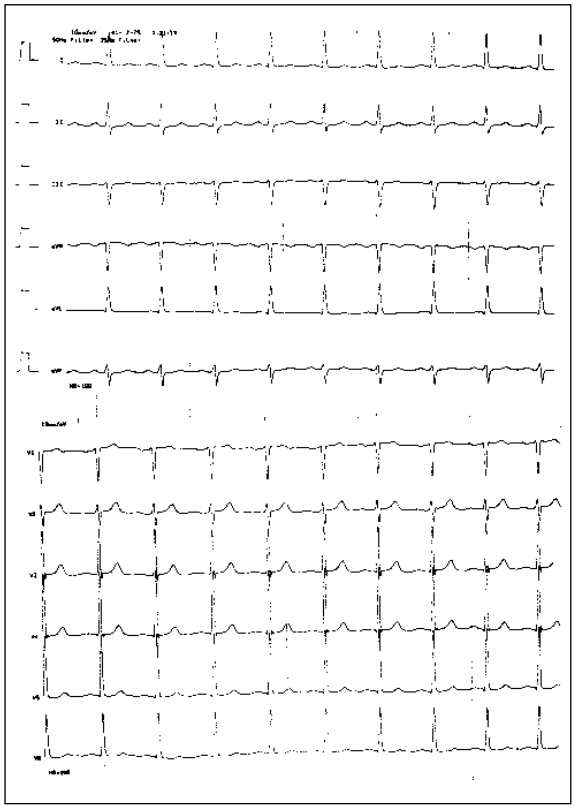


Abb. 5.85 Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie im EKG bei valvulärer Aortenstenose

in zweijährlichen Abständen, höhergradige Aortenstenosen in sechsmonatlichen Abständen kardiologisch untersucht.

Die Patienten müssen, besonders bei höhergradigen Aortenstenosen, über die besonderen Risiken von sportlicher Betätigung, bei hochgradigen Aortenstenosen auch von alltäglichen Belastungen hingewiesen werden. Eine medikamentöse *Endokarditisprophylaxe* ist notwendig (s. o.).

Wie oben beschrieben sind alle lastreduzierenden Medikamente, Vasodilatantien, Nitrate, Diuretika mit großer Vorsicht einzusetzen. Auch Beta-Rezeptoren-Blocker können die Ventrikelfunktion schwer beeinträchtigen. Digitalisglycoside sind in der Regel nicht nützlich. Sie verstärken die diastolische Störung. Vorhofrhythmusstörungen finden sich bei weniger als 10 % der Patienten mit schwerer Aortenstenose und sollten Anlaß sein, nach einer zunehmenden Ventrikelfunktionsstörung und/oder beginnenden relativen Mitralinsuffizienz zu suchen. Das Auftreten von Vorhofflimmern kann bei Patienten mit Aortenstenose zu einer erheblichen Verschlechterung der Hämodynamik führen.

Die vielleicht schwierigste Entscheidung bei Patienten mit Klappenerkrankungen ist die *Indikation zum operativen Klappenersatz* bei Aortenklappenstenosen. Kritische Aortenklappenstenosen bei noch nicht kalzifizierten kongenitalen Aortenstenosen können einer *Ballonvalvuloplastie* oder einer chirurgischen Kommissurotomie zugeführt werden. Klappenerhaltende Maßnahmen sind auch bei asymptomatischen Patienten mit kritischer Aortenstenose indiziert. Mit Restenosen ist nach 10–20 Jahren zu rechnen.

Bei kalzifizierender Aortenstenose haben Valvuloplastien keine akzeptablen Befunde erbracht. Die Letalität nach Valvuloplastie entspricht dem natürlichen Verlauf.

Patienten mit erheblicher Aortenklappenstenose (Klappenöffnungsfläche unter 0,75 cm^2), die Symptome entwickeln, sollten einem Klappenersatz zugeführt werden. Auch Patienten mit zunehmender Ventrikelfunktionsstörung oder Herzvergrößerung müssen – unabhängig von ihren Symptomen – operiert werden.

Gegenwärtig besteht keine eindeutige Operationsindikation bei Patienten mit kritischer Aortenstenose, deren linksventrikuläre Funktion normal und stabil ist und die nachgewiesenermaßen asymptomatisch sind. Der Klappenersatz hat eine vergleichsweise relativ niedrige Letalität von wenigen Prozenten. Er wird auch noch im hohen Alter durchgeführt. Der Aortenklappenersatz ist mit der am besten tolerierte herzchirurgische Eingriff im Senium.

Bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Aortenstenose, die inoperabel sind, ist auch bei kalzifizierten Klappen die Ballonvalvuloplastie möglich. Man muß jedoch in einem sehr hohen Prozentsatz mit einer Restenosierung binnen 6 Monaten rechnen. Der Eingriff hat eine Mortalität bis zu 7 % und zusätzlich etwa 6 % schwerere Komplikationen wie Myokardperforation, Myokardinfarkt, schwere Aorteninsuffizienz und Embolisierungen von arteriosklerotischem Material. Bei operablen Patienten ist die Valvuloplastie kalzifizierter Stenosen keine therapeutische Alternative.

5.9.5 Aorteninsuffizienz

Epidemiologie und Ätiologie. Die Aorteninsuffizienz kann durch eine Erkrankung der Aortentaschenklappen oder der Aortenwurzel oder von beiden entstehen. Patienten mit reiner Aorteninsuffizienz, die einen Klappenersatz benötigen, haben in einem hohen Prozentsatz eine Erkrankung der Aortenwurzel als Ursache. Diese Ursache findet man bei 30 % aller Patienten, die einen Klappenersatz benötigen. Eine Vielzahl von Erkrankungen kann zu einer solchen Erweiterung der Aorta ascendens führen. Hierzu gehören die isolierte oder mit dem Marfan-Syndrom kombinierte zystische Medianekrose, die syphilitische Aortitis, die Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew), das Syndrom von Behçet, die Psoriasis-Arthritis und die Arthritis bei Colitis ulcerosa, andere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, die Osteogenesis imperfecta und nicht zuletzt die arterielle Hypertonie. Durch die Vergrößerung des Aortenklappenringes wird in diesen Fällen eine Schlußunfähigkeit der Taschenklappen verursacht. Auch traumatische Veränderungen der Aorta ascendens können zur Aorteninsuffizienz führen. Bei bakterieller Aortenklappenendokarditis und bei dissezierenden Aneurysmen der Aorta ascendens entsteht akut oft eine Aortenklappeninsuffizienz.

Seitens der Klappe selbst führen vor allem Veränderungen im Rahmen einer infektiösen Endokarditis, eines rheumatischen Fiebers und der oben erwähnten rheumatischen und Bindegewebserkrankungen zu Klappenveränderungen. Häufig tritt die Aorteninsuffizienz beglei-

tend zu einer Aortenstenose auf, wenn auch die Klappenränder verändert sind.

Verlauf. Eine chronische Aorteninsuffizienz selbst beträchtlichen bis schweren Ausmaßes wird oft jahrelang relativ gut toleriert. Historische Untersuchungen zeigen, daß 75% der Patienten 5 Jahre und etwa 50% 10 Jahre ohne Klappenersatz überleben.

Allerdings gilt bei der Aorteninsuffizienz, ähnlich wie bei der Aortenstenose, daß auf den langen asymptomatischen Zustand eine sehr rasche Verschlechterung nach Feststellung der ersten Symptome folgt.

Nach Auftreten von Angina-pectoris-Symptomen sind binnen 4 Jahren, nach Herzinsuffizienzzeichen binnen 2 Jahren, die meisten Patienten verstorben, falls kein Klappenersatz durchgeführt wird. Auch während der asymptomatischen Periode kann eine Ventrikelfunktionsverschlechterung eintreten, der vor irreversiblen Veränderungen vorgebeugt werden muß.

Pathophysiologie und Hämodynamik. Im Gegensatz zur Mitralinsuffizienz, bei der der linke Ventrikel sich zum Teil in eine Niedrigdruckkammer entleeren kann, wird bei der Aorteninsuffizienz das durch die Regurgitation *erhöhte linksventrikuläre Schlagvolumen gänzlich in das Hochdrucksystem gepumpt*. Die Vorlast ist bei Aorteninsuffizienz durch die Regurgitationsflut aus der Aorta regelmäßig erhöht. Aus diesem Grund neigt der linke Ventrikel sehr frühzeitig zu einer Vergrößerung. Die Addition von Sarkomeren in Längsrichtung der Muskelfaser führt wie bei der Mitralinsuffizienz zu einem erhöhten Kontraktionshub und damit zu einem höheren Schlagvolumen.

Patienten mit Aorteninsuffizienz haben die größten Schlagvolumina von allen Herzerkrankungen.

Durch die *Vergrößerung der linken Herzkammer* haben manche Patienten trotz der erheblich erhöhten Vorlast normale enddiastolische Drucke. Zum Teil werden außerordentlich hohe Herzminutenvolumina gepumpt. Bei schwerer Aorteninsuffizienz können vom linken Ventrikel bis zu 25 l/min gepumpt werden, wovon nur etwa 5 l Vorwärtsherzzeitvolumen sind, so daß 20 l/min zurückfließen.

Wie bei der Mitralinsuffizienz ist die Ventrikelfunktionsverschlechterung besonders gut am endsystolischen Volumen ablesbar. Hierbei muß beachtet werden, daß die Volumina des linken Ventrikels generell höher liegen als bei der Mitralinsuffizienz.

Wie bei der Mitralinsuffizienz kann durch eine Weitstellung der Peripherie mit arteriellen Vasodilatantien die Regurgitationsfraktion und damit die Tendenz zur zunehmenden Ventrikelvergrößerung reduziert werden.

Die Grenze hierbei bildet der diastolische Blutdruck, der insbesondere für die Koronarperfusion wesentlich ist.

Die diastolische Blutdruckerniedrigung durch Rückströmen des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel stellt eines der Kardinalzeichen dar (s. u.).

Durch den diastolischen Rückstrom sind die enddiastolischen Druckwerte oft hoch und die diastolischen Aorten- (und Coronararterien-) Drucke niedrig. Hierdurch wird die Koronarperfusion bei diesem Vitium besonders beeinträchtigt. Eine Frequenzsenkung kann durch Verlängerung der Diastolendauer die Hämodynamik verschlechtern.

Die Symptomatik tritt bei der chronischen Aorteninsuffizienz erst nach beträchtlicher linksventrikulärer Größenzunahme auf.

Die Präsentationssymptome sind *Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe*.

Synkopen sind selten, Angina pectoris seltener als bei Aortenstenose, jedoch noch relativ häufig. Eine Perzeption des eigenen Herzschlags (Homo pulsans) wird nicht selten beobachtet.

Bei akuter Aorteninsuffizienz (s. o.) sind die Leitsymptome Hypotension, Kollaps, große Schwäche und Dyspnoe.

Diagnostik. Bei der *körperlichen Untersuchung* fallen die Zeichen des hohen Schlagvolumens stark ins Auge. Hierzu gehören der Pulsus celer et altus, gelegentlich ein Pulsus bisferiens mit deutlichen gedoppelten systolischen Wellen, bedingt durch eine starke reflektorische Welle der arteriellen Gefäßperipherie. Der Herzspitzenstoß ist lateral und inferior verlagert und hyperdynam und – bedingt durch das hohe Schlagvo-

lumen – ist oft ein systolisches und diastolisches Schwirren palpabel.

Die *Auskultation* zeigt einen leisen ersten Herzton, ein Systolikum, bedingt durch das hohe Schlagvolumen und einen leisen oder fehlenden aortalen Anteil des zweiten Herztons.

Der pulmonale Anteil kann dann bereits durch das diastolische Decrescendogeräusch unhörbar sein, so daß der zweite Herzton wenig Geräuschphänomene verursacht.

Das Regurgitationsgeräusch wird am besten im Sitzen mit leicht vornüber geneigtem Oberkörper in Exspiration gehört. Es handelt sich um ein hochfrequentes, diastolisches Decrescendogeräusch, das unmittelbar nach der aortalen Komponente des zweiten Herztons beginnt.

Es läßt sich durch diesen unmittelbaren Beginn nach der aortalen Komponente von einem Pulmonalinsuffizienzgeräusch unterscheiden. Der Schweregrad der Regurgitation kann am besten an der Länge des Geräusches, bis zu einem gewissen Grad auch am Begleitsystolikum, abgeschätzt werden.

Je schwerer die Aorteninsuffizienz, desto lauter das Begleitsystolikum, desto kürzer das Regurgitationsgeräusch.

Bei schwerer Aorteninsuffizienz kann die rasche linksventrikuläre Füllung aus der Aorta zu einer funktionellen Mitralstenose führen, die sich an einem Austin-Flint-Geräusch auch bei normaler Mitralklappe manifestieren kann. Dieses Austin-Flint-Geräusch wird von einem Mitralstenosegeräusch bei organischer Mitralstenose am besten durch die Abwesenheit eines lauten ersten Herztons und eines Mitralöffnungstons unterschieden.

Patienten mit akuter Aorteninsuffizienz (s. o.) sind in der Regel schwerst krank, zeigen eine Schock- oder Präschocksymptomatik mit Tachykardie und peripherer Vasokonstriktion sowie Zyanose, häufig auch eine Lungenstauung oder ein Lungenödem. Durch die noch nicht stattgehabte Ventrikelvergrößerung und Schlagvolumenerhöhung sind die peripheren Zeichen der Aorteninsuffizienz bei diesen Patienten nicht nachweisbar. Auch das Zeichen der diastolischen Blutdruckerniedrigung, das die schwere chronische Aorteninsuffizienz so gut charakterisiert, fehlt bei diesen Patienten, da ein großes linksventrikuläres Reservoir für eine Regurgitation noch nicht besteht.

Die auffälligsten Veränderungen im *Elektrokardiogramm* bei Aorteninsuffizienz sind die *Linkshypertrophiezeichen*, die sehr ausgeprägt sein können.

Wie bei anderen Formen der Hypertrophie ist das EKG jedoch nicht geeignet, die Hypertrophie zu quantifizieren. Besonders wichtig ist zu erkennen, daß bei akut entzündlichen Erkrankungen des Aortenklappenringes eine Verlängerung der PQ-Zeit auftritt. Da die Aorteninsuffizienz nicht selten durch eine Endokarditis der Aortenklappe verursacht wird, ist es besonders wichtig, auf diese elektrokardiographische Veränderung zu achten, die anderen Nachweisen von in den Aortenklappenring und in den linksventrikulären Ausflußtrakt infiltrierenden entzündlichen Prozessen vorausgeht.

Echokardiographisch ist die erhebliche Ventrikelvergrößerung auffällig. Der linke Ventrikel ist bis in die Spätstadien hinein hyperkinetisch. Dopplerechokardiographisch gelingt der Nachweis der Aortenregurgitation in den meisten Fällen, die Quantifizierung ist jedoch nur sehr näherungsweise möglich. Die genauere Ätiologie der Aorteninsuffizienz läßt sich häufig echokardiographisch klären (Klappenverdickung, Klappenprolaps, Vegetationen, Dilatation der Aortenwurzel).

Bei akuter Aorteninsuffizienz fehlt die Ventrikelvergrößerung.

Am Bewegungsmuster der Mitralklappe läßt sich oft eine diastolische, hochfrequente Flatterbewegung erkennen. Seit Einführung der Dopplerechokardiographie findet dieses Zeichen weniger Beachtung.

Radiologisch steht bei chronischer Aorteninsuffizienz die Herzvergrößerung im Vordergrund. Bei akuter Aorteninsuffizienz sind die Lungenstauungszeichen der führende radiologische Hinweis. Hinzu kommt bei nichtvalvulärer Genese die Erweiterung des oberen Mediastinums bzw. der Aorta ascendens.

In der *Herzkatheteruntersuchung* wird die Diagnose endgültig bestätigt. Bei entzündlichen Ursachen lassen sich häufig paravalvuläre Abszesse und Fisteln feststellen, eine Information, die sehr wichtig ist für das kardiochirurgische Vorgehen. Die angiographische Schweregradeinschätzung

erfolgt wie üblich halbquantitativ anhand der Opazifizierung der Kammer, in die das Regurgitationsvolumen fließt, in diesem Fall also des linken Ventrikels bei Injektion des Kontrastmittels in die Aorta ascendens. Auffällig ist die diastolische Blutdruckerniedrigung, die invasiv gemessen selten 30 mmHg unterschreitet. Die Inzisur an der Aortenpulskurve ist verstrichen. Die Messung des linksventrikulären endsystolischen Volumens und der Auswurffraktion stellt einen wichtigen angiokardiographischen Baustein für die Therapie-Entscheidung dar. Beide lassen sich auch radionuklidventrikulographisch und, mit gewissen Einschränkungen, echokardiographisch darstellen.

Therapie. Patienten mit leichter oder mäßiger Aorteninsuffizienz, die asymptomatisch sind, bedürfen nicht unbedingt einer medikamentösen Therapie, mit Ausnahme einer *antibiotischen Endokarditisprophylaxe* (s. o. bei Mitralstenose).

Bei Patienten mit starker Ventrikeldilatation und Herzinsuffizienzzeichen ist eine *Digitalisierung* sinnvoll. *Kombinierte Vor- und Nachlastsenkung* können die Regurgitationsfraktion reduzieren und die weitere Ventrikelvergrößerung teilweise aufhalten.

Eine Verzögerung des Zeitpunktes der operativen Revision darf von einer konsequenten frühzeitigen Therapie erwartet werden. Asymptomatische Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz müssen in kurzen Zeitabständen kardiologisch kontrolliert werden (viertel- bis halbjährlich). Die wichtigsten Parameter hierbei sind Auswurffraktion und endsystolisches Volumen in Ruhe, gegebenenfalls auch unter Belastung, was besonders gut echokardiographisch und radionuklidventrikulographisch gelingt. Bei Ventrikelgrößenzunahme asymptomatischer Patienten ist die Operationindikation zu erwägen.

Patienten mit asymptomatischer schwerer Aorteninsuffizienz und guter Belastungstoleranz sowie stabilen linksventrikulären Volumina können zunächst medikamentös unter enger Beobachtung geführt werden.

Um das postoperative Risiko einer erheblichen linksventrikulären Dysfunktion zu vermeiden, muß die Operationsindikation rechtzeitig gestellt werden, bevor irreversible linksventrikuläre Schädigungen auftreten. Daher sind bei diesen Patienten besonders engmaschige und genaue Nachuntersuchungen inklusive bildgebender Verfahren notwendig. Obwohl die Operationsentscheidung im Einzelfall schwierig sein kann, gilt, daß symptomatische Patienten operiert, asymptomatische Patienten weiter beobachtet werden. Bei asymptomatischen Patienten sollte kein einzelner Meßwert die Operationsindikation ergeben. Am wertvollsten sind serielle Meßwerte bei kurzfristiger Nachbeobachtung.

Chirurgischerseits bietet sich der prothetische Klappenersatz an, der wegen des häufig dilatierten Aortenklappenringes günstigere Voraussetzungen hat als bei der Aortenklappenstenose, so daß relativ große Klappen verwendet werden können. Die Letalität des Eingriffs schwankt in den meisten Zentren zwischen 3 und 8 %, danach liegt die jährliche Absterberate bei Patienten mit erheblicher Herzvergrößerung bei 5–10 % pro Jahr. Bedingt durch die besseren operativen Ergebnisse besteht die Tendenz früher zu operieren und damit auch eine günstigere postoperative Prognose zu ermöglichen.

5.9.6 Trikuspidalstenose

Ätiologie.

Die Trikuspidalstenose ist fast immer rheumatischer Genese und begleitet die rheumatischen Mitralklappenerkrankungen.

Entsprechend dieser Genese ist die Trikuspidalstenose in den westlichen Industrieländern sehr selten. Häufig besteht eine begleitende Trikuspidalinsuffizienz. Gelegentlich wird ein kombiniertes Trikuspidalvitium auch beim Karzinoidsyndrom beobachtet.

Ein diastolischer Mitteldruckgradient von 5 mmHg oder mehr zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel führt üblicherweise zu den Zeichen der venösen Einflußstauung, zu Aszites und Ödemen.

Symptomatik. Das Herzzeitvolumen ist bei diesen Patienten weitgehend fixiert, so daß die Zeichen des niedrigen Herzzeitvolumens wie Müdigkeit und die Zeichen der rechtsseitigen Einflußbahnbehinderung wie Hepatomegalie, abdominale Schwellung und Ödeme im Vordergrund stehen. Durch die rechtsseitige Einstrombahnbehinderung werden oft auch bei erheblicher begleitender Mitralstenose keine Lungenstauungszeichen beobachtet, so daß sich dadurch ein Hinweis auf die Diagnose ergeben kann.

Die Diagnose der Trikuspidalstenose sollte bereits bei Gradienten ab 2 mmHg gestellt werden.

Es ist deshalb wichtig, die Gradientenmessung simultan mit zwei Kathetern vorzunehmen.

Die *körperliche Untersuchung* zeigt eine sehr prominente a-Welle im Jugularvenenpuls bei Patienten mit Sinusrhythmus.

Das Trikuspidalstenose-Diastolikum hört man am besten linksparasternal im 4. Interkostalraum.

Es läßt sich durch die inspiratorische Zunahme gut von einem Mitralstenosegeräusch unterscheiden. Die übrigen auskultatorischen Phänomene der begleitenden Mitralstenose können jedoch die auskultatorische Diagnose der Trikuspidalstenose erschweren.

Elektrokardiographisch finden sich hohe P-Wellen mit Amplituden über 0,25 mV, radiologisch findet sich eine ausgeprägte Kardiomegalie mit besonderer Erweiterung der rechtsseitigen Herzsilhouette im pa-Bild.

Die Diagnose gelingt leicht *echokardiographisch* und wird angiokardiographisch bestätigt.

Die definitive Therapie ist die chirurgische Kommissurotomie, bei Fällen mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz der Klappenersatz. Die Trikuspidal-Ballonvalvuloplastie stellt eine potentielle Alternative dar.

5.9.7 Trikuspidalinsuffizienz

Die Trikuspidalinsuffizienz wird vorwiegend bei Trikuspidalringdilatationen im Rahmen einer Rechtherzinsuffizienz gefunden. Insbesondere bei Mitralvitien entstehen oft sekundär schwere Trikuspidalinsuffizienzen, aber auch andere Formen der pulmonalen Hypertonie können dazu führen.

Die Ursachen für eine Erkrankung des Klappenapparates selbst können kongenital (e.g. Ebstein-Anomalie) oder rheumatischer Genese sein oder ischämisch durch Papillarmuskelischämie oder Infarzierung bzw. Ruptur bedingt sein. Die infektiöse Endokarditis der Trikuspidalklappe, die früher außerordentlich selten war, ist bei Drogenabhängigen häufig geworden. Daneben findet sich gelegentlich beim Karzinoidsyndrom eine Trikuspidalinsuffizienz. Die Trikuspidalinsuffizienz nach Herztransplantation ist eine weitere relativ häufige Ursache, die jedoch selten schwerwiegend wird. Hierbei wird diskutiert, ob es sich um Beschädigung des Halteapparates im Rahmen der zahlreichen Biopsien oder um eine Folge der vorbestehenden pulmonalen Widerstandssteigerung handelt. Im Langzeitverlauf kann es nach einer Senning-Operation bei Patienten mit Transposition der großen Gefäße (Vorhofumkehroperation) ebenfalls zur Ausbildung einer Trikuspidalinsuffizienz kommen.

Symptomatik. Die Beschwerden der Patienten sind ähnlich denen bei Trikuspidalstenose. Die klinischen Zeichen der Rechtsherzhypertrophie und Rechtsherzinsuffizienz kommen häufig hinzu.

Diagnostik. Bei Trikuspidalinsuffizienz besteht sehr häufig Vorhofflimmern. Es findet sich eine prominente c-v-Welle mit einem scharfen y-Tal. Daneben zeigt sich oft ein systolischer Leberpuls. Auskultatorisch besteht ein der Mitralinsuffizienz ähnliches Holosystolikum links parasternal, das jedoch inspiratorisch zunimmt. Häufig ist ein dritter Herzton des rechten Ventrikels zu hören. Eine akzentuierte pulmonale Komponente des zweiten Herztons weist auf die pulmonale Hypertonie hin.

Das *Elektrokardiogramm* ist relativ unspezifisch, das Röntgenbild zeigt ähnliche Zeichen der rechtsatrialen Vergrößerung wie bei der Trikuspidalstenose, hinzu kommt die rechtsventrikuläre Vergrößerung und Hypertrophie und gegebenenfalls kommen die Zeichen der pulmonalen Hypertonie hinzu.

Die Diagnose gelingt *echokardiographisch*. Dopplerechokardiographisch finden sich sehr häufig leichte Trikuspidalinsuffizienzen, die unbedeutend sind und bei Kenntnis des rechtsatrialen Drucks eine Abschätzung des systolischen rechtsventrikulären Druckes und damit des Pulmonalarteriendrucks zulassen. Die Diagnose und quantitative Einschätzung der Trikuspidalinsuffizienz wird meist durch eine *rechtsseitige Ventrikulographie* erhärtet und ergänzt.

Eine Indikation zur Therapie besteht allenfalls bei entzündlichen Veränderungen oder bei pulmonaler Hypertonie, da bei normalen rechtsventrikulären Drucken Trikuspidalinsuffizienzen sehr gut toleriert werden. Dies macht man sich bei jugendlichen Patienten mit Endokarditis zunutze, indem man die Trikuspidalklappe entfernt. Leicht- bis mäßiggradige Trikuspidalinsuffizienzen gehen meist nach chirurgischer Therapie eines Mitralvitiums durch die Abnahme der pulmonalen Hypertonie zurück. Beträchtliche Trikuspidalsuffizienzen können durch eine Trikuspidalanuloplastie, oft mittels eines Carpentier-Rings, gebessert werden. Bei schwerer

Trikuspidalinsuffizienz wird gelegentlich ein Klappenersatz mit biologischen Klappen notwendig.

5.9.8 Pulmonalklappenerkrankungen

Ätiologie.

Die häufigste Form der Pulmonalklappenstenose ist die angeborene Pulmonalstenose (vgl. 5.10.4).

Sie wird gelegentlich noch bei jugendlichen Erwachsenen beobachtet und über eine perkutane Ballonvalvuloplastie behandelt. Die rheumatische Entzündung der Pulmonalklappe ist sehr ungewöhnlich.

Die Pulmonalinsuffizienz entsteht meistens sekundär infolge einer pulmonalen Hypertonie mit Dilatation der Arteria pulmonalis oder bei Bindegewebserkrankungen.

Gelegentlich findet sich eine infektiöse Endokarditis als Ursache. Wie alle rechtsseitigen Herzgeräusche nimmt auch das Graham-Steell-Geräusch der Pulmonalinsuffizienz bei pulmonaler Hypertonie inspiratorisch zu.

Eine spezifische chirurgische Therapie der Pulmonalinsuffizienz ist oft nicht nötig. Durch die Therapie der Grunderkrankung bessert sich die Pulmonalinsuffizienz oft ausreichend. Nur gelegentlich ist ein Klappenersatz notwendig.

5.10 Angeborene Herz- und Gefäßmißbildungen

F. Köhler, F. X. Kleber

5.10.1 Vorbemerkungen

Etwa ein Prozent aller Neugeborenen kommt mit angeborenen Herzfehlern zur Welt.

Das Spektrum kardialer Mißbildungen reicht von der beobachtungswürdigen, therapeutisch irrelevanten anatomischen Variante bis zur komplexen Form, deren Hämodynamik nur kurze Zeit mit dem extrauterinen Leben vereinbar ist. Dieser außerordentlichen Vielfalt steht nach wie vor eine weitgehende Unkenntnis der Ätiologie und Organogenese gegenüber.

Gesichert ist lediglich eine höhere Zahl kardialer Mißbildungen bei Patienten mit Chromosomenaberrationen (z. B. Trisomie 21), bei alkoholinduzierter Embryopathie sowie bei intrauteriner Rötelninfektion zwischen dem 20. und 50. Schwangerschaftstag (teratogene Determinationsperiode des Herzens).

In der Folge dieses Erkenntnisdefizites existiert bis heute keine einheitliche (kausalpathogenetische) Terminologie angeborener Herzfehler. Die gegenwärtig am meisten akzeptierte Nomenklatur ist die *Terminologie der Klassischen Syndrome*. Bei dieser Art der Herzfehlerbeschreibung werden kongenitale Vitien auf Grund eines definierten Fehlbildungskomplexes als nosologische Einheiten bezeichnet (z. B. Morbus Fallot, Morbus Ebstein). Terminologische Schwierigkeiten ergeben sich dagegen bei neuauftretenden, bis dato unbekannten Mißbildungskomplexen, die dem klassischen Befundmuster nicht entsprechen. Auch in der Systematik angeborener Herzfehler besteht eine große Uneinheitlichkeit. Die *Einteilung in zyanotische und azyanotische Herzfehler* ist die älteste und zugleich bekannteste kinderkardiologische Klassifikation. Sie entstand zu einer Zeit, als die Morphologie der Mehrzahl angeborener Herzfehler auf dem Sektionstisch diagnostiziert wurde. In dieser Ära eines therapeutischen de facto Nihilismus diente die Zyanoseklassifikation der Verdeutlichung einer unterschiedlichen Prognose zwischen beiden Patientengruppen.

Heute bestehen dagegen die technischen Möglichkeiten, intra vitam jeden Herzfehler in seiner Morphologie und Hämodynamik darzustellen. Mit diesem Anspruch werden verschiedene nichtinvasive und invasive bildgebende Verfahren wie Echokardiographie (einschließlich transösophagealer Technik), Magnetresonanztomographie und DSA-Angiokardiographie eingesetzt. Diese mehrheitlich an spezialisierte Zentren gebundenen Diagnostikmöglichkeiten führten jedoch keineswegs zu einem Bedeutungsverlust der klassischen kardiologischen Untersuchungstechniken. Auch im Zeitalter des digitalen Bildtransfers stützt sich die Diagnose eines angeborenen Herzfehlers zu wesentlichen Teilen auf eine umfassende *Anamnese*, eine subtile *klinische Untersuchung* sowie auf die *Interpretation von EKG* und *Röntgen-Thoraxaufnahme*. Die meisten der rund 80 verschiedenen kongenitalen Vitien werden im Säuglings- und Kleinkindalter, vereinzelt sogar pränatal diagnostiziert.

Bis vor kurzem zählte deshalb die (Erst)-Diagnose eines angeborenen Herzfehlers zu den sehr seltenen Ereignissen in der internistischen Pra-

xis. Insbesondere durch die Welle der Immigration aus Ländern mit vergleichsweise niedrigem Standard der medizinischen Betreuung wird der Internist oder Allgemeinmediziner jedoch häufiger mit Patienten im späten Stadium eines nicht operativ versorgten angeborenen Herzfehlers konfrontiert. Bei den meist jugendlichen Patienten besteht fast immer ein *Rückstand in der körperlichen Leistungsfähigkeit* gegenüber ihren herzgesunden Altersgenossen (Schulsportdauerbefreiung). Die Patienten klagen neben *unspezifischen Symptomen* wie Dauermüdigkeit und Konzentrationsschwäche über völlig altersatypische Beschwerden wie *Dyspnoe, Angina pectoris, Thrombosen* und gelegentlich sogar über *Insultsymptome*.

Im klinischen Untersuchungsbefund von Adoleszenten oder jungen Erwachsenen ist deshalb jedes bis dato unbekannte Herzgeräusch, jeder komplette Zyanosekomplex (zentrale Zyanose, Polyglobulie, Trommelschlegelfinger) sowie entsprechende Zeichen der Links-und Rechtsherzbelastung im EKG und im Röntgenthoraxbild verdächtig auf das Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers.

Bei der Erstdiagnose eines angeborenen Herzfehlers im Adoleszenten- und Erwachsenenalter sind drei praktische Erfahrungen aus der Kinderkardiologie hilfreich, wobei es im konkreten Einzelfall immer zu Abweichungen von den folgenden Regeln kommen kann:

- Je bedeutsamer ein Herzfehler ist, desto früher treten Symptome auf.
- Primär zyanotische Herzfehler erreichen ohne korrigierenden Einfluß selten das Adoleszenten- oder Erwachsenenalter. Ein in dieser Patientengruppe bestehender Zyanosekomplex ist meist Folge einer Shuntumkehr im Spätstadium eines nicht korrigierten Vitiums mit initialem Links-Rechts-Shunt (Synonym: Eisenmenger-Reaktion z. B. beim Ventrikelseptumdefekt, seltener beim Ductus arteriosus persistens).
- Jeder Patient mit einem Herzgeräusch im Adoleszentenalter muß auch bei fehlender klinischer Symptomatik echokardiographisch untersucht werden.

Die Therapie angeborener Herzfehler hat sich in den letzten zwanzig Jahren grundsätzlich gewandelt. So werden heute viele kinderkardiologische Patienten bereits im Säuglings- oder Kleinkindalter mit palliativer und/oder korrigierender Zielstellung operiert. Einzelne Berichte über erfolgreiche Herztransplantationen liegen vor. Die erste perkutane atriale Septostomie (1966) und der erste perkutane Verschluß eines Ductus arteriosus persistens (1967) markieren Meilensteine in einer Entwicklung, die es heute gestattet, ausgewählte Herzfehler im Rahmen der Subdisziplin „Interventionskardiologie“ mit Kathetern nicht nur zu diagnostizieren, sondern auch zu therapieren. In diesem Zusammenhang sollte der Begriff „Korrekturoperation/-intervention“ nicht gebraucht werden, weil nach diesen Eingriffen nur im Ausnahmefall ein dem Herzgesunden entsprechendes morphologisches und hämodynamisches Ergebnis erreicht werden kann.

Vielmehr resultiert bei der Mehrzahl der mit „korrigierender Zielstellung“ operierten Patienten postoperativ/postinterventionell ein lebenslanger Betreuungsbedarf. Diese neuentstandene Patientengruppe der Adoleszenten und jungen Erwachsenen mit operierten angeborenen Herzfehlern müssen vorwiegend von spezialisierten Kardiologen behandelt werden.

Neben einer adäquaten konservativen Therapie stehen die individuellen Fragestellungen zur Belastbarkeit dieser jungen Patienten (z. B. Berufsberatung, Risikoabschätzung bei Schwangerschaft) im Mittelpunkt der sehr differenzierten Betreuungsaufgabe. Zudem ergeben sich im postoperativen/interventionellen Langzeitverlauf auch gravierende diagnostische Fragestellungen. Zu solchen hochspezialisierten Diagnostikproblemen gehören beispielsweise die Indikationsprüfung zur erneuten Ballondilatation einer Recoarctatio aortae, die Frage der Notwendigkeit einer Pacemakerimplantation nach Senning-Operation einer kompletten Transposition der großen Gefäße und gelegentlich auch die Transplantationsvorbereitung.

Die Prognose von Patienten mit angeborenen Herzfehlern hat sich durch die Erfolge der Kinderkardiologie und der Kinderherzchirurgie so grundlegend verbessert, daß die in älteren Lehrbüchern ausgewiesenen Lebenserwartungen ständig nach oben korrigiert werden können. Selbst bei komplexen zyanotischen Vitien werden sehr gute 10-Jahres-Überlebensraten nach korrigierender Operation erreicht (z. B. Fontan-Operation bei Trikuspidalatresie).

Angesichts des dargestellten Wandels von der Kinderkardiologie zu einer multi- und interdisziplinär definierten Kardiologie des angeborenen Herzfehlers wurde das nachfolgende Kapitel auf den Teilaspekt nichtoperierter angeborener Herzfehler im Adoleszenten- und Erwachsenenalter eingegrenzt. Auf die angeborenen Klappenfehler wurde bereits im Kapitel „Herzklappenfehler“ hingewiesen.

Hinsichtlich *Art und Häufigkeit* angeborener Herzfehler mit Erstdiagnose im Erwachsenenalter besteht folgendes Verteilungsmuster (nach Schanzenbächer):

Vorhofseptumdefekt	50 %
Ventrikelseptumdefekt	25 %
Pulmonalstenose	15 %
Ductus arteriosus persistens	5 %
Aortenisthmusstenose	1 %
Morbus Fallot	1 %
Sonstige	3 %

5.10.2 Vorhofseptumdefekt

Pathologische Anatomie. *Das Syndrom „Vorhofseptumdefekt“ (ASD) besteht pathoanatomisch aus einem isolierten atrialen Scheidewanddefekt; alle anderen Herzbinnenstrukturen sind regelrecht angelegt.*

Die Defektgröße reicht von wenigen Millimetern bis zum völlig fehlenden Septum („Monatrium“). Die Klassifikation der Vorhofseptumdefekte erfolgt nach der Lokalisation des Defektes im atrialen Septum (Edwards-Klassifikation). Es werden 3 Haupttypen unterschieden (Abb. 5.86).

ASD vom Primumtyp
Das atriale Leck befindet sich unmittelbar oberhalb der atrioventrikulären Klappenebene. Besteht zusätzlich ein Spalt mehrheitlich im anterioren Mitral-, seltener im septalen Trikuspidalsegel wird das entsprechende Syndrom als „partieller Atrioventriklarseptumdefekt“ bezeichnet.

ASD vom Sekundumtyp
Das atriale Leck liegt im Bereich der Fossa ovalis. Diese Form stellt den häufigsten ASD-Typ dar.

ASD vom Sinus-venosus-Typ
Das atriale Leck ist dorso-kranial der Fossa ovalis lokalisiert. Auf Grund dieser Topologie mündet bei dem Defekt die rechte obere Lungenvene in den rechten Vorhof. Diese Form ist im Hinblick auf eine andere kardiochirurgische Vorgehensweise vom Syndrom (echter) „Partiell fehlmündender Lungenvenen mit ASD“ abzugrenzen.

Vorhofseptumdefekte im Mündungsbereich der Vene cava inferior besitzen den Charakter einer medizinischen Rarität und können in der ASD-Klassifikation vernachlässigt werden.

Epidemiologie. Vorhofseptumdefekte sind mit einem Anteil von rund 50 % die häufigsten erst im Erwachsenenalter diagnostizierten Herzfehler. Unter allen kongenitalen Herzmißbildungen des ersten Lebensjahres werden dagegen nur bei 3 % der kinderkardiologischen Patienten atriale Scheidewanddefekte diagnostiziert.

Hämodynamik. Zwischen beiden Vorhöfen besteht nur ein geringer Druckgradient von 2 bis 3 mm Hg. Dieser geringe Unterschied allein würde nicht den Links-Rechts-Shunt beim Vorhofseptumdefekt erklären. Als Ursachen werden vielmehr *Unterschiede in der Wandelastizität zwischen rechtem und linken Ventrikel* angenommen. Manche Autoren postulieren sogar einen diastolischen „Sog“ in den rechten Ventrikel.

Der Shunt führt zu einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels und der pulmonalen Strombahn mit konsekutiver Ausprägung einer pulmonalen Hypertonie und einer rechtsventrikulären Hypertrophie.

Die Shuntgröße wird als prozentualer Anteil am pulmonalen Stromzeitvolumen angegeben und kann beim Patienten durch invasive Methoden (Farbstoffdilution, Oxymetrie) ermittelt werden. Beim Vorhofseptumdefekt kommt es extrem selten zur Umkehr der Shuntrichtung infolge einer

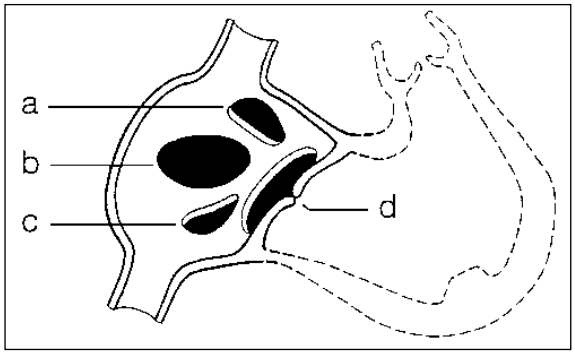


Abb. 5.86 Edwards-Klassifikation der Vorhofseptumdefekte (ASD)
a) ASD vom Sinus venosus-Typ
b) ASD vom Sekundumtyp
c) ASD im Mündungsbereich der Vena cava inferior
d) ASD vom Primumtyp

fixierten pulmonalen Hypertonie (Eisenmenger-Reaktion).

Terminal besteht eine schwere Rechtsherzinsuffizienz.

Besonders im Stadium der ausgeprägten pulmonalen Hypertonie sind die Patienten durch sogenannte *paradoxe Embolien* gefährdet: ein venöser Thrombus aus der Bein-Beckenregion embolisiert via ASD in den arteriellen Kreislaufabschnitt und verschließt koronare, brachiozephale, renale oder mesenteriale Arterien.

Die Symptomatik ist von der Größe des Defektes bzw. des Shuntvolumens nur bedingt abhängig. Selbst Patienten mit größeren Defekten können ohne Beschwerden sein und werden erst im Rahmen von Reihenuntersuchungen (z. B. Musterung) auffällig. Die ASD-Sonderform eines iatrogenen atrialen Scheidewanddefektes nach mitraler Valvuloplastie bleibt ohne prognostische Auswirkungen für die Patienten.

Die *anamnestischen Leitsymptome* von ASD-Patienten sind Palpitationen bei körperlicher Anstrengung und vereinzelt eine Belastungsdyspnoe.

Der typische *Auskultationsbefund* besteht in einem leisen systolischen Crescendo-Decrescendo-Geräusch mit p. m. über dem 2.–3. ICR links parasternal. Der zweite Herzton ist fixiert gespalten, da sein pulmonaler Anteil infolge der verlängerten Systole des rechten Ventrikels (Shuntvolumen) verspätet auftritt (Abb 5.87) und eine wesentliche Schlagvolumendifferenz zwischen In- und Exspiration nicht besteht.

Diagnostik. Im *EKG* besteht bei 80 % der Patienten ein inkompletter Rechtsschenkelblock; ein AV-Block 1. Grades ist ebenfalls häufig. Beim ASD vom Secundumtyp liegt ein Indifferenz-, Steil- oder Rechtstyp vor. Der EKG-Befund einer Kombination aus AV-Blocks 1. Grades, überdrehtem Linkstyp und inkomplettem Rechtsschenkelblock kann im Zusammenhang mit Anamnese und Auskultationsbefund als pathognomonische Befundkonstellation für das Vorliegen eines Vorhofseptumdefektes vom Primumtyp gelten.

In der Röntgen-Thoraxaufnahme kann bei großen Shuntvolumina der dilatierte rechte Ventrikel zu einer Verbreiterung des Herzschattens nach links führen. Bei der Durchleuchtung sind kräftige Pulsationen des Pulmonalisbogens erkennbar („tanzende Hili"). Die Lungengefäßzeichnung ist stark vermehrt.

Echokardiographie
Die Verdachtsdiagnose eines Vorhofseptumdefektes wird nahezu ausschließlich echokardiographisch gesichert. Ein ASD-Verdacht ist die einzige gesicherte Indikation zur Durchführung einer Kontrastmittelechokardiographie (siehe Abb. 5.88).

Herzkatheterisierung/Angiokardiographie
Die Herzkatheterisierung gehört heute nicht mehr zum obligaten Diagnostikprogramm bei ASD-Verdacht. Die Herzkatheterisierung ist indiziert zur Objektivierung der hämodynamischen Situation mit Hilfe von Druckmessungen, Thermodilution, Farbstoffdilution und Oxymetrie und gegebenenfalls zum Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung.

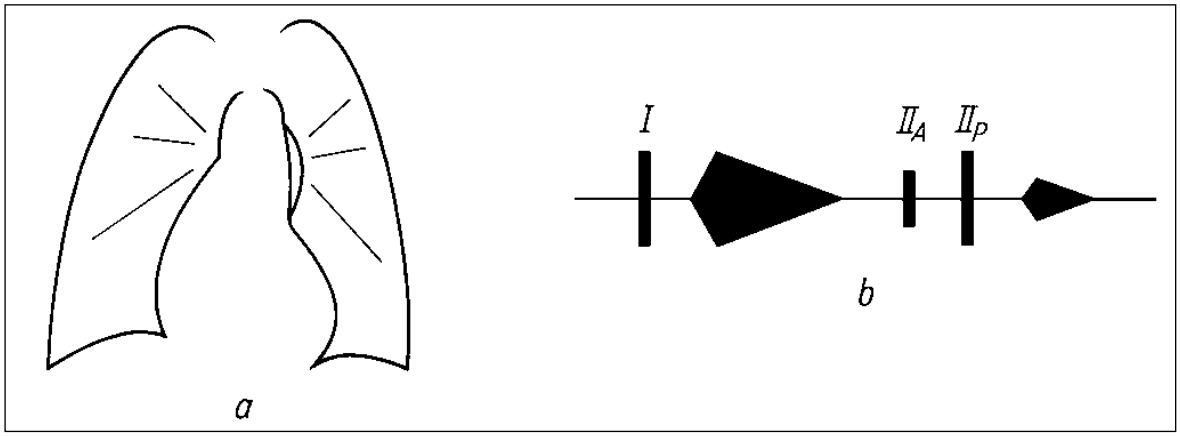


Abb. 5.87 Vorhofseptumdefekt, schematische Darstellung
a) Herzsilhouette im Röntgenbild, b) Herzschall

Ein invasiv nachgewiesener Shuntanteil von mehr als 40% des pulmonalen Stromzeitvolumens gilt als unbedingte Operationsindikation.

Die angiokardiographische Herzfehlerdarstellung erfolgt nur bei wenigen Fragestellungen, z. B. Ausschluß (echter) partieller Lungenvenenfehlmündungen beim ASD vom Sinus-venosus-Typ.

Die Therapie der Wahl hämodynamisch bedeutsamer Vorhofseptumdefekte ist der kardiochirurgische Verschluß. Versuche zum perkutanen ASD-Verschluß befinden sich im Stadium der klinischen Erprobung.

Prognose. Für Patienten mit *kleineren, nicht operativ zu versorgenden Vorhofseptumdefekten* bedeutet der atriale Scheidewanddefekt *keine verringerte Lebenserwartung*. Diese Patienten sind für normale berufliche und private Leistungsanforderungen voll leistungsfähig. Auch operierte Patienten erreichen eine gute Leistungsfähigkeit. *Seltene Komplikationen* im Langzeitverlauf nach ASD-Verschluß sind bakterielle Endokarditis, Patchaneurysma und postoperativer Restdefekt. Patienten mit einem *großen Vorhofseptumdefekt* werden *ohne Operation selten älter als 50 Jahre*.

Vor Zahnextraktionen und chirurgischen Eingriffen (z. B. Appendizitis) ist bei allen ASD-Patienten eine Endokarditisprophylaxe entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung erforderlich.

5.10.3 Ventrikelseptumdefekt

Pathologische Anatomie.

Das Syndrom „Ventrikelseptumdefekt" (VSD) besteht aus einem isolierten Scheidewanddefekt im Septum interventriculare; alle anderen Herzbinnenstrukturen sind regelrecht angelegt.

Mit dieser Definition erfolgte eine klare Abgrenzung gegenüber allen Herzfehlern, bei denen der VSD obligater Bestandteil eines komplexen Mißbildungskomplexes ist (z. B. Morbus Fallot, Truncus arteriosus communis, Double-outlet right ventricle). Die Defektgröße reicht von wenigen Millimetern bis zum völlig fehlenden Septum („common ventricle").

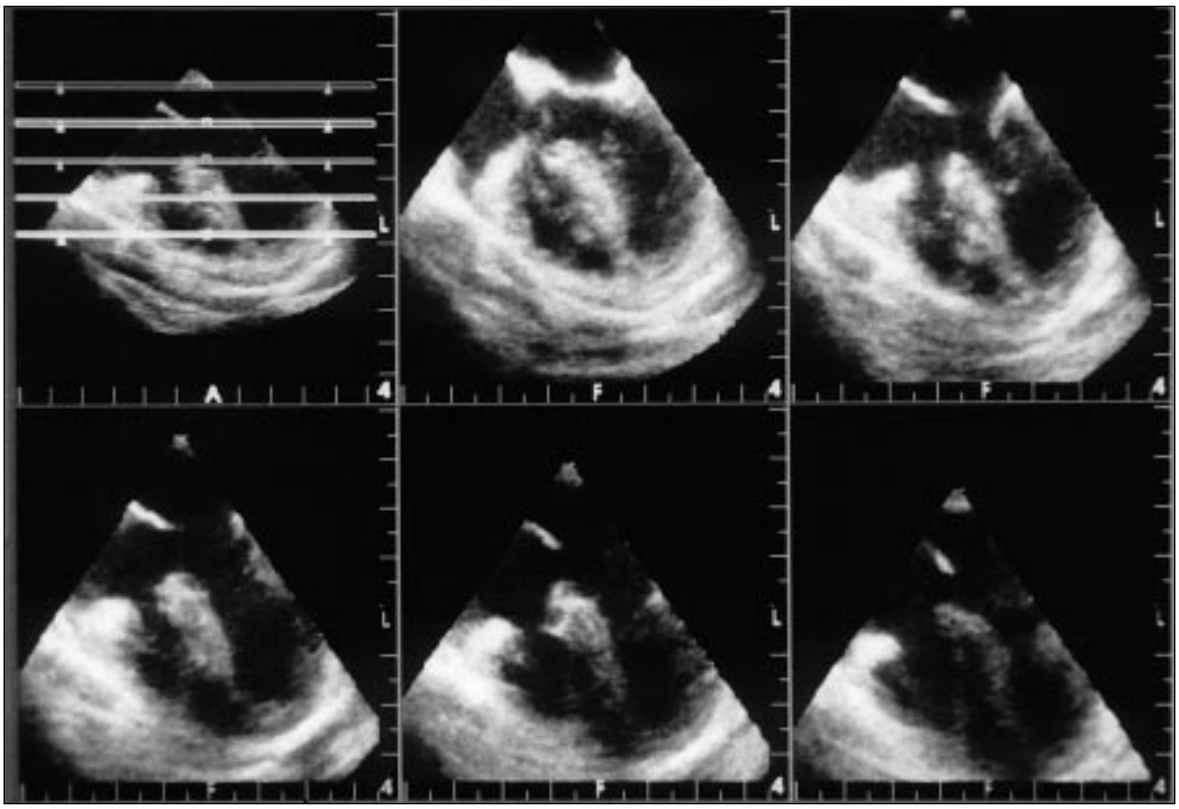


Abb. 5.88 Dreidimensionale echokardiographische Darstellung eines Vorhofseptumdefektes

Die Klassifikation der Ventrikelseptumdefekte erfolgt mehrheitlich nach der Lokalisation des Defektes im interventrikulären Septum bei der Draufsicht vom rechten Ventrikel (Soto-Klassifikation). Dazu wird das interventrikuläre Septum an zwei pathoanatomischen Landmarken (a: Insertionspunkt der Papillarmuskeln, b: Übergang vom trabekularisierten zum glattwandigen Septum des Auslaßtraktes) fächerartig in vier Teile untergliedert (Abb. 5.89):

- Herzbasisnahes Septum membranaceum;
- Inlet-Septum unmittelbar unterhalb der atrioventrikulären Klappenebene bis zum Papillarmuskel;
- Herzspitzennahes muskuläres Septum;
- Outlet-Septum des Auslaßtraktes.

Die Bezeichnung der verschiedenen VSD-Formen richtet sich nach der Beteiligung der jeweiligen Septumanteile. Unter der Vielzahl der Kombinationsmöglichkeiten repräsentieren die perimembranösen Ventrikelseptumdefekte mit Beteiligung des Inlet- bzw. Outletseptums die häufigsten Formen, mit deutlichem Abstand in der Häufigkeit gefolgt von isolierten muskulären Defekten (Abb. 5.89). Seltene Sonderformen sind ein perforiertes Septumaneurysma und der basisnahe isolierte Inletseptumdefekt mit Kommunikation zwischen linkem Ventrikel und rechtem Vorhof („Diagonalshunt“).

Epidemiologie. Ventrikelseptumdefekte werden sehr selten erst im Erwachsenenalter erkannt, gleichwohl der Anteil dieses Vitiums unter allen bei Adoleszenten erstdiagnostizierten kongenitalen Herzfehlern 25 % beträgt. Die späte VSD-Diagnose ist entweder die Folge einer geringen hämodynamischen und klinischen Bedeutsamkeit oder ist im häufigeren Fall Ergebnis eines pädiatischen Betreuungsdefizites unterschiedlichster Ursachen. Unter allen kongenitalen Herzmißbildungen des ersten Lebensjahres repräsentiert der VSD den häufigsten Herzfehler.

Hämodynamik. In der Frühphase besteht zwischen beiden Herzkammern ein systolischer *Druckgradient von etwa 100 Torr*. Auf Grund dieses Druckgefälles und eines im Vergleich zum Systemkreislauf zunächst niedrigen pulmonalen Widerstandes kommt es *initial zu einem Links-Rechts-Shunt* vorwiegend während der Systole.

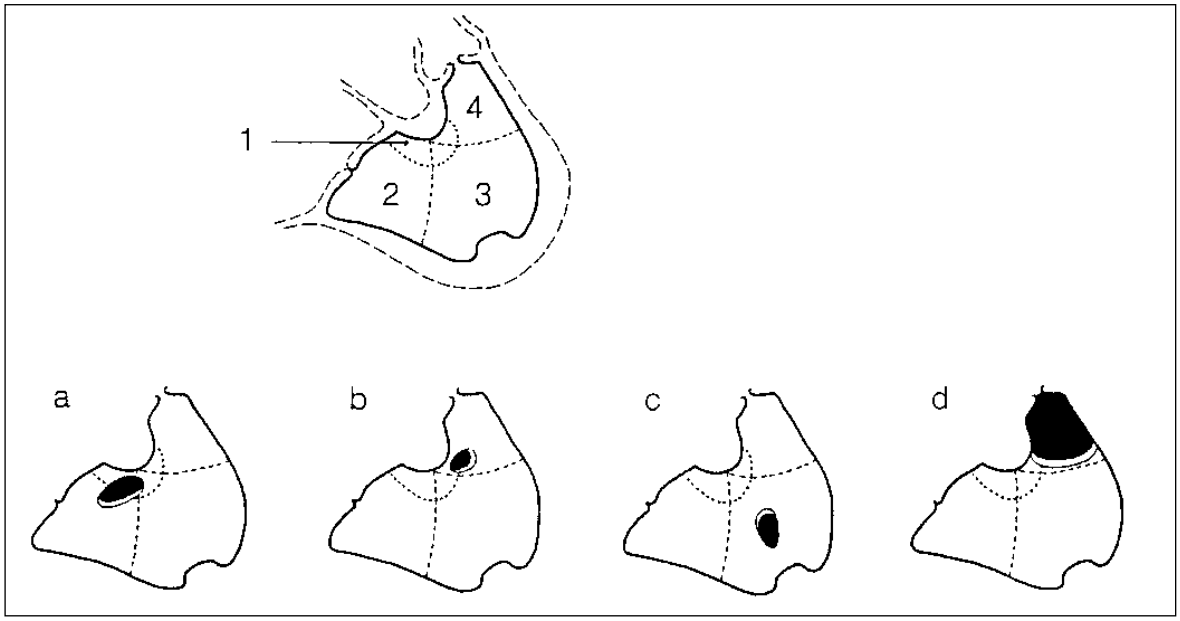


Abb. 5.89 Soto-Klassifikation der Ventrikelseptumdefekte (VSD); Blick auf das Septum von rechts.
1. Septum membranaceum
2. Inlet-Septum
3. muskuläres Septum
4. Outlet-Septum

a) perimembranöser VSD mit Beteiligung des Inlet-Septum,
b) perimembranöser VSD mit Beteiligung des Outlet-Septum,
c) singulärer muskulärer VSD,
d) VSD im Outlet-Septum (subpulmonaler VSD).

Das Shuntblut fließt quasi am rechten Ventrikel vorbei direkt in die pulmonale Strombahn, so daß die primäre Shuntfolge in einer diastolischen *Volumenbelastung des linken Ventrikels* besteht. Auf die pulmonale Hyperzirkulation erfolgt zunächst reversibel, später irreversibel, eine *pulmonale Vasokonstriktion*.

Im Ergebnis dieser Widerstandserhöhung kommt es zum pulmonalen und rechtsventrikulären Druckanstieg mit *konsekutiver rechtsventrikulärer Hypertrophie*. Im weiteren Verlauf wird ein Punkt erreicht, bei dem der rechtsventrikuläre Druck den linken Kammerdruck übersteigt. Die Folge ist eine *Shuntumkehr* in *Rechts-Links-Richtung*. In diesem Moment werden die Patienten zyanotisch (Eisenmenger-Reaktion).

Ist das zyanotische Stadium mit fixierter pulmonaler Hypertonie erreicht, sind die Patienten inoperabel; der VSD hat dann eine Ventilfunktion, so daß im Falle des Verschlusses ein sofortiges Rechtsherzversagen die für den Patienten tödliche Folge wäre.

Der zeitliche Verlauf der dargestellten Pathophysiologie des VSD wird einerseits durch die Defektgröße und andererseits durch die Entwicklung des Lungengefäßwiderstandes determiniert. Die Entwicklung einer globalen Herzinsuffizienz im Säuglingsalter ist bei großen Ventrikelseptumdefekten relativ häufig.

Die Symptomatik unterscheidet sich grundsätzlich zwischen den azyanotischen Adoleszenten und Erwachsenen mit kleinen ventrikulären Scheidewanddefekten und den im Spätstadium diagnostizierten Patienten mit VSD.

Patienten mit *primär kleinen Shuntvolumina sind meist asymptomatisch* und werden häufig erst bei Reihenuntersuchungen durch ein sehr lautes, rauhes, holosystolisches Geräusch mit p. m. im 3.–5. ICR links parasternal auffällig. Die zweite (pulmonale) Komponente des zweiten Herztons ist bei pulmonaler Hypertonie akzentuiert. Das EKG kann normal sein, im späten Verlauf können sich Zeichen der Links- und Rechtsherzhypertrophie finden. Bei kleinen Defekten kann auch die Röntgen-Thoraxaufnahme unauffällig sein.

Bei Patienten mit VSD *im Spätstadium einer fixierten pulmonalen Hypertonie (Eisenmenger-Reaktion*) ist die *Belastungsdyspnoe* das führende Symptom.

Nicht selten kommen Beschwerden dazu, die in der Folge von Komplikationen dieses Krankheitsstadiums auftreten. So kann die hypoxämisch bedingte *Polyglobulie* zu arteriellen und venösen Thrombosen führen, die sich dann als Angina pectoris, als zerebrovaskuläre Symptomatik oder auch als Hämoptysen klinisch manifestieren. Bei der körperlichen Untersuchung ist der *Zyanosekomplex mit Lippenzyanose, Trommelschlegelfingern* und *Uhrglasnägeln* ein auffälliger altersatypischer Befund. Meist weisen die Patienten einen im Vergleich zum Gesunden deutlichen Rückstand in der körperlichen Entwicklung auf.

Diagnostik. Im *EKG* finden sich ein Rechtstyp sowie Zeichen der Rechtsherzhypertrophie. Im Röntgenthoraxbild spiegelt sich die Rechtsherzbelastung wider. Es kommt zu Kalibersprüngen der Gefäßzeichnung zur Peripherie hin.

Echokardiographie
Durch die Farb-Dopplerechokardiographie gelingt es dem geübten Untersucher, einen Ventrikelseptumdefekt nicht-invasiv nachzuweisen. Ebenso können die bilateralen Ventrikelveränderungen im Verlauf gut echokardiographisch beurteilt werden.

Herzkatheterisierung/Angiokardiographie
Aus der klinischen Erstdiagnose eines Ventrikelseptumdefektes folgt in jedem Erkrankungsstadium die Notwendigkeit zur Durchführung einer invasiven Diagnostik. Wichtig im Hinblick auf eine korrigierende Operation ist die Objektivierung des jeweiligen Erkrankungsstadiums an Hand folgender Schlüsselparameter: Druckwerte im pulmonalen Stromgebiet, Shuntvolumen, Herzminutenvolumen und pulmonalarteriolärer Widerstand.

Bei ausgeschlossener Eisenmenger-Reaktion ist ein 40prozentiger Shuntanteil am pulmonalen Stromzeitvolumen als unbedingte Operationsindikation anzusehen.

Die *Angiokardiographie* dient der Lokalisation und Größenbestimmung des VSD sowie zum Ausschluß weiterer kardialer Mißbildungen (Abb. 5.90). Selten werden auf diese Weise multiple Ventrikelseptumdefekte nachgewiesen.

Therapie. Kleinere Ventrikelseptumdefekte im muskulären Septum haben eine große Tendenz zum Spontanverschluß, zum Teil auch erst im Erwachsenenalter. Der kardiochirurgische

VSD-Verschluß kann bereits im Säuglingsalter erfolgreich durchgeführt werden. Im Fall der Kontraindikation beim Eisenmenger-Komplex besteht das palliative Therapiekonzept in einer wiederholten isovolämischen Hämodilution bei Hämatokritwerten über 70 % und nach strenger Indikationsstellung in der Durchführung einer „scharfen" Septostomie. Wenige Patienten werden zu einer Herz-Lungentransplantation überwiesen.

Prognose. Patienten mit kleinen, nicht operativ zu versorgenden Ventrikelseptumdefekten haben eine gute Prognose. Die postoperativen Langzeitergebnisse nach VSD-Verschluß sind quoad vitam gut. Wegen gelegentlicher, charakteristischer postoperativer Probleme wie

- verletzungsbedingten Schädigungen des intraventrikulären Reizleitungssystems,
- Restdefekt,
- Patchaneurysma,
- Aorteninsuffizienz
- sowie wegen des erhöhten Endokarditisrisikos

bedürfen diese Patienten lebenslang einer ärztlichen Betreuung. In wenigen Fällen wird ein Zweiteingriff notwendig.

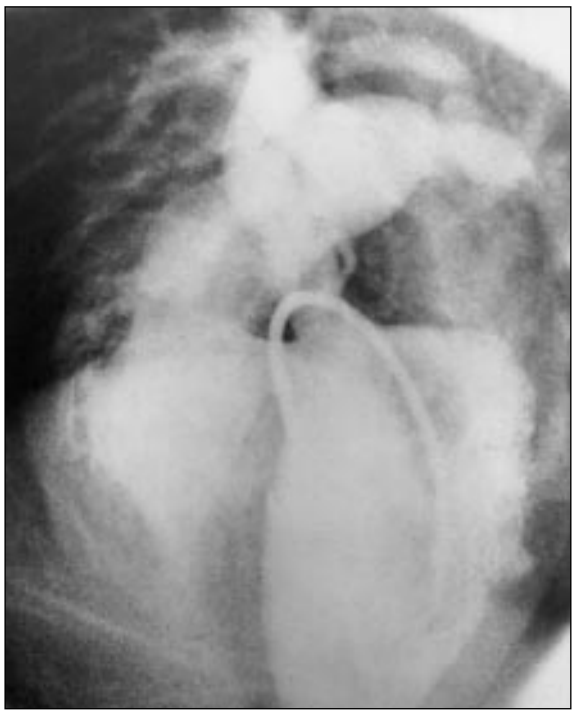


Abb. 5.90 Angiokardiographische Darstellung eines perimembranösen Ventrikelseptumdefektes mit Beteiligung des Inletseptus

Patienten mit fixierter pulmonaler Hypertonie können bei effektiver Palliation mitunter das 40. Lebensjahr in akzeptabler Lebensqualität erreichen.

5.10.4 Pulmonalstenose

Pathologische Anatomie. Das gemeinsame Merkmal des morphologisch facettenreichen Syndroms „Pulmonalstenose" besteht in einer *Obstruktion in der rechtsventrikulären Ausstrombahn.* Eine *Behinderung des pulmonalen Einstroms* kann dabei

- im Auslaßtrakt der rechten Kammer *(subvalvuläre Stenose)*,
- direkt an der Pulmonalklappe *(valvuläre Stenose)*,
- im Truncus pulmonalis *(supravalvuläre Stenose)*

oder in mehrfachen Kombinationsmöglichkeiten auftreten.

Den häufigsten Typ stellt die valvuläre Stenose dar. Im Hinblick auf differierende Therapiekonzepte müssen *drei Unterformen* streng unterschieden werden:

- Valvuläre Pulmonalstenose als Folge „verschmolzener" Kommissuren;
- Valvuläre Pulmonalstenose als Folge primär dysplastischer Segel;
- Valvuläre Pulmonalstenose als Folge eines hypoplastischen Klappenrings bei im Verhältnis zu kleiner Anlage der Segel.

Hämodynamisch bedeutsame valvuläre Pulmonalstenosen weisen häufig, bedingt durch die konzentrische Kammerhypertrophie, eine sekundäre subvalvuläre Stenose auf.

Epidemiologie. Valvuläre Pulmonalstenosen stellen mit einem Anteil von 15 % den dritthäufigsten angeborenen Herzfehler dar, der erstmals im Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Unter allen kongenitalen Herzmißbildungen des ersten Lebensjahres kommt dieser Herzfehler nur in einer Häufigkeit von 3 % vor.

Hämodynamik. Der Schweregrad der pulmonalen Obstruktion kann entweder durch die berechnete Klappenöffnungsfläche oder durch den (invasiv gemessenen) rechtsventrikulären systolischen Spitzendruck bestimmt werden. Die folgende Stenosegraduierung in 4 Schweregrade basiert auf dem rechtsventrikulären systolischen Spitzendruck in Ruhe:

Grad		rechtsventrikulärer systolischer Spitzendruck
I	unbedeutend	< 25 mm Hg
II	leicht	26–49 mm Hg
III	moderat	50–80 mm Hg
IV	schwer	> 80 mm Hg

Die Basisgröße ist jedoch abhängig vom jeweiligen pulmonalen Stromzeitvolumen. So kann bei Belastung leicht ein höherer (gegebenenfalls dann behandlungswürdiger) rechtsventrikulärer systolischer Spitzendruck erreicht werden.

Die Folge einer schweren pulmonalen Obstruktion ist eine konzentrische rechtsventrikuläre Hypertrophie.

Symptomatik. Die Patienten fühlen sich mehrheitlich subjektiv beschwerdefrei; öfter wird über eine leichte Ermüdbarkeit berichtet. Bei der Untersuchung des Herzens fallen die Patienten durch ein palpables, systolisches *Schwirren* auf. Ein *Voussure* ist bei schweren Stenosen nicht selten.

Der *Auskultationsbefund* besteht in einem lauten spindelförmigen Systolikum mit punctum maximum im 2. ICR links parasternal. Der 1. Herzton ist häufig deutlich gespalten.

Diagnostik.

Im *EKG* finden sich Zeichen der Rechtsherzhypertrophie.

Im *Röntgen-Thoraxbild* imponiert ein prominentes Pulmonalissegment als Folge der poststenotischen Dilatation des Truncus pulmonalis. Bei schweren Pulmonalstenosen ist die Lungengefäßzeichnung vermindert.

Das Vorhandensein einer valvulären Pulmonalstenose wird bereits intrauterin im Rahmen der verbindlichen 1. Screeninguntersuchung in der 16. bis 20. SSW (synonym: *„fetale Ultraschallfeindiagnostik“*) mit großer Treffsicherheit nachgewiesen. Bei einem positiven Befund wird dann die Geburt in einem spezialisierten Zentrum eingeleitet, so daß im Einzelfall bereits in der Perinatalperiode die Therapie mit korrigierender Zielsetzung durchgeführt werden kann.

Bei der Verdachtsdiagnose einer valvulären Pulmonalstenose ist die Echokardiographie das bildgebende Verfahren der ersten Wahl.

Das pathognomonische Zeichen besteht dabei in der systolischen „Domstellung“ der stenosierten Pulmonalklappen; dopplersonographisch ist eine nicht-invasive Abschätzung des Schweregrades möglich.

Jede klinisch oder echokardiographisch als mindestens moderat eingeschätzte Pulmonalstenose muß invasiv untersucht werden. Mit einer *Druckmessung im Rückzugsverfahren* lassen sich Gradienten in der Ausstrombahn lokalisieren und bewerten. Behandlungswürdig sind alle Pulmonalstenosen III. und IV. Grades. Über eine rechtsventrikuläre Angiokardiographie erfolgt die für die Therapieindikation zudem notwendige Differenzierung in die verschiedenen Stenoseformen.

Therapie.

Hämodynamisch bedeutsame Pulmonalstenosen mit der Form verschlossener Kommissuren werden mit korrigierender Zielstellung durch die perkutane transluminale Pulmonalvalvuloplastie erfolgreich behandelt (Abb. 5.91).

Nur bei den beiden anderen, wesentlich seltenen Formen der valvulären Pulmonalstenose erfolgt in Abhängigkeit vom klinischen und hämodynamischen Befund der chirurgische Klappenersatz.

Prognose. Die Langzeitprognose sowohl der Patienten mit hämodynamisch unbedeutender Pulmonalstenose und als auch bei Patienten nach effektiver interventionskardiologischer Therapie ist ausgezeichnet. Ein nach Kathetertherapie persistierender Restgradient ist meist durch die sekundäre subvalvuläre Pulmonalstenose bedingt und kann als negativer Prognosefaktor vernachlässigt werden. Das Endokarditisrisiko ist im Vergleich zu anderen Herzfehlern deutlich niedriger.

5.10.5 Ductus arteriosus persistens

Pathologische Anatomie.

Das Syndrom „Ductus arteriosus persistens“ (Dap) umfaßt das Fortbestehen einer in der fetalen Zirkulation essentiellen Verbindung zwischen Truncus pulmonalis und Aorta descendens über die Neugeborenenperiode hinaus; alle anderen Herzbinnenstrukturen sind regelrecht angelegt.

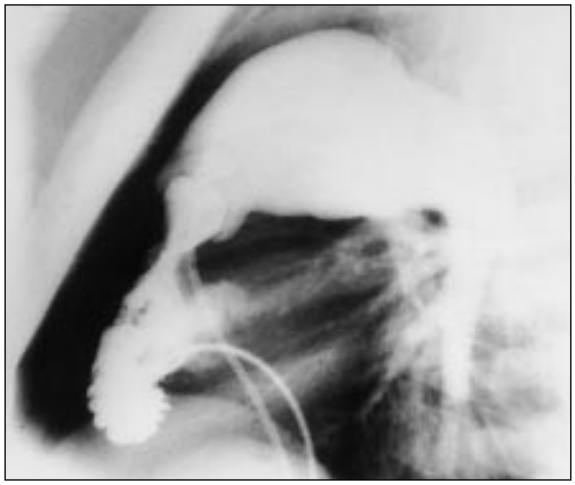


Abb. 5.91a

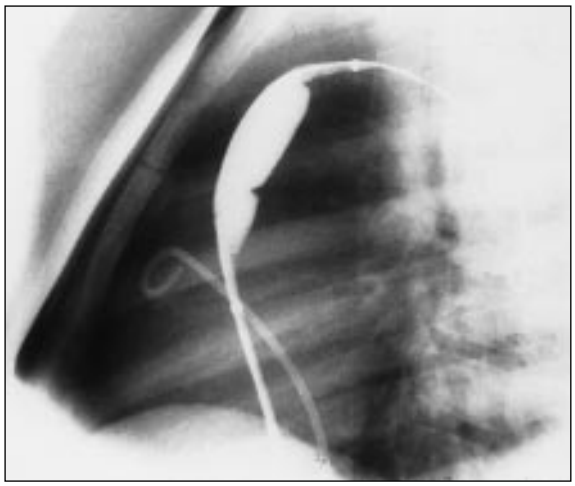


Abb. 5.91b

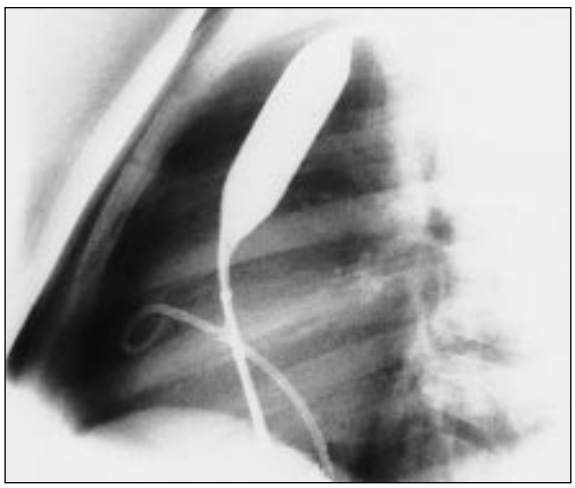


Abb. 5.91a–c Angiokardiographische und schematische Darstellung einer perkutanen transluminalen Pulmonalvalvuloplastie
a) Angiokardiographisches Bild einer valvulären Pulmonalstenose vor der Intervention
b) Ballonkatheterposition in der stenosierten Pulmonalklappe („Kerbe")
c) effektive Valvuloplastie („verstrichene Kerbe")

Mit dieser Definition erfolgt eine klare Abgrenzung gegenüber allen (in der Erwachsenenkardiologie wenig relevanten) sogenannten ductusabhängigen bzw. ductusassoziierten Herzfehlern. Bei den ductusabhängigen Herzmißbildungen handelt es sich um schwerwiegende zyanotische Herzfehler, bei denen die gesamte pulmonale oder Systemperfusion über den Ductus erfolgt (z. B. valvuläre Pulmonalatresie, präduktale Aorteninterruption/-atresie). Das Leben dieser Patienten hängt von der Shuntperfusion in dem zwischen 2–5 mm starken Ductus ab. Bei den duktusassoziierten Herzfehlern ist diese Shuntperfusion Teil einer weiteren anderen Fehlbildung (z. B. ASD und Dap, VSD und Dap).

Es besteht eine große Vielfalt in der Ductusform. Eine von Krichenko eingeführte Systematik hat ausschließlich Bedeutung für die Indikationsstellung und Planung interventionskardiologischer Therapiemaßnahmen.

Epidemiologie. Unter den im Erwachsenenalter erstmals diagnostizierten angeborenen Herzfehlern ist der Ductus arteriosus persistens mit einem Anteil von 5 % die vierthäufigste Herzmißbildung. In der Geschlechterverteilung sind Frauen dreimal häufiger repräsentiert als Männer. Unter allen kongenitalen Herzmißbildungen des ersten Lebensjahres beträgt der relative Anteil der Duktuspatienten ebenfalls 5 %.

Hämodynamik. Physiologisch kommt es bei erhöhter arterieller Sauerstoffsättigung zur Vasokonstriktion des Ductus. Wird diese duktusspezifische Reaktionsweise perinatal durch verschiedene Faktoren gestört, resultiert auf Grund des niedrigeren pulmonalen Widerstandes ein Links-Rechts-Shunt. In der Folge kommt es zu den bereits erläuterten pathogenetischen Abläufen. Die Entwicklung einer fixierten pulmonalen Hypertonie ist beim isolierten Ductus arteriosus persistens selbst bei langjährigem Krankheitsverlauf und großem Shuntvolumen eine sehr seltene Verlaufsform.

Symptomatik. Die Mehrzahl der erwachsenen Patienten ist lange Zeit beschwerdefrei. Bei großen Shuntvolumina berichten die Patienten über gehäufte respiratorische und pulmonale Infekte in der Kindheit. Seltene, völlig altersatypische Symptome bei isoliertem Ductus sind *Angina pectoris, Belastungsdyspnoe* oder *Hämoptysen.*

Bei der klinischen Untersuchung ist die Befundkonstellation eines ausgeprägten Pulsus celer et altus (bedingt durch Störung der Windkesselfunktion) mit dem *Auskultationsbefund* eines kontinuierlichen systolisch-diastolischen Geräusches mit punctum maximum im 2. ICR links auffällig.

Dieses beeindruckende Geräusch, das häufig von dorsal infraskapulär gehört werden kann, wird zu Recht auch als „Dampfmaschinengeräusch" bezeichnet. Für die klinische Verlaufsbeurteilung ist der diastolische Anteil des Auskultationsbefundes von großer Bedeutung. In dem Maße, wie sich der pulmonale Druck dem diastolischen Druck anpaßt, verschwindet das diastolische Geräusch mehr und mehr.

Diagnostik. Das EKG ist unauffällig, oder es finden sich Zeichen der Linksherzbelastung. *Radiologisch* zeigt sich in Abhängigkeit vom Shuntvolumen ein normal großes oder linksverbreitertes Herz. Bei Durchleuchtung fällt im Gegensatz zu atrialen und ventrikulären Scheidewanddefekten auf, daß nicht nur das prominente Pulmonalissegment, sondern auch der ausgeprägte Aortenknopf pulsiert. Die Lungengefäßzeichnung ist vermehrt, und der linke Vorhof ist im Seitenbild vergrößert.

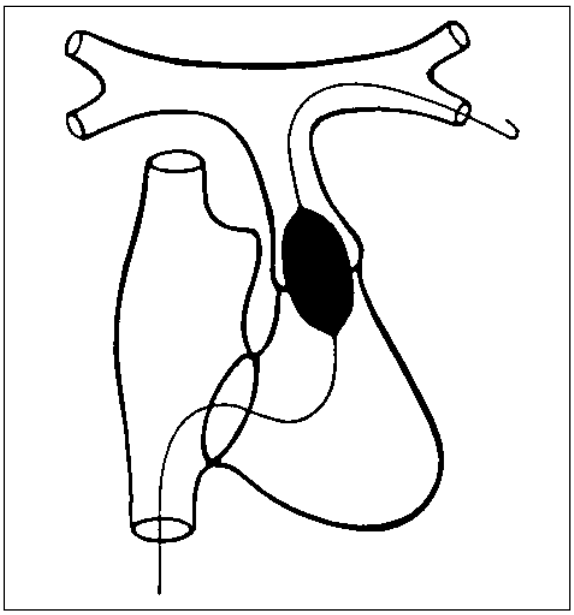


Abb. 5.91d Angiokardiographische und schematische Darstellung einer perkutanen transluminalen Pulmonalvalvuloplastie
d) schematische Darstellung der Pulmonalvalvuloplastie

Mit der *Dopplerechokardiographie*, insbesondere mit der transösophagealen Darstellungsart, kann ein Ductus arteriosus persistens nachgewiesen werden. Es gelingt zudem, den Grad der pulmonalen Hypertonie abzuschätzen.

Bei jeder klinischen Verdachtsdiagnose eines Ductus arteriosus persistens dient die echokardiographische Untersuchung dem nichtinvasiven Ausschluß anderer (duktusassoziierter) kardialer Fehlbildungen.

Mit der klinischen Verdachtsdiagnose ist die Indikation zur *Herzkatheterisierung* gegeben, um die hämodynamische Situation mit Hilfe von Druckmessungen, Farbstoffdilution und Oxymetrie zu objektivieren. Die angiokardiographische Herzfehlerdarstellung erfolgt heute zur Unterscheidung der verschiedenen Formvarianten des Ductus im Hinblick auf eine interventionskardiologische Therapiemöglichkeit. Auf Grund eines relativ hohen Endokarditisrisikos von Patienten mit offenem Ductus besteht praktisch in jedem Fall eine Indikation zum Duktusverschluß.

Therapie. Der jeweils erste erfolgreiche kardiochirurgische und interventionsradiologische Verschluß eines Ductus arteriosus persistens markierten sowohl den Anfang der Kardiochirurgie angeborener Herzfehler (Gross, Boston 1939) als auch den Beginn der Interventionskardiologie (Porstmann/Wierny, Berlin 1967).

Die Entscheidung für eine der beiden Therapiemöglichkeiten erfolgt auf der Grundlage der individuellen Befundlage.

Prognose. Die postoperativen und postinterventionellen Langzeitergebnisse sind sehr gut und verbessern die Prognose quoad vitam sowohl über die hämodynamische Normalisierung als auch durch die Verminderung des Endokarditisrisikos. Ohne Operation werden Patienten selten älter als 40 Jahre. Bei allen Patieten mit bekanntem offenen Ductus ist eine Endokarditisprophylaxe vor Zahnextraktionen und chirurgischen Eingriffen obligat (Kapitel 5.10.1).

5.10.6 Morbus Fallot

Die klassische Syndromdefinition aus dem Jahre 1888 besteht aus der Tetralogie von

- *infundibulärer und/oder valvulärer Pulmonalstenose,*
- *partieller Transposition der Aorta („reitende Aorta"),*

- *subaortalem VSD und einer konsekutiven*
- *Hypertrophie des rechten Ventrikels.*

In der modernen Kinderkardiologie werden eine Reihe von morphologischen Modifikationen des ursprünglichen Syndrommusters bis hin zum Syndrom des Double-outlet right ventricle zur sogenanten *Fallotgruppe* zusammengefaßt. Sie repräsentiert im Neugeborenenalter 70 % aller zyanotischen kongenitalen Vitien. Die Diagnosesicherung und die Operation mit palliativer und/oder korrigierender Zielstellung erfolgen mehrheitlich im Säuglings- und Kleinkindalter. Die Erstdiagnose eines Morbus Fallot im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter ist extrem selten und betrifft dann meist die abortive Form des sogenannten „Pink-Fallot". Bei dieser Syndromvariante besteht keine Pulmonalstenose. Die charakteristischen Leitsymptome kinderkardiologischer Fallot-Patienten (Hockerstellung, vollständiger Zyanosekomplex, lautes Systolikum mit p. m. im 2.–3. ICR, „Holzschuhform" des Herzen im Röntgen-Thoraxbild) können mitunter nur teilweise diagnostiziert werden. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen beim Pink-Fallot ist mit dem Regime beim Ventrikelseptumdefekt vergleichbar (Kapitel 5.10.3).

Bei den Patienten, die im Kindesalter mit korrigierender Zielstellung operiert worden waren, gehören die Ausbildung eines Nahtaneurysma des rekonstruierten Auslaßtraktes, die Ausbildung einer pulmonalen Restenose und/oder einer Pulmonalisinsuffizienz sowie ventrikuläre Rhythmusstörungen zu möglichen Komplikationen im postoperativen Langzeitverlauf. Gelegentlich wird dann eine zweite Operation zwingend. Die Mehrzahl operierter Kinder hat mit den heutigen Therapiemöglichkeiten berechtigte Aussichten, in guter Lebensqualität das 50. Lebensjahr zu erreichen.

5.10.7 Aortenisthmusstenose (vom Erwachsenentyp)

Definitionsgemäß besteht das Syndrom einer Aortenisthmusstenose aus einer umschriebenen, hämodynamisch wirksamen Enge der Aorta descendens distal der Arteria subclavia sinistra, die zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels und zu einer Hypertonie im (prästenotischen) koronaren und brachiocephalen Kreislaufabschnitt führt.

Mehr aus medizinhistorischen, denn aus prognostischen Gründen wurde eine Unterscheidung in einen sogenannten *Neugeborenentyp* der Aortenisthmusstenose und in einen *Erwachsenentyp* vorgenommen (Abb. 5.92).

Beim Neugeborenentyp ist die Aortenenge präduktal lokalisiert; die distale Aortenperfusion erfolgt über den noch nicht okkludierten Ductus arteriosus. Klinisch ist diese Form an der peripheren Zyanose erkennbar. Die Aortenisthmusstenose des Neugeborenen stellt ein duktusabhängiges Vitium dar.

Im Unterschied dazu ist der *Ductus arteriosus bei der Erwachsenenform* (die aber auch im Säuglingsalter durchaus auftreten kann) *verschlossen;* die Aortenenge kann prä-, juxta- oder postduktal lokalisiert sein. Die Perfusion des poststenotischen Aortenabschitts erfolgt antegrad bidirektional über das Restlumen sowie über Kollateralen via Aa. mammariae-Aa. intercostales.

Der *Schweregrad* wird zum einen durch das Ausmaß der morphologischen Lumenreduktion und zum anderen durch das Ausmaß des Kollateralsystems (funktioneller Aspekt) definiert. Der gemessene Druckgradient ist somit nur ein summarischer Parameter, der für die Schweregradbeurteilung in seinen beiden Grundgrößen analysiert werden muß. In der Regel sind die Aortenisthmusstenosen vom Neugeborenentyp schwerwiegender im Vergleich zum Erwachsenentyp.

Symptomatik. Die Erstdiagnose einer Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter ist extrem selten. Die Patienten werden im allgemeinen gut den durchschnittlichen Alltagsbelastungen gerecht. Berichte jugendlicher Patienten über gehäufte (hypertoniebedingte) Kopfschmerzen, Epistaxis, Angina abdominalis so-

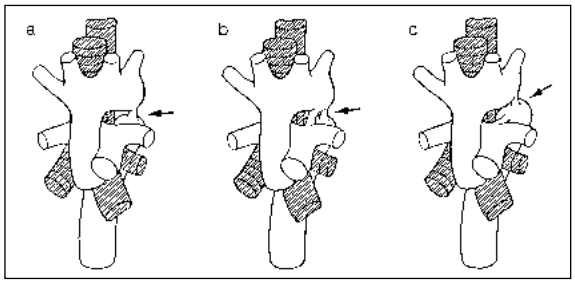


Abb. 5.92 Formen der Aortenisthmusstenose, gegliedert nach der Lokalisation der aortalen Obstruktion in Bezug auf den Ductus arteriosus:
a) Aortenisthmusstenose bei verschlossenen Ductus („Erwachsenentyp")
b) postduktale Aortenisthmusstenose („Erwachsenentyp", jedoch häufig nur im Neugeborenenalter)
c) präduktale Aortenisthmusstenose („Neugeborenentyp")

wie bilaterale Claudicatio intermittens sind wegweisende Anamnesebefunde.

Die Diagnose einer Aortenisthmusstenose wird durch die folgenden Kardinalbefunde begründet:

- Bilateral abgeschwächte oder nicht palpable Femoralispulse,
- Palpable Pulsationen in den Interkostalräumen,
- Bilateral gleiche Blutdruckdifferenz zwischen den Messungen an den Oberarmen und an den Oberschenkeln,
- Meso-, telosystolisches Geräusch mit p. m. im 2. ICR und dorsal.

Im *Elektrokardiogramm* finden sich Zeichen der Linksherzbelastung; im *Röntgenthoraxbild* sind (durch Kollateralen bedingte) Rippenusuren charakteristisch.

Die abschließende Schweregradbeurteilung erfolgt durch die Aortographie. Die dabei obligate invasive Druckgradientenbestimmung dient dazu als Ausgangspunkt, die Effektivität der chirurgischen oder interventionellen Therapie im Verlauf beurteilen zu können.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Aortenisthmusstenose ist die *Magnetresonanztomographie* das bildgebende Verfahren der ersten Wahl (Abb. 5.93).

Die Behandlung der Aortenisthmusstenose erfolgt mehrheitlich kardiochirurgisch. Der Stellenwert der Ballondilatation als therapeutische Erstmaßnahme bzw. zur Behandlung postoperativer Rekoarktationen ist gegenwärtig noch nicht abschließend geklärt. Erfolgt die korrigierende Operation erst im Erwachsenenalter, kommt es meist nicht zur postoperativen Normotension, so daß eine entsprechende antihypertensive Therapie lebenslang notwendig werden kann. Die Lebenserwartung von Patienten mit nichtoperierter Isthmusstenose liegt unter 30 Jahren.

5.10.8 Sonstige angeborene Herzfehler

Seltene Erstdiagnosen angeborener Herzfehler im Erwachsenenalter stellen der Morbus Ebstein, der Morbus Uhl und kongenitale Koronarfehlbildungen mit Shuntkomponente dar.

Beim Morbus Ebstein besteht die Herzmißbildung in einer charakteristischen Dysplasie der Trikuspidalklappe mit schwerer Insuffizienzfolge.

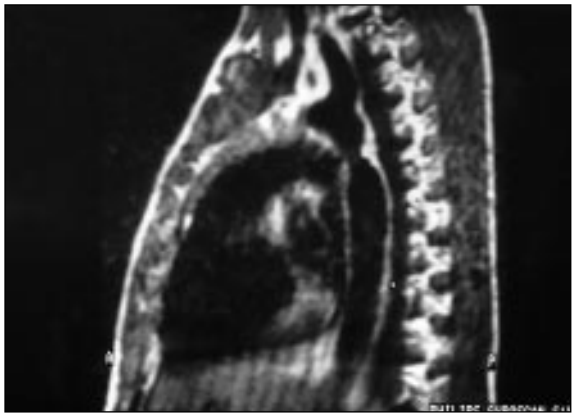


Abb. 5.93 MRT-Darstellung einer zirkulären Aortenisthmusstenose bei verschlossenem Ductus („Erwachsenentyp“)

Der *Morbus Uhl* ist morphologisch charakterisiert durch eine isolierte rechtsventrikuläre Texturstörung, bei der durch fehlendes oder lipomatös degeneriertes Myokard nur Endokard und Epikard eine extrem dünne Ventrikelwand bilden (Synonym: „Pergamentventrikel“). Die extrem seltene Erkrankung stellt die häufigste Ursache für rechtsventrikulär bedingte ventrikuläre Tachykardien im Erwachsenenalter dar. Einige der Patienten können das Erwachsenenalter ohne Ausbildung einer Rechtsinsuffizienz erreichen.

Bei den *Koronarfehlbildungen* mit Shuntkomponente werden die Formen mit anomalem Koronarursprung aus dem Truncus pulmonalis (synonym: Bland-White-Garland-Syndrom) unterschieden von den kongenitalen koronaroventrikulären Fisteln.

Die genannten Herzfehler bedürfen nahezu immer einer streng individuellen Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie. Es können somit keine allgemeinen Empfehlungen gegeben werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer der genannten seltenen Anomalien sollte der Patient deshalb immer an ein entsprechend spezialisiertes Zentrum überwiesen werden.

5.11. Koronare Herzkrankheit

K. Stangl, G. Baumann

5.11.1 Vorbemerkungen

Die koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet eine akute oder chronische Störung der Herzfunktion, die aus einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoff-

bedarf des gesamten Myokards oder bestimmter Myokardbezirke resultiert.

In etwa 90 % liegt der Sauerstoffmangelversorgung eine stenosierende und/oder okkludierende Arteriosklerose der extramuralen Herzkranzgefäße zugrunde, in etwa 10 % besteht eine hämodynamisch wirksame Einengung des intramuralen Strombettes.

Je nach Ausprägungsgrad der Stenosen und entsprechender Einschränkung der Koronarreserve kommt es zu den klinischen Bildern der Angina pectoris und des Myokardinfarkts mit seinen möglichen Komplikationen wie Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod.

Epidemiologie. Die KHK ist in den westlichen Industrieländern außerordentlich häufig. Die Erkrankungshäufigkeit wird für Männer mittleren Alters von der WHO mit 20 %, die Neuerkrankungsrate mit 1 % pro Jahr angegeben. In der Bundesrepublik Deutschland ist jährlich mit etwa 300 000 Myokardinfarkten und etwa 100 000 Fällen von plötzlichem Herztod als Folgekomplikation der KHK zu rechnen.

Das Koronargefäßsystem besteht aus der linken Herzkranzarterie mit ihren Hauptästen Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX) sowie der rechten Herzkranzarterie (RCA) (Abb. 5.94). Der RIVA gibt ein bis drei Septaläste und ein bis drei Diagonaläste, der RCX gibt einen Marginalast und ein bis drei Posterolateraläste ab. Von der RCA gehen ein rechtsventrikulärer, ein Marginalast, der Ramus interventricularis posterior sowie ein bis zwei Posterolateraläste ab.

Je nach Gefäßversorgung der linksventrikulären Hinterwand unterscheidet man verschiedene *Versorgungstypen:* In etwa 80 % findet sich ein ausgeglichener Versorgungstyp, bei dem die Hinterwand des linken Ventrikels gemeinsam vom Ramus circumflexus sowie von der rechten Herzkranzarterie versorgt wird. In jeweils 10 % der Fälle finden sich ein Links- oder Rechtsversorgungstyp, bei dem die Versorgung der Hinterwand ganz überwiegend vom Ramus circumflexus bzw. von der rechten Herzkranzarterie gewährleistet wird.

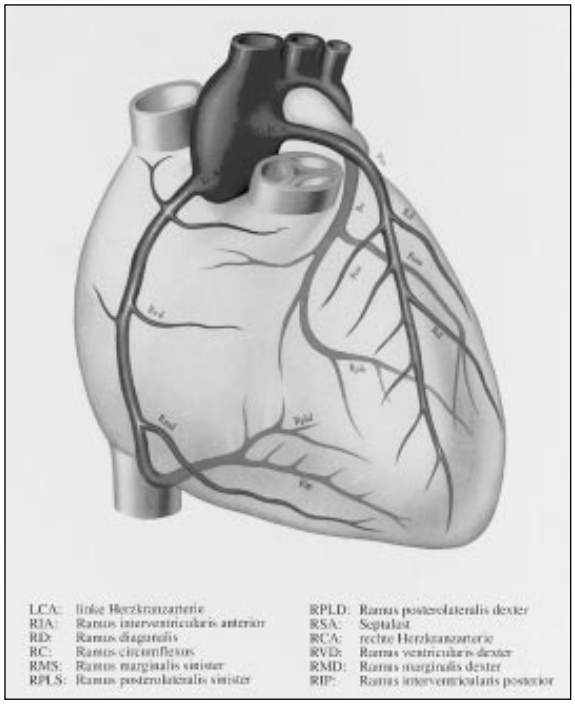


Abb. 5.94 Schematische Darstellung des Koronargefäßsystems bei ausgeglichenem Versorgungstyp

Kollateralen sind bereits unter physiologischen Bedingungen angelegte Verbindungen zwischen Ästen der Koronararterien. Unter (schwerer) Ischämie kommt es zur Eröffnung und Erweiterung dieser Kollateralen.

Bei nicht zu rascher Progression der Stenosierung kann somit ein Kollateralkreislauf ausgebildet werden, der eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Myokards im poststenotischen Stromgebiet zumindest in Ruhe ermöglicht.

Unter physiologischen Bedingungen beträgt die *Koronarperfusion* in Ruhe 60–70 ml/min × 100 g Myokardgewebe. Diese Ruhedurchblutung kann um den Faktor 5 gesteigert werden (Koronarreserve). Ist unter Belastungsbedingungen eine vermehrte Sauerstoffversorgung notwendig, so muß diese überwiegend durch eine Steigerung der Koronarperfusion erreicht werden, da bei einer koronarvenösen Sauerstoffdifferenz von bereits 12 Vol.-% die Möglichkeit einer weiteren die Sauerstoffextraktion aus dem Koronararterienblut ausgeschöpft ist. In Abhängigkeit vom Stenosierungsgrad bzw. der Einschränkung der Koronarreserve kommt es unter Ruhe oder Belastungsbedingungen früher oder später zur Koronarinsuffizienz. Dies ist der kri-

tische Punkt, bei dem der Sauerstoffverbrauch das Angebot überschreitet. Metabolisch ist diese Situation dadurch gekennzeichnet, daß der unter aeroben Bedingungen lactatmetabolisierende Herzmuskel jetzt selbst vermehrt Lactat produziert und dadurch die koronarvenöse Lactatkonzentration die arterielle Konzentration überschreitet („Lactatumkehr").

In der Pathogenese der Arteriosklerose des Koronarsystems nimmt das vaskuläre Endothel eine zentrale Position ein. Neben seinen vielfältigen Funktionen interessiert in diesem Zusammenhang vor allem die antikoagulatorische und fibrinolytische Fähigkeit des Endothels: Das membranbeständige Thrombomodulin und der Heparin-AT-III-Komplex inaktivieren plasmatische Gerinnungsfaktoren sowie das Thrombin. Der Plasminogenaktivator stimuliert andererseits das fibrinolytisch wirkende Plasmin. Bei Thrombozytenaggregation am Endothel kommt es zur Freisetzung von aggregationshemmendem Adenosin sowie zur Bildung von Prostacyclin PGI_2, das die aggregationsfördernde Wirkung des in Thrombozyten gebildeten Thromboxan TXA_2 antagonisiert.

Kommt es durch mechanische Schädigungen des Endothels – wie durch Scherkräfte – oder durch metabolische Einwirkungen zur Endotheldysfunktion, so kann diese fibrinolytische und antikoagulatorische Fähigkeit des Endothels nicht nur verloren gehen, vielmehr kann – jetzt umgekehrt – die Plättchenaggregation begünstigt und die plasmatische Gerinnung gesteigert werden.

Die Plättchenaggregation wird durch einen Endotheldefekt mit Freiliegen von subendothelialer Matrix gefördert. Bei der Aktivierung der plasmatischen Gerinnung spielen Interleukin I sowie Tumornekrosefaktor aus gefäßwandständigen Makrophagen eine wesentliche Rolle.

Das *morphologische Korrelat der Arteriosklerose ist das Atherom*. Bei seiner Entstehung treten immunologische Vorgänge immer mehr in den Vordergrund. Die Endotheldysfunktion mit gesteigerter Permeabilität führt zu einer vermehrten Einlagerung von LDL-Lipoproteinen in der Intima der Gefäßwand (Abb. 5.95). Diese Lipoproteine scheinen chemotaktisch und aktivierend auf Makrophagen zu wirken. Diese phagozytieren die Lipoproteine und lagern sie in ihre Zellkörper ein. Die Makrophagen werden in einem fortgeschrittenen Stadium der Lipidspeicherung als Schaumzellen bezeichnet; diese finden sich im Atherom. Ferner kommt es zu einer verstärkten Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Gefäßwandmedia. Sie besitzen die Fähigkeit, kollagene Fasern zu bilden. Des weiteren finden sich T-Lymphozyten im Atherom. Sie können durch Bildung von Lymphokinen chemotaktisch auf Makrophagen wirken und deren Immigration weiter fördern.

Das *Atherom* ist also gekennzeichnet durch Schaumzellen, Bindegewebsfasern, glatte Muskelzellen und nekrotische Areale; umgeben wird es von einer bindegewebigen Deckplatte.

Dem akuten Verschluß einer Koronararterie liegt in etwa 90% der Fälle die Ruptur dieser Deckplatte mit konsekutiver Freisetzung prokoagulatorischer Substanzen und der Apposition eines frischen Thrombus zugrunde. Nur in wenigen Fällen kommt es zum Koronarverschluß durch allmähliche Verlegung des Lumens ohne Ruptur des Plaque.

Prädilektionsstellen der Arteriosklerose der Herzkranzgefäße sind deren proximale Anteile, besonders in Bifurkationen und Abgängen von Seitenästen. Am häufigsten ist der Ramus interventricularis anterior (Abb. 5.96) sowie die rechte Herzkranzarterie (Abb. 5.97), seltener der Ramus circumflexus, betroffen.

Ätiologie. *Folgende atherogene Faktoren erhöhen das kardiovaskuläre Risiko:*

- Hypertonie
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- Adipositas

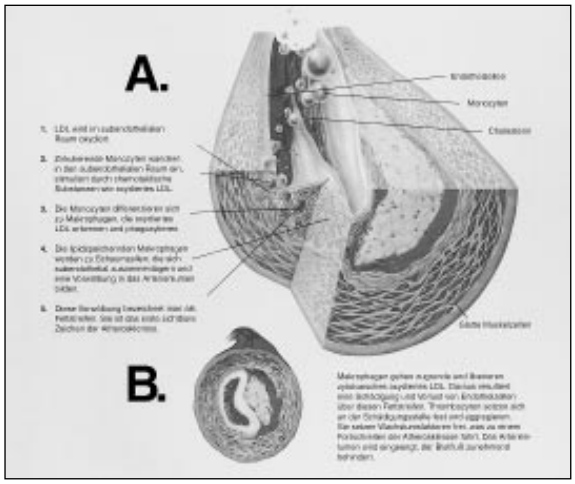


Abb. 5.95 Schematische Darstellung der Atherogenese

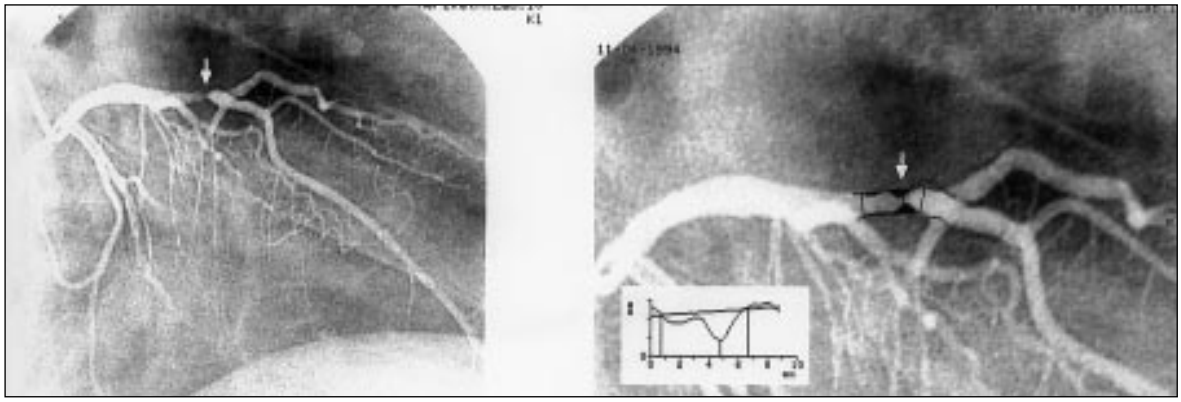


Abb. 5.96 Hochgradige proximale Stenose des Ramus interventricularis anterior

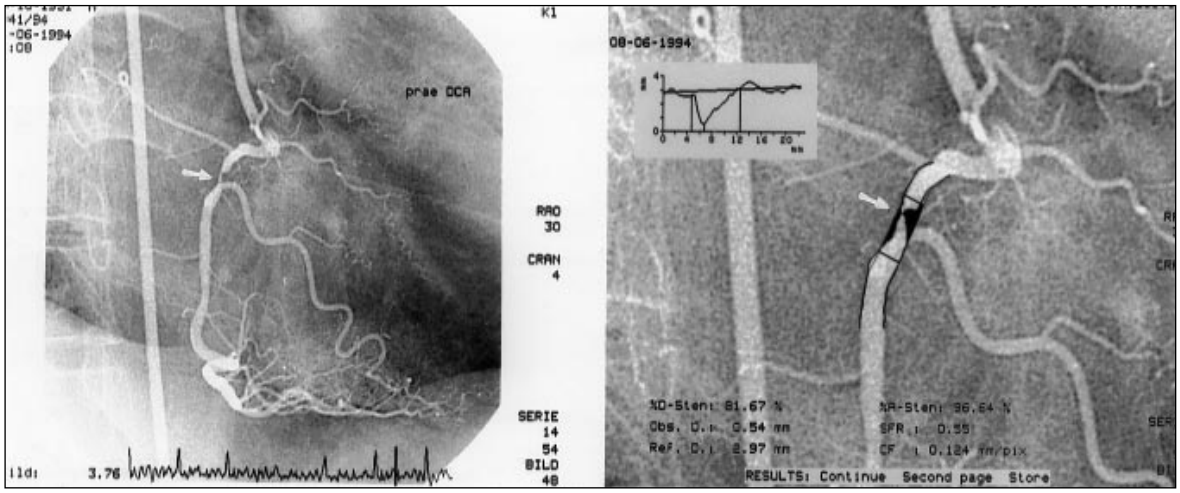


Abb. 5.97 Hochgradige Stenose der rechten Herzkranzarterie

– Hypercholesterinämie
– Lipoprotein (a)
– Fibrinogen
– Hyperurikämie
– Apoprotein E

Die *arterielle Hypertonie* stellt einen wesentlichen atherogenen Risikofaktor dar, insbesondere dann, wenn sie schon zu einer linksventrikulären Hypertrophie geführt hat. Bei Hypertonie und Hypertrophie ist nach der Framingham-Studie das Risiko, am Koronartod zu sterben, um den Faktor vier bis acht erhöht.

Inhalatives Rauchen hat ein 2- bis 3fach höheres kardiovaskulären Risiko. Dabei besteht eine enge Beziehung zur Zigarettenmenge. Ein erhöhtes Risiko wird aber auch für passives Rauchen berichtet. Bei Nikotinkarenz scheint nach 5 Jahren das kardiovaskuläre Risiko wieder normalisiert zu sein.

Bei den *Hyperlipoproteinämien* (Tab. 5.10) weisen der Typ II A, der Typ II B sowie der Typ III ein massiv erhöhtes Arterioskleroserisiko auf. KHK-Manifestationen können dabei bereits im 1. oder 2. Dezenium (z. B. bei homozygotem Typ II A) vorkommen.

Ein erhöhtes Arterioskleroserisiko besteht beim häufig vorkommenden Typ IV.

Bei Typ I und Typ V scheint das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht.

Die *polygene Hypercholesterinämie* ist aufgrund ihres endemischen Vorkommens die relevanteste Fettstoffwechselstörung.

Für Männer mittleren Alters ist bei polygener Hypercholesterinämie das Arterioskleroserisiko bei Gesamtcholesterinwerten zwischen 220 mg % und 250 mg % um den Faktor 1,5 erhöht, über 260 mg % steigt es um den Faktor 2–3. Während LDL-Cholesterin atherogene Potenz besitzt, wirkt HDL-Cholesterin gefäßprotektiv.

Bei erhöhten Gesamtcholesterinwerten ist daher der Atheroseindex (Quotient aus LDL-Chole-

sterin/HDL-Cholesterin) zu berücksichtigen, bei Werten ≤4 besteht kein erhöhtes atherogenes Risiko.

Neuerdings wird ebenfalls dem *Lipoprotein (a)* sowie hohen *Fibrinogenkonzentrationen* atherogene Wirkung zugesprochen.

Diabetes mellitus und *Adipositas* besitzen wohl keine unmittelbare atherogene Wirkung, jedoch werden die mit diesen Erkrankungen häufig assoziierten Störungen wie Hyperlipoproteinämie Typ IV entsprechend atherogen wirksam. Ferner wird im Rahmen der Pathogenese des *„metabolischen Syndroms"* die *Hyperinsulinämie als zentraler Faktor der Gefäßwandveränderungen* diskutiert.

Unter metabolischem Syndrom versteht man das gemeinsame Auftreten von Hyperinsulinismus, peripherer Insulinresistenz, gestörter Glucosetoleranz, erhöhtem LDL-, erniedrigtem HDL-Cholesterin, arterieller Hypertonie sowie erhöhter Inzidenz der koronaren Herzerkrankung.

5.11.2 Symptomatik

Der durch die Ischämie des Myokards bedingte Herzschmerz wird als Angina pectoris bezeichnet. Angina pectoris ist das klinisch führende Symptom der KHK.

5.11.2.1 Typische Angina pectoris

Die *Schmerzempfindung* wird am oder hinter dem Sternum (retrosternaler Schmerz) lokalisiert. Der Schmerz verbleibt im Brustkorb oder strahlt in die linke Schulter, den linken Arm bis in die Finger, seltener in die rechte Schulter und in den rechten Arm aus. Ebenso kann er bis in den Hals und in die Kieferwinkel ziehen. Der Schmerzcharakter wird als brennend, zusammenschnürend, bedrückend und bohrend geschildert. Die Patienten empfinden ein Gefühl der Beengung; häufig zeigen sich Angstzustände bis hin zur Todesangst.

Charakteristische Auslöser für Angina pectoris sind Belastungen, Blutdruckanstieg, Tachykardie sowie Kälteexposition.

Typisch ist postprandiales oder morgendliches Auftreten sowie das „walk through-Phänomen". Damit ist eine mit Belastungsbeginn einsetzende Angina pectoris gemeint, die mit Beginn der durch lokale Faktoren bedingten Gefäßdilatation in der Arbeitsmuskulatur und entsprechender Absenkung des mittleren arteriellen Druckes trotz Fortdauer der Belastung nach kurzer Zeit wieder verschwindet.

Angina pectoris-typisch ist ferner die in Sekunden bis Minuten eintretende Schmerzlinderung durch Nitropräparate. Der Angina pectoris-

Tabelle 5.10 Hyperlipoproteinämien

Typ	Ätiopathogenese	Serum	Klinik	Atherogenes Risiko/ Manifestationsalter
I. Exogene Hypertriglyceridämie	Lipoproteinlipasedefizienz (1 : 1 Mio) Apoprotein CII-defizienz	Sahniges Serum TG ↑ ↑ ↑, Chol ↑ Chylomikronen ↑ ↑	eruptive Xanthome Abdominalkrisen Pankreatitis	∅
II a Hypercholesterinämie	LDL-Rezeptordefizienz homozyot (1 : 1 Mio)	Chol ↑ ↑ ↑	Xanthome	↑ ↑ ↑, Kindesalter
	LDL-Rezeptordefizienz heterozyot (1 : 500)	Chol ↑ ↑	Xanthelasmen	↑ ↑, Jugend, Erwachsenenalter
	polygen	Chol ↑	Atherome	↑, Erwachsenenalter
II b kombinierte Hyperlipidämie	familiär	Chol ↑ ↑ TG ↑ ↑	wie II a	↑ ↑, Jugend Erwachsenenalter
III Remnant Hyperlipidämie	Apo-E_2-Homozygotie	Chol ↑ ↑ ↑, TG ↑ ↑ β-VLDL („Remnants") ↑ Apo-E_2 ↑	Xanthom	↑ ↑, Jugend Erwachsenenalter
IV Endogene Hypertriglyceridämie	hereditär (1 : 500) VLDL ↑	VLDL TG ↑ ↑	Xanthome Pankreatitis Abdominalkolien	↑, Erwachsenenalter
V Gemischte Hypertriglyceridämie	hereditär	VLDL TG ↑ ↑ Chylomikronen ↑ ↑	Xanthome Pankreatitis Abdominalkoliken	∅

Anfall ist auf eine kurze Zeitdauer im Minutenbereich beschränkt. Bei prolongierten Schmerzattacken muß von instabilen Zuständen oder einem Präinfarktsyndrom, bei Schmerzdauern über 30 Minuten von einem transmuralen Infarkt ausgegangen werden.

Es kann zwischen *stabiler* und *instabiler Angina* pectoris unterschieden werden:

Instabil ist jede neu auftretende Angina innerhalb der ersten 6 Wochen sowie die Charakteränderung einer bestehenden, bislang stabilen Angina pectoris im Sinne der Zunahme der Anfallshäufigkeit, -intensität und -dauer.

Die Übergänge von der instabilen Angina pectoris zum Präinfarktsyndrom und zum manifesten Myokardinfarkt sind fließend.

5.11.2.2 Atypische Angina pectoris

Darunter ist die Prinzmetal-Angina *(vasospastische Angina)* aufzuführen. Bei ihr treten die Angina pectoris-Anfälle charakteristischerweise in Ruhe auf; im symptomlosen Intervall zeigen die Patienten jedoch eine gute körperliche Leistungsfähigkeit. Im Anfall kommt es für Sekunden bis Minuten zu einem EKG-Bild wie im akuten Infarkt mit monophasischen Deformierungen, jedoch werden ST-Streckensenkungen nicht gesehen. Die Serumenzyme sind nach dem Anfall nicht erhöht. Bei 10 bis 30 % der Patienten findet sich ein unauffälliges Koronarsystem. Die Prinzmetal-Angina zeigt gute Ansprechbarkeit auf Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Nifedipin) sowie auf Nitrate.

5.11.2.3 Stumme Myokardischämie

Bei 25 % der Patienten mit koronarangiographisch gesicherter KHK lassen sich Ischämiezeichen objektivieren, *ohne* daß eine *Schmerzperzeption* erfolgt. Bisweilen ist der Myokardinfarkt dann die Erstmanifestation der vorliegenden KHK. Von den vielfältigen Möglichkeiten einer fehlenden Schmerzperzeption sei nur die viszerale Neuropathie bei Diabetes mellitus erwähnt.

Die klinische Problematik der stummen Myokardischämie liegt darin, daß Patienten mit transienten Ischämieepisoden im asymptomatischen Zustand eine erhöhte kardiale Mortalität aufweisen, die Identifizierung dieser Risikogruppe aufgrund des fehlenden „Warnsignals Schmerz“ jedoch erschwert ist.

Diagnostische Standardmethoden zum Nachweis der stummen Myokardischämie sind das Belastungs-EKG und das Langzeit-EKG, das mit der Möglichkeit der ST-Segmentanalyse zur Dokumentation spontaner passagerer Ischämieepisoden gut geeignet ist.

5.11.2.4 Angina pectoris bei normalem Koronarangiogramm

In etwa 10 bis 20 % finden sich bei Patienten mit typischer Angina pectoris und/oder elektrokardiographischem Ischämienachweis normale epikardiale Koronararterien. Mögliche Ursachen sind ausgeprägte Hypertrophie bei arterieller Hypertonie, Aortenvitien und hypertrophe Kardiomyopathie. Eine weitere Ursache kann der isolierte Befall der kleinen intramuralen Gefäße („small vessel disease“) bei Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder bei vaskulärer Mitbeteiligung systemischer entzündlicher Prozesse sein.

Syndrom X. Darunter fällt eine Gruppe von Patienten ohne evidente Ursachen (wie Hypertrophie) einer Ischämie mit normalem Koronarangiogramm.

Das Syndrom X ist gekennzeichnet durch Angina pectoris und objektivierbare Ischämiezeichen im Belastungs-EKG oder Thalliumszintigramm.
Die Koronarreserve ist bei diesen Patienten eingeschränkt, die linksventrikuläre Funktion meistens normal.

Die *Prognose* dieser Patienten ist gut und unterscheidet sich nicht von der der Normalbevölkerung.

Die definitive *Diagnose* ist bisweilen schwierig und erfordert zu den üblichen Belastungstests und der Koronarangiographie zusätzlich die Bestimmung der Koronarreserve sowie von Lactat im Koronarsinusblut. Als mögliche Ursache wird eine Dysregulation der präarteriolären Widerstandsgefäße mit verstärktem Ansprechen auf Vasokonstriktoren wie Endothelin diskutiert.

5.11.2.5 Differentialdiagnose des Präkordialschmerzes

Die Differentialdiagnose umfaßt folgende Krankheiten:

- Perikarditis
- Lungenembolie
- disseziierendes Aortenaneurysma
- Pneumothorax
- Pleuritis
- Pleuratumore
- HWS/BWS-Veränderungen
- Interkostalneuralgien
- Tietze-Syndrom
- Ösophagusspasmus
- Achalasie
- Hiatushernie

- Bronchial-Mediastinaltumore
- Bornholm-Erkrankung
- Gastroduodenales Ulkusleiden
- Herpes zoster
- Myalgien

Wichtig ist die Abgrenzung der Angina pectoris vom funktionellen Herzschmerz. Während sich bei der Angina pectoris typischerweise Belastungsinduktion, Kälteinduktion, postprandiales Auftreten finden, manifestieren sich funktionelle Herzschmerzen häufig aus der Ruhe heraus und ohne erkennbaren Auslösemechanismus.

Gelegentlich sind funktionelle Herzschmerzen auch mit hyperdynamen, psychasthenischen oder vegetativ stigmatisierten Persönlichkeitstypen assoziiert.

Die Atemabhängigkeit des Schmerzes spricht für eine Pleura- oder Perikardbeteiligung (z. B. Lungenembolie), die Lageabhängigkeit ebenfalls für Pleura- oder Perikardbeteiligung, kann aber auch auf eine Hiatushernie hinweisen.

Die Ansprechbarkeit auf Nitrokörper oder Calciumantagonisten ist für die Angina pectoris typisch, kommt jedoch auch bei Ösophagusspasmen vor.

Schmerz in Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme oder Nüchternzustand läßt an gastroduodenale Ulzera denken (Cave: Angina abdominalis!).

5.11.3 Diagnostik

Zur Erkennung der KHK steht ein Arsenal nichtinvasiver und invasiver Methoden zur Verfügung.

Beschwerdebild. Eine typisch geschilderte Angina pectoris besitzt im 3. und 4. Dezenium eine mittlere diagnostische Aussagekraft. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, im höheren Alter und beim männlichen Geschlecht erhöhen sich Spezifität und Sensitivität eines typischen Beschwerdebildes auf Werte zwischen 80 % und 90 %.

Das Ruhe-EKG weist in der Regel nicht auf die Diagnose hin, jedoch lassen Hypertrophiezeichen oder Repolarisationsstörungen auf Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie rückschließen. Im Angina pectoris-Anfall können in Abhängigkeit von dem Grad der Ischämie entsprechende elektrokardiographische Zeichen wie T-Negativierungen, ST-Streckensenkungen, eventuell sogar ST-Streckenelevationen gesehen werden und sind dann von hohem diagnostischem Wert.

Belastungs-EKG.

Die elektrokardiographische Untersuchung unter bestimmten Belastungsprotokollen ist am gebräuchlichsten und stellt derzeit das nichtinvasive Standardverfahren dar.

Ischämiezeichen, Abbruchkriterien und Kontraindikationen sind in Tab. 5.11 aufgelistet. Wie bei allen Belastungsuntersuchungen ist ärztliches Personal und apparative Ausstattungen zur Wiederbelebung Voraussetzung. Mit tödlichen Komplikationen ist in 0,1 ‰ der Fälle zu rechnen. Falsch negative Befunde ergeben sich in bis zu 30 %, falsch positive Befunde finden sich vor allem bei Frauen in bis zu 10 % der Fälle.

Laborchemische Parameter. Serumenzyme wie die CK, CK-MB, ASAT, ALAT sind im akuten Angina pectoris-Anfall in der Regel nicht erhöht; zu passageren CK-Erhöhungen kann es im prolongierten Anfall und im Übergang zum Myokardinfarkt kommen.

Echokardiographie. Mit Ausnahme der Beurteilung der Ostien sowie der proximalen Anteile der Herzkranzgefäße in der transösophagealen Echokardiographie kann diese Methode zur Beurteilung der Koronarmorphologie keinen Bei-

Tabelle 5.11 Ischämiezeichen, Abbruchkriterien und Kontraindikationen beim Belastungs-EK

Ischämiezeichen	Abbruchkriterien	Kontraindikationen
horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkung > 1 mV Extremität > 2 mV Brustwand	Erreichen der Ausbelastung	Ruhe-Angina
	Angina pectoris	(V. a.) frischen Myokardinfarkt
	eindeutige Ischämiezeichen	
T-Negativierung ST-Hebung	zunehmende Rhythmusstörungen	bereits pathologisches Ruhe-EKG
		manifeste Herzinsuffizienz
Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen	massive hypertensive Blutdruckreaktionen (≤ 230/110 mmHG)	manifeste bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen

trag leisten. Jedoch können ischämie- oder infarktbedingte Funktionsstörungen wie regionale und globale Kinesiestörungen, Wandverdünnungen, kompensatorische Hypertrophien und Aneurysmen gut beurteilt werden (Abb. 5.98). Ferner erlaubt die Echokardiographie die Abschätzung der Auswurffraktion sowie die Beurteilung einer Mitralinsuffizienz bei Papillarmuskeldysfunktion.

In der KHK-Diagnostik gewinnt die S*treß-Echokardiographie* mit Beurteilung regionaler Kinesiestörungen zunehmende Bedeutung. Die Ischämie kann entweder durch körperliche Belastung (Fahrradergometrie) oder pharmakologisch durch Dipyridamol, Dobutamin oder Arbutamin induziert werden. Hinsichtlich der diagnostischen Leistungsdaten der Streß-Echokardiographie werden Werte für Sensitivität und Spezifität zwischen 70 und 90 % angegeben.

Nuklearmedizinische Methoden. Für die Entscheidung „Koronare Herzkrankheit ja/nein" werden die nuklearkardiologischen Methoden heute vor allem dann eingesetzt, wenn die vorgenannten Verfahren (EKG, Echokardiographie) zu keiner eindeutigen Aussage geführt haben (z. B. Schenkelblock-EKG oder „schlechte Schallbarkeit") oder wenn (scheinbar) widersprechende Befunde vorliegen.

Ein normales Ruhe- *und* Belastungs-Radionuklidventrikulogramm (RNV – s. Kapitel 5.1.2.13) vermag hämodynamisch relevante Koronarstenosen mit hinreichender Sicherheit ausschließen. Pathologische Ergebnisse der RNV-Untersuchungen sind – da der kardiale Funktionszustand beurteilt wird – zunächst unspezifisch, wenn auch bestimmte Parameter-Konstellationen weitestgehen eine ätiologische Differenzierung zulassen. Die Myokardszintigraphie (s. Kapitel 5.1.2.13) ermöglicht durch den Vergleich von Ruhe- und Belastungsszintigrammen (Beurteilung der Myokard-Vitalität vs. Perfusionsstatus unter ergometrischer oder pharmakologischer Provokation) die Identifikation von Narben und belastungsinduzierten Ischämien (Abb. 5.99).

Häufigere Anwendung findet die Nuklearmedizin in jüngerer Zeit bei bereits bekannter koronarer Herzkrankheit (also auch *nach* Durchführung der Koronarographie). Mit Hilfe der Myokardszintigraphie können nachgewiesene Koronarstenosen hinsichtlich ihrer hämodynamischen Wirksamkeit beurteilt und die führende Stenose („culprit lesion") lokalisiert werden. Bei fortgeschrittener koronarer Herzkrankheit ist der Nachweis vitalen Myokards in den für die Revaskularisierung vorgesehenen koronaren Versorgungsgebieten wichtig. RNV-Untersuchungen sind bei der koronaren Herzkrankheit für die Beurteilung von Schweregraden der Erkrankung und Prognose besonders geeignet. Die gute und untersucherunabhängige Reproduzierbarkeit globaler und regionaler Wandkine-

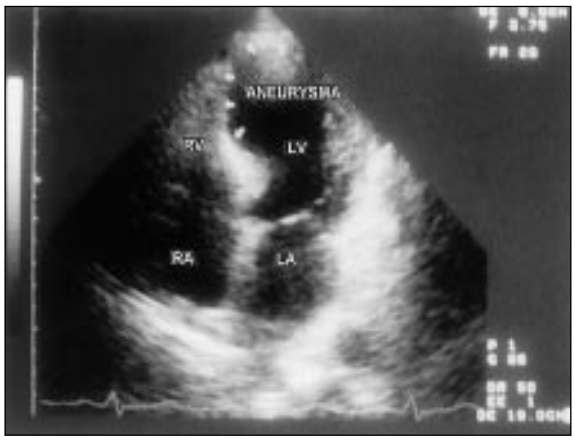


Abb. 5.98 Echokardiographie. Spitzenaneurysma des linken Ventrikels in der Vierkammerschau.
LA = linker Vorhof, RA = rechter Vorhof, LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, Zusätzlich Verdacht auf Thrombus im Bereich der Spitze des linken Ventrikels



Abb. 5.99 Darstellung des linksventrikulären Myokards in mehreren horizontalen Längsachsenschnitten. Aktivitätsanreicherung von weiß über rot, gelb, grün abnehmend.
Unten: Thalliumszintigramm in Ruhe, weitgehend normaler Perfusionszustand.
Oben: Darstellung der Perfusion mit ^{99m}Technetium-MIBI unter Belastungsbedingungen.
Ausgeprägte Perfusionsminderung im Bereich der Herzspitze und des Septums.

tikstörungen (wichtigster Parameter: linksventrikuläre Ejektionsfraktion) erlaubt exakte Aussagen über den Therapieerfolg bzw. über den Verlauf der Erkrankung.

Radiologische Verfahren. Die konventionelle Röntgen-Thoraxaufnahme bietet hinsichtlich der Koronarmorphologie keine diagnostische Hilfestellung, jedoch können Folgezustände der KHK wie Dilatation des linken Ventrikels, Lungenstauung bei Herzinsuffizienz oder eine Schulterform des Herzens bei Aneurysma (Abb. 5.100) gut diagnostiziert werden.

Bei der *Durchleuchtung des Thorax* kann das Nativbild bereits Verkalkungen der Koronarien zeigen. Bei diesem Befund ist bis zu 50 % mit hämodynamisch wirksamen Stenosen der Koronararterien zu rechnen.

Die *Computertomographie* des Herzens erlaubt mit hoher Genauigkeit die Beurteilung von Folgezuständen der KHK wie Aneurysma, Thrombus und Wanddicke; ferner stellt sich Koronarkalk dar.

Ergebnisse der ultraschnellen CT sind zur Zeit noch vorläufig, jedoch scheint in Zukunft eine bessere Beurteilung der Koronarien möglich.

Die Koronarangiographie ist die Referenzmethode in der Diagnostik der KHK.

Die Methode ermöglicht eine Auflösung bis 150 µm; entsprechend ist der extramurale Teil des Herzkranzgefäßsystems darstellbar.

Die Methode erlaubt eine exakte Klassifizierung des Gefäßverlaufs, des Stenosierungsgrades sowie der Verschlüsse.

Bei genauer Kenntnis des extramuralen Systems können definitive Entscheidungen über das weitere therapeutische Vorgehen (konservativ, kardiologisch-interventionell, kardiochirurgisch) getroffen werden.



Abb. 5.100 Schulterform des Herzens bei linksventrikulärem Aneurysma

Die Koronarangiographie umfaßt ein weites Indikationsgebiet (Tab. 5.12), wobei die KHK und ihre Folgezustände die Hauptindikation abgeben. In der Hand des Geübten erweist sich die Methode mit einer Letalität von etwa 1‰ als komplikationsarm. Bei wenig erfahrenen Untersuchern steigt die Letalität der Untersuchung auf 1 %. Entsprechend sorgfältig ist die Indikation zur Koronarangiographie zu stellen.

5.11.4 Spontanverlauf der koronaren Herzkrankheit

Die Prognose der KHK hängt stark vom Befallsmuster und der Ventrikelfunktion ab. So liegt die Sterberate bei Ein-Gefäßerkrankungen nach 5 Jahren zwischen 10 % und 20 %, bei Zwei-Gefäßerkrankungen steigt sie auf 40 %, bei Drei-Gefäßerkrankungen auf 50 % an. Besonders ungünstig ist das Vorliegen einer Hauptstammstenose, bei der die jährliche Sterblichkeit min-

Tabelle 5.12 Indikationen für die Koronarangiographie

Zwingende Indikationen	Fakultativ	
– typische Angina pectoris	– Myokardinfarkt	
– Myokardinfarkt	· im akuten Stadium	bei Beschwerdefreiheit
· im akuten Stadium: bei Beschwerdepersistenz	· im chronischen Stadium:	bei Beschwerdefreiheit
· im chronischen Stadium: bei neuer Postinfarktangina		
– Kardiomegalie unklare Genese		
– Kardiomyopathien		
– Vitien		
· präoperativ: vor herzchirurgischen Eingriffen		
· postoperativ: bei neu auftretenden Beschwerden		
– höhergradige Rhythmusstörungen unklarer Genese		

destens 10 % beträgt. Hat die KHK schon zum Infarkt mit ausgeprägter myokardialer Pumpfunktionsminderung geführt, so überleben nur 25 % der Patienten die Fünf-Jahresgrenze.

5.11.5 Primärprophylaxe

Die Häufigkeit der KHK sowie ihre aufgezeigte Prognose unterstreichen die Notwendigkeit zur therapeutischen Intervention. Hierbei sollte vor allem eine Beseitigung oder Reduktion bekannter atherogener Risikofaktoren im Sinne einer Primärprävention angestrebt werden. Bemühungen müssen in Richtung Raucherentwöhnung, Anstreben einer normoglykämischen Stoffwechselsituation und Normalisierung des Gewichtes erfolgen.

Für folgende Maßnahmen und Medikamente ist eine Risikoreduktion belegt:

Cholesterinsenkung. Eine jahrelange Senkung des Gesamtcholesterinspiegels um 10 % führt zu einer 20 %–30 %igen Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Die in allen Lipidsenker-Studien erhöhte Mortalität an nichtkardialen Todesursachen bleibt ein bis heute nicht erklärtes Phänomen.

Blutdrucksenkung. Bei schwerer Hypertonie liegen zur die Senkung der Arterioskleroseinzidenz kaum Fakten vor. Der Nutzen einer antihypertensiven Therapie bei schwerer Hypertonie steht jedoch außer Frage, da sich hierdurch kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Herztod und Apoplex im Vergleich zu Unbehandelten drastisch reduzieren lassen.

Bei milder und mittelschwerer Hypertonie ist mit einer Blutdrucknormalisierung eine Reduktion kardialer Ereignisse um etwa 10 % zu erzielen. Der relativ geringe positive Effekt wird auf den Einsatz von Diuretika mit ihren Nebenwirkungen der LDL-Cholesterin-Erhöhung und Hypokaliämie zurückgeführt.

Im Gegensatz zur Therapie bei milder und mittelschwerer Hypertonie zeigen sich bei isolierter systolischer Hypertonie im Alter durch antihypertensive Therapie deutlich günstigere Effekte.

Acetylsalicylsäure (ASS). Durch ASS ist zwar das Risiko des Myokardinfarkts erheblich zu reduzieren, jedoch ergibt sich ein höheres zerebrales Blutungsrisiko, so daß ASS in der Primärprävention den KHK-Hochrisikogruppen (z. B. familiäre Hypercholesterinämie) vorbehalten bleiben sollte.

Regression der Arteriosklerose. Bei bereits bestehender Arteriosklerose scheinen einige Maßnahmen und Substanzen zu einer Verlangsamung der Progression bzw. zur Regression arteriosklerotischer Läsionen zu führen. Durch Maßnahmen wie aggressive Senkung des LDL-Cholesterins unter 110 mg %, streng vegetarische Kost, grundlegende Umstellung des Lebenswandels hin zu Normalgewicht, Sport, gesunde Ernährung kann eine Regression der Koronarsklerose erreicht werden.

Für Nifedipin gibt es Hinweise, daß die Progression bestehender Läsionen zwar nicht beeinflußt, die Neubildungsrate jedoch verringert wird.

5.11.6 Therapie bei Angina pectoris

Die Maßnahmen gliedern sich in medikamentöse Therapie, kardiologisch-interventionelle Verfahren und die Bypass-Chirurgie.

5.11.6.1 Medikamentöse Therapien

Ein entscheidender Ansatz in der Therapie der Angina pectoris ist die *Verringerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches* durch
- ▶ Senkung der Herzfrequenz,
- ▶ Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks
- ▶ Verringerung der Wandspannung im linken Ventrikel durch Vorlast- und Nachlastsenkung.

Der zweite wesentliche Ansatz ist die Erhöhung der Koronarperfusion durch Dilatation der *Koronargefäße.*

Ein für klinische Belange ausreichend gutes Maß zur Abschätzung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs ist das sog. „Doppelprodukt“, das sich aus Multiplikation des systolischen arteriellen Druckes und der Herzfrequenz errechnet.

In der medikamentösen Dauertherapie der Angina pectoris haben sich Nitrate, Kalziumantagonisten, Betablocker sowie Kombinationen aus den drei Substanzgruppen bewährt.

Nitrate führen über Aktivierung der membranständigen Guanylatcyclase zu einer Erhöhung des intrazellulären zyklischen Guanosinmonophosphates. Ihre vasodilatierende Wirkung entfalten sie vor allem am venösen Gefäßsystem

und erst in höheren Dosierungen an den arteriellen Widerstandsgefäßen. Die antianginöse Wirkung beruht auf mehreren Effekten: Zum einen kommt es durch das „venöse pooling“ zu einer deutlichen Vorlastsenkung mit Verminderung der systolischen Wandspannung des linken Ventrikels, in höheren Dosierungen bewirken Nitrate aber auch eine Senkung des arteriellen Blutdrucks (Nachlast) und eine Dilatation der Koronararterien.

In oraler Darreichungsform werden Isosorbitdinitrat und Isosorbitmononitrat verwendet (Tab. 5.13).

Ein wesentliches Problem der Nitrattherapie stellt die Wirkungsabschwächung durch Toleranzentwicklung dar. Diese kann vermieden werden, wenn die Nitratspiegel über einige Stunden im subtherapeutischen Bereich liegen.

Zur Verhinderung der Nitrattoleranz sollten die Tagesdosis an retardiertem Isosorbitdinitrat nicht über 1× 120 mg (1–0–0) oder 2× 60 mg (1–1–0) liegen. Bei Isosorbitmononitrat sollten 1× 80 mg (1–0–0) nicht überschritten werden.

Eine weitere Möglichkeit, ein nitratarmes Intervall einzuhalten, ist die Kombination eines Nitrates mit Molsidomin, das seine Wirkung über die lösliche zytosolische Guanylatcyclase entfaltet. Für Molsidomin ist keine Toleranzentwicklung bekannt. Eine mögliche Kombination ist die morgendliche Gabe eines Nitropräparates und die abendliche Gabe von Molsidomin (z. B. 1 × 8 mg).

Eine weitere Form der Nitratapplikation sind Pflaster, bei denen die Dosierung von 50 mg

Tabelle 5.13 Nitrate/Molsidomin

	Handelsformen Tbl./Kps./Drg.		maximale Dosierung	Nebenwirkungen
Nitroglycerin	Spray s. l. i. v.	(0,4 mg – 0,8 mg/Hub) (0,2 mg – 5 mg)	2 – 4 Hübe 2 mg – 15 mg 1 mg – 6 mg/h	Kopfschmerz Reflextachykardie Blutdruckabfall
Isosorbiddinitrat	nichtretardiert: retardiert:	5 mg – 40 mg 20 mg – 120 mg	3 × 20 mg 1 × 120 mg 2 × 40 mg	
Isosorbid-5-Mononitrat	nichtretardiert: retardiert:	20 mg – 40 mg 40 mg – 100 mg	2 × 20 mg/40 mg 1 × 40 mg/60 mg	
Glyceroltrinitat		16 mg – 50 mg	1 Pflaster/24 h	
Molsidomin	nichtretardiert: retardiert:	1 mg – 4 mg 8 mg	2 × 1 mg – 4 mg 1 – 2 × 8 mg	

Tabelle 5.14 Calciumantagonisten

	Handelsformen Tbl./Kps./Drg.		maximale Dosierung	Nebenwirkungen	Kontrainkationen
Dihydropyridine					
Nifedipin	nichtretardiert: retardiert:	5 mg – 40 mg 20 mg – 40 mg	2 – 3 × 40 mg 2 × 40 mg	Knöchelödeme Gesichtsröte Kopfschmerz Übelkeit Tachykardie Schwindel	Schwangerschaft manifeste Herzinsuffizienz
Nitrendipin		10 mg/20 mg	2 × 20 mg		
Felodipin		5 mg – 10 mg	1 × 20 mg		
Isradipin		2,5 mg	2 × 5 mg		
Nisoldipin		5 mg/10 mg	2 × 10 mg		
Phenylalkylamine					zusätzlich: bradykarde Herzrhythmusstörungen
Verapamil	nichtretardiert: retardiert:	40 mg – 120 mg 80 mg – 240 mg	3 × 120 mg 2 × 240 mg	Obstipation Gesichtsröte AV-Blockierungen Kopfschmerz Knöchelödeme Herzinsuffizienz Kopfschmerz Übelkeit Knöchelödeme	
Gallopamil	nichtretardiert: retardiert:	25 mg/50 mg 100 mg	4 × 50 mg 2 × 100 mg		
Benzothiazepine					
Diltiazem	nichtretardiert: retardiert:	60 mg 90 mg	3 × 120 mg 3 × 90 mg		

Glyceroltrinitrat nicht überschritten werden sollte.

Calciumantagonisten. Unter dieser Bezeichnung werden heterogene Substanzklassen wie

- Phenylalkylamine (Verapamil, Gallopamil)
- Dihydropyridine (Nifedipin, Nitrendipin, Felodipin, Nisoldipin, Nicardipin, Isradipin)
- Benzothiazepine (Diltiazem)

zusammengefaßt (Tab. 5.14). Der gemeinsame Wirkmechanismus dieser unterschiedlichen Substanzklassen liegt in der Hemmung calciumselektiver Kanäle. An den arteriellen Gefäßen und am Koronargefäßsystem führt dies zur Vasodilatation – am Reizleitungssystem kommt es dadurch zur Bremsung der AV-Überleitung und zur Sinusbradykardie. Am Myokard selbst wirkt die Hemmung der Calciumkanäle negativ inotrop. Für die drei Substanzgruppen sind die Haupteigenschaften Gefäßdilatation, Frequenzsenkung und negative Inotropie weit unterschiedlich ausgeprägt.

Die Phenylalkylamine (Verapamil) haben als Hauptangriffspunkt das Reizleitungssystem mit Bremsung der AV-Überleitung und Bradykardisierung, die Gefäßdilatation ist weniger ausgeprägt.

Bei den Dihydropyridinen überwiegt ganz die Vasodilatation, innerhalb dieser Gruppe gibt es hinsichtlich ihrer Vasoselektivität (periphere Vasodilatation, negative Inotropie) deutliche Unterschiede.

Die Benzothiazepine (Diltiazem) wirken hinsichtlich der drei Haupteigenschaften ausgeglichen.

Alle drei Substanzgruppen wirken mehr oder weniger negativ inotrop. Die negative Inotropie ist im therapeutischen Dosisbereich bei den Phenylalkylaminen am deutlichsten ausgeprägt, ihnen folgt die Gruppe der Benzothiazepine. Bei neueren Dihydropyridinen (Felodipin, Isradipin) besteht wegen der Gefäßselektivität in Dosierungen, die bereits vasodilatatorisch wirken, eine allenfalls geringe negative Inotropie.

Die antianginöse Wirkung der Calciumantagonisten basiert zum einen auf der Dilatation der peripheren Gefäße mit entsprechender Nachlastsenkung, als weiteren wesentlichen Effekt zeigen Phenylalkylamine und Benzothiazepine eine Frequenzsenkung. Entsprechend wird die Herzarbeit respektive der myokardiale Sauerstoffverbrauch vermindert.

Betablocker. Basis ihrer antianginösen Wirkung ist die Abschirmung des Herzens von der sympatho-adrenergen Aktivität durch Besetzung der kardialen Betarezeptoren. Dies führt über eine Herzfrequenzsenkung, Senkung der Inotropie und des Blutdrucks zur Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Ein weiterer günstiger Effekt der Betablocker ist ihre antiarrhythmische Wirkung.

Wegen der antianginösen Wirkprinzipien negative Chronotropie, negative Inotropie und Blutdrucksenkung sind Betablocker (Tab. 5.15) vor allem bei Angina pectoris-Formen wirksam, die mit einer hyperdynamen Kreislaufsituation, Tachykardie oder Hochdruck einhergehen.

Als nachteilig ist die verminderte Relaxation mit erhöhter enddiastolischer Wandspannung sowie die Zunahme des koronarvaskulären Widerstandes durch Blockierung koronardilatierender Beta-2-Rezeptoren anzusprechen. Aus diesem Grund ist bei rein vasospastischen Formen von Angina pectoris Calciumantagonisten oder Nitraten der Vorzug zu geben.

Der Besatz verschiedener extrakardialer Organsysteme mit Betarezeptoren beinhaltet die Gefahr von entsprechenden systemischen Nebenwirkungen durch Betablockade (Tab. 5.15). Durch die Wahl beta-1-selektiver Substanzen kann in vielen Fällen eine Kardioselektivität erreicht oder die systemische Nebenwirkungsrate verringert werden. Aus dem breiten systemischen Wirkprofil ergeben sich folgende relative oder absolute *Kontraindikationen*:

- manifeste akute Herzinsuffizienz
- bradykarde Herzrhythmusstörungen (Sinusbradykardie, SA-Blockierungen, höhergradige AV-Blockierungen
- chronisch-obstruktive Bronchopneumopathie, Asthma bronchiale.

Für die Substanzgruppen Nitrate, Calciumantagonisten und Betablocker kann folgende *Differentialtherapie* umrissen werden:

Nitrate. Auf Grund ihrer vorlastsenkenden Wirkung eignen sie sich besonders zum Einsatz bei Angina pectoris und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz.

Ferner ist ihre Wirksamkeit bei instabiler Angina pectoris (i. v.-, s. l.-Gabe) unübertroffen.

Eine weitere Indikation für den Einsatz von Nitraten ergibt sich aus dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen andere antianginöse Substanzgruppen wie Betablocker: Asthma bronchiale, Bradykardie u. a.

Calciumantagonisten. Die gefäßdilatierende Wirkung legt den Einsatz bei Angina pectoris-Formen mit vasospastischer Komponente und bei Hochdruck nahe.

Ein weiteres Einsatzgebiet resultiert aus den genannten Kontraindikationen oder Nebenwirkungen (z. B. Nitratkopfschmerz) gegen die anderen Substanzklassen.

Betablocker. Sie sind Mittel der Wahl bei hoher sympathoadrenerger Stimulation (hyperkinetische Kreislaufsituation, Sinustachykardie, Hypertonie).

Ein weiteres Indikationsgebiet stellen höhergradige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen dar.

Kombinationstherapie. Die medikamentöse Therapie der stabilen Angina pectoris ist abhängig vom Schweregrad als Mono- oder als Kombinationstherapie durchführbar. Der vielfältige und unterschiedliche Wirkansatz der drei Substanzklassen erlaubt dabei einen individuellen Zuschnitt auf die spezielle kardiale Situation des Patienten.

Nitrate plus Betablocker. Zur Vermeidung der Nitrattoleranz sollten die o. g. Dosen nicht überschritten werden.

Nitrate plus Calciumantagonisten. Günstig ist die Kombination von Nitraten mit bradykardisierenden Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem), bei Nifedipin besteht die Gefahr der Reflextachykardie.

Betablocker plus Calciumantagonisten. Es sollten nur Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Nifedipin, Felodipin) verwandt werden. Beim Einsatz von Verapamil oder Diltiazem besteht die Gefahr der Potenzierung der negativen Chronotropie und Dromotropie der Betablocker.

In schweren Fällen von Angina pectoris sind auch Dreifachkombinationen der o. g. Substanzklassen möglich.

5.11.6.2 Kardiologisch-interventionelle Verfahren

Das Arsenal der kardiologisch-interventionellen Verfahren umfaßt die *perkutane transluminale Korangioplastie* (PTCA), die *Implantation von Gefäßstützen* (Stent), die *direkte Koronaratherektomie* (DCA), die Rotablation sowie verschiedene Laserverfahren.

Mit Ausnahme der PTCA und der Stentimplantation besitzen die genannten Verfahren zum Teil noch experimentellen Charakter (Laser) oder haben eingeschränkte Indikationsgebiete (DCA).

Perkutane transluminale Korangioplastie (PTCA)

Die Ballondilatation von Koronarstenosen hat sich in den letzten 10 Jahren zur zentralen interventionellen Maßnahme in der Kardiologie entwickelt. Sie stellt in jedem Stadium der KHK von der stabilen Angina pectoris bis hin zum akuten Myokardinfarkt ein sofort verfügbares, im Vergleich zum chirurgischen Vorgehen gering invasives therapeutisches Verfahren dar.

Bei Patienten mit geeigneter Koronarmorphologie ist sie die Methode der Wahl und hat darin die Bypass-Operation abgelöst. Optimistische Schätzungen gehen davon aus, daß bis zu 80 % der Patienten, die in der Vor-PTCA-Ära einer

Tabelle 5.15 Betablocker

	Beta-1-Selektivität	Handelsformen Tbl./Kps./Drg.		maximale Dosierung	Nebenwirkungen	Kontrainkationen
Atenolol	+		100 mg	2 × 100 mg	Herzinsuffizienz SA-/AV-Blockierungen	schwere Herzinsuffizienz Schock
Bisoprolol	+		5 mg/10 mg	1× 10 mg	Bradykardie Atemwegsobstruktion	Obstruktive
Metroprolol	+	unretardiert: retardiert:	50 mg/100 mg 50 mg/200 mg	3 × 100 mg 2 × 200 mg	Diarrhoe Erbrechen	Lungenerkrankungen
Propranolol	∅	unretardiert: retardiert:	10 mg – 80 mg 160 mg	4 × 80 mg 2 × 160 mg	Hypoglykämie orthostatische	bradykarde Herzrhythmusstörungen
Sotalol	∅		80 mg/160 mg	3 × 160 mg	Dysregulation Uteruskontraktion Potenzstörungen Müdigkeit Depressionen Schlafstörungen	

Bypass-Operation zugeführt wurden, heute Kandidaten für eine Ballondilatation sind.

Bei der PTCA wird nach Positionierung (Abb. 5.101 a) eines Führungskatheters am entsprechenden Koronarostium mit einem Führungsdraht die Stenose passiert (Abb. 5.101 b). Der Führungsdraht dient als Schiene für einen Dilatationskatheter, der in die Stenose vorgeschoben und darin insuffliert wird (Abb. 5.102 a). Die Gefäßdilatation (Abb. 5.102 b) führt zum Zusammendrücken des Plaquesmaterials; dies geht regelhaft mit einem Einriß des atheriosklerotischen Plaque sowie der intakten Gefäßintima einher. Die Intimadissektion ist somit therapeutisches Prinzip der PTCA. Je nach Ausbildungsgrad der Dissektion und Einblutungen zwischen Plaque und den dahinter liegenden Gefäßwandschichten können größere Dissektionslappen entstehen, die das Gefäßlumen intermittierend oder dauerhaft verlegen. Die interventionellen Gegenmaßnahmen bestehen in der Wiederholung der Dilatationsprozedur – wobei Perfusionskatheter eine längere Dilatationsdauer erlauben – sowie in der Implantation von Gefäßstützen. Solche Gefäßstützen, sog. Stents (Palmaz-Schatz-Stent, Wictor-Stent), werden gleichzeitig mit dem Dilatationskatheter in die Stenose eingebracht und darin entfaltet. Sie gewährleisten ein kontinuierliches Andrücken des Intimalappens an die Gefäßwand. Hauptproblem der Stentimplantation ist die Thrombogenität dieser Gefäßstützen, die initial eine Antikoagulation notwendig macht.

Die Verschluß- und Komplikationsrate der PTCA hängt im wesentlichen von der Stenosenmorphologie sowie von der Erfahrung des Untersuchers ab. Die „Idealstenose“ ist kurz, konzentrisch, proximal lokalisiert und liegt in einem geraden Gefäßabschnitt. Das nachgeschaltete Myokardareal ist durch Kollateralbildung geschützt. Unter diesen Bedingungen kann heute in über 90 % mit einem Primärerfolg der Dilatation, definiert als Stenosereduktion unter 50 %, gerechnet werden.

Auch unter optimalen Bedingungen können bei dieser Methode ernste Akutkomplikationen auftreten: Die Letalität des Eingriffs beträgt 0,5 bis 1 %; in 3 % muß mit akuten Gefäßverschlüssen/Myokardinfarkten gerechnet werden. In 1 bis 3 % der Fälle ist eine Notfalloperation notwendig.

Demgegenüber stehen die positiven Akuteffekte: bei 75 % der dilatierten Patienten ist Beschwerdefreiheit zu erzielen, bei 25 % läßt sich auch eine Verbesserung der ergometrischen Belastbarkeit objektivieren.

Je mehr sich die arteriosklerotischen Veränderungen von der Konstellation der „Idealstenose“ entfernen, desto geringer sind die Chancen für einen erfolgreichen Eingriff.

Die *Indikationen zur PTCA* haben sich mit zunehmender Erfahrung der Untersucher und Verbesserung des Materials ständig ausgeweitet, so daß heute auch die Dreigefäßerkrankung – bei zwei- oder mehrzeitigem Vorgehen – keine Kontraindikation mehr darstellt.



Abb. 5.101 a Perkutane transluminale Corangioplastie (PTCA) hochgradige Stenose des Ramus circumflexus

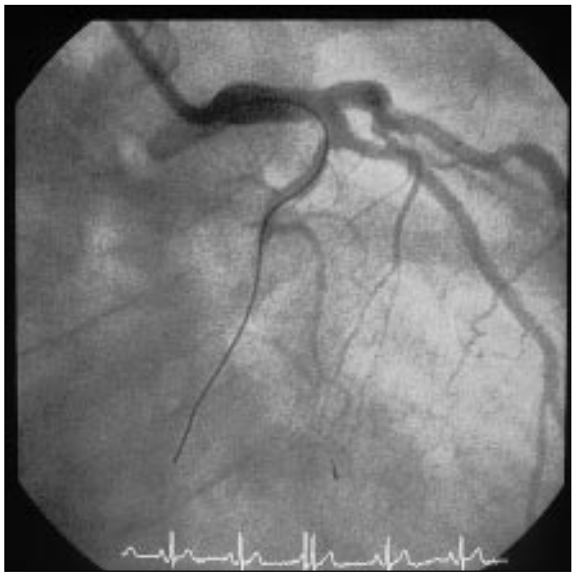


Abb. 5.101 b Perkutane transluminale Corangioplastie (PTCA) hochgradige Stenose des Ramus circum flexus. Verlegung des Restlumens durch den Führungsdraht.

Hauptindikation für die PTCA ist die gegen eine medikamentöse Therapie refraktäre Angina pectoris. Bei geringer oder fehlender Symptomatik ist unter prophylaktischen Gesichtspunkten nur dann eine Dilatation indiziert, wenn einer hochgradigen Stenose ein großes Versorgungsgebiet nachgeschaltet ist und bei Verschluß ein großer Myokardinfarkt entstehen würde.

Für eine Dilatation ungeeignet sind:

- eine ungeschützte Hauptstammstenose
- eine diffuse, bis in die Peripherie ausgeprägte Arteriosklerose.

Spätkomplikationen. In 30 bis 40 % der Dilatationen ist nach 3 bis 6 Monaten mit einer Rezidivstenose zu rechnen, die auf einer neointimalen Proliferation, insbesondere von glatten Muskelzellen, beruht.

Maßnahmen zur Rezidivprophylaxe wie Antikoagulation, Acetylsalicylsäure, Cortison, Einnahme von Fischöl, ACE-Hemmer u. a. blieben bis heute ihren Effizienzbeweis schuldig. Bei Restenosierung kann die Dilatation mehrfach wiederholt werden.

5.11.6.3 Bypass-Chirurgie

Das chirurgische Therapiespektrum der KHK umfaßt als häufigsten Eingriff den *aortokorona-*

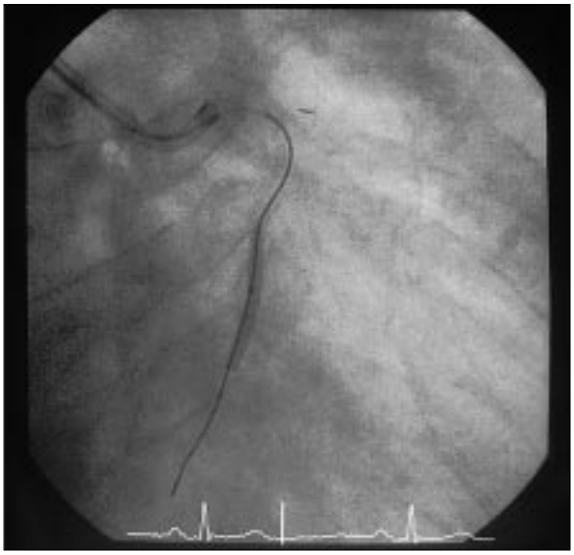


Abb. 5.102 a PTCA, Ballooninsufflation in der Stenose

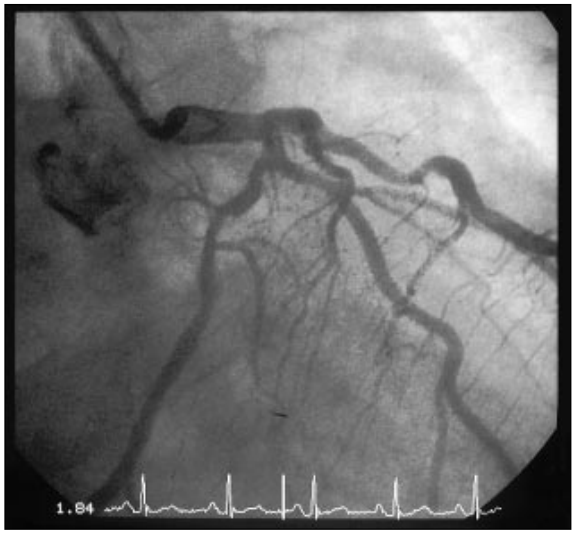


Abb. 5.102 b PTCA, gutes Primärergebnis

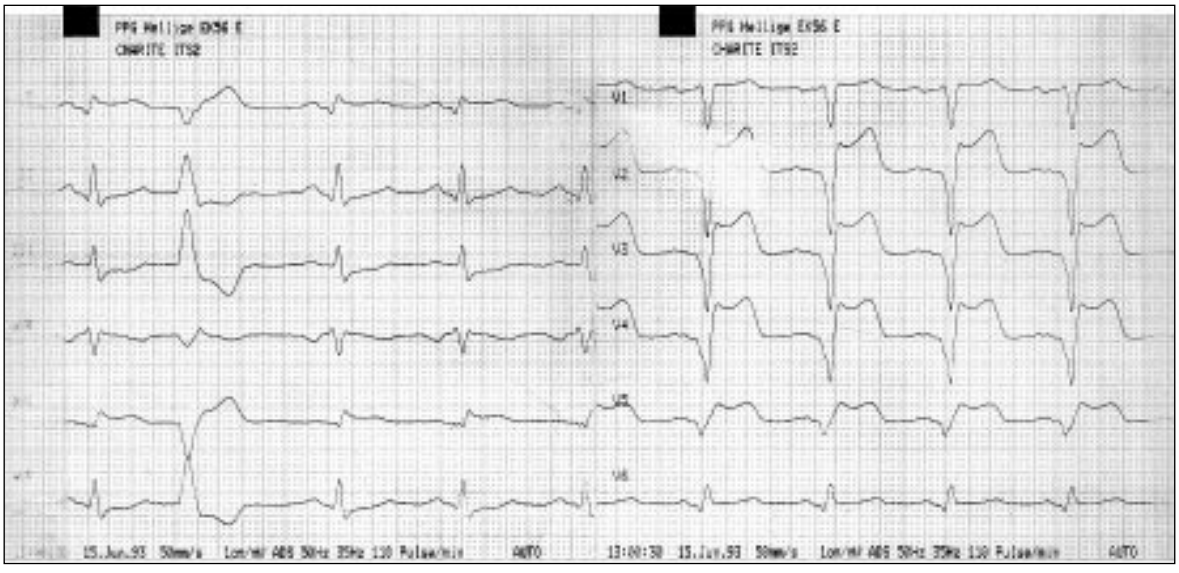


Abb. 5.103 Großer Vorderwandinfarkt. Monophasische Deformierung in I, avL, V2 bis V5. R-Verlust (QS-Komplex) in I, avL, V2 bis V6

ren Venen-Bypass, den *Arteria-mammaria-interna-Bypass* sowie die *Endarteriektomie*.

Für die Bypass-Chirurgie ist eine symptomatische wie auch prognostische Verbesserung der Patienten belegt. Bei 50 bis 70 % der Operierten kann eine völlige Beschwerdefreiheit erzielt werden; in etwa 25 % wird wenigstens eine Symptombesserung und eine Verminderung der notwendigen antiischämischen Medikation erreicht.

Die Bypass-Chirurgie konnte noch Ende der 70er/Anfang der 80er Jahre für die Gesamtgruppe der Operierten keine Verbesserung der Prognose gegenüber den konservativ Behandelten zeigen. Jedoch ergaben sich prognostische Vorteile für die besonders gefährdeten Gruppen wie Patienten mit

- Hauptstammstenose,
- Hauptstamm-äquivalenter Stenosen,
- Zwei- und Dreigefäßerkrankung mit eingeschränkter Ventrikelfunktion.

In jüngster Zeit ist durch verbesserte Operationstechniken und vermehrtem Einsatz von A.-mammaria-interna-Bypässen eine geringere perioperative Letalität und für das Gesamtkollektiv der Operierten eine verbesserte Prognose nach 5 Jahren belegt worden.

Die Operationsletalität beim Elektiveingriff muß heute mit etwa 1 % angesetzt werden. Sie steigt bei instabiler Angina pectoris auf 5 bis 10 % und beträgt im akuten Myokardinfarkt etwa 30 %.

Die *Indikationen für koronarchirurgischen Verfahren* sind:

- ein für PTCA nicht geeignetes Gefäßsystem
- eine Hauptstammstenose oder eine Hauptstamm- äquivalente Stenose
- eine medikamentös und interventionell intraktable Angina pectoris.

5.11.6.4 Instabile Angina pectoris

Therapieziele im instabilen Zustand sind zum einen die Symptomlinderung sowie die Infarktverhinderung. Die medikamentöse Therapie stützt sich auf die o. g. antianginösen Substanzklassen, zusätzlich sind antikoagulatorische und antiaggregatorische Substanzen angezeigt.
Das Mittel der Wahl zur Kupierung des Angina-pectoris-Anfalls ist sublingual oder intravenös appliziertes *Nitroglyzerin*.

Obwohl wenig gesicherte Daten zur Infarktverhütung bzw. Verbesserung der Prognose vorliegen, steht die Wirksamkeit der Nitrate in Bezug auf die Symptomlinderung außer Frage.

Für *Acetylsalicylsäure* in einer mittleren Dosierung von 325 mg ist eine Reduktion der Infarktinzidenz sowie der Sterblichkeit bis zu 40 % belegt.

Intravenös appliziertes *Heparin* führt zu einer Reduktion der Infarkthäufigkeit auf die Hälfte.

In 6 Studien war die Sterblichkeit nach der Gabe von *Calciumantagonisten* (Nifedipin) tendentiell höher, die Infarkthäufigkeit unbeeinflußt. Lediglich beim nichttransmuralen Infarkt konnte für Diltiazem eine Verminderung der Infarkthäufigkeit um 50 % gezeigt werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß im Gegensatz zur chronischen Therapie der stabilen Angina pectoris der Einsatz von Calciumantagonisten im instabilen Stadium problematisch ist.

Nichtmedikamentöse Verfahren
Neben der medikamentösen Therapie kommen analog zur stabilen Angina pectoris im instabilen Zustand die PTCA sowie chirurgische Verfahren in Frage, jedoch muß mit deutlich höheren Komplikationsraten gerechnet werden. Aus diesem Grunde ist es das vorrangige therapeutische Ziel, zuerst medikamentös eine Stabilisierung des Patienten zu erreichen, um dann bei Beschwerdefreiheit die entsprechenden Interventionen risikoärmer durchführen zu können.

5.11.7 Myokardinfarkt

Der Myokardinfarkt beschreibt eine Myokardläsion und -nekrose, die aus einer völligen Unterbrechung oder einer kritischen Verminderung der Sauerstoffzufuhr resultiert.

Epidemiologie. In der Bundesrepublik ereignen sich jährlich etwa 300 000 Infarkte; die Infarktsterblichkeit nach 30 Tagen wird mit 50 bis 60 % angegeben.

Pathogenese. In über 90 % liegt dem akuten Verschluß einer Koronararterie eine frische Thrombose zugrunde, die bei Ruptur eines atheromatösen Plaques entstanden ist. In der Regel handelt es sich bei der Plaqueruptur um eine höhergradige Stenose, jedoch kann eine Thrombose mit Verschluß auch bei Ruptur eines fluiddynamisch

unbedeutsamen Plaque bei sonst unauffälligem Koronarsystem entstehen.

Seltene Ursachen sind Embolien bei Vitien mit schlechter linksventrikulärer Funktion oder bei Aortenklappenendokarditis. Ebenfalls selten sind Koronararterienverschlüsse bei Dissektion eines Aortenaneurysmas, im Rahmen von Vaskulitiden oder bei Abgangsanomalien der Koronarien.

Verlauf. Trifft ein Koronararterienverschluß auf ein unvorbereitetes Koronarsystem, so beträgt beim Menschen die ischämische Toleranz, also die Zeitspanne, nach der es zu irreversiblen Myokardschäden kommt, 20 bis 30 Minuten. Die Vorgänge zur Ausbildung der Nekrosen unterliegen stark funktionellen Einflüssen und sind dynamisch, so daß durch Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauches eine Infarktzonenbegrenzung erreicht werden kann. Ohne Intervention ist nach 4 bis 6 Stunden mit dem Erreichen der definitiven Infarktgröße zu rechnen.

Die höchste Letalität liegt in der Prähospitalphase, also in den ersten Stunden nach Infarkteintritt. Für die hohe Prähospitalsterblichkeit sind vor allem ischämieinduzierte maligne tachykarde Herzrhythmusstörungen verantwortlich.

Erreichen die Patienten das Krankenhaus, so liegt die Sterblichkeit während der nächsten 30 Tage (Hospitalletalität) zwischen 6 % und 12 %.

Hat eine bereits vorbestehende Ischämie schon zu einer ausgeprägten Kollateralbildung geführt, so muß es trotz Gefäßverschluß nicht zwangsläufig zur Myokardnekrose kommen. In Abhängigkeit von der verbleibenden Durchblutung und der Intensität der Stoffwechselvorgänge im ischämischen Areal unterscheidet man drei Zustände:

- „überwinterndes“ (hibernating myocardium, Tab. 5.16)
- „angeschlagenes“ (stunned myocardium, Tab. 5.16)
- nekrotisches Myokard.

Tritt eine Nekrose ein, so beginnt mit dem ersten Tag die Leukozytenimmigration. Nach etwa fünf Tagen setzt die Organisation der Nekrose mit Entwicklung von Granulationsgewebe ein, nach 6–12 Wochen ist dieser Vorgang mit Ausbildung einer definitiven Narbe abgeschlossen.

Unter funktionellen Gesichtspunkten kann zwischen *unkomplizierten und komplizierten* Verlaufsformen des Myokardinfarktes unterschieden werden.

Unkomplizierter Myokardinfarkt. Bei kleinen Infarktarealen (z. B. Hinterwandinfarkt) muß die systolische Funktion (Herzminutenvolumen, Auswurffraktion) nicht eingeschränkt sein, die diastolische Funktion ist im günstigsten Fall normal (normale Füllungsdrücke) oder mäßig eingeschränkt (leicht erhöhte Füllungsdrücke).

Beim *komplizierten Myokardinfarkt* ist sowohl die systolische Funktion mit Verminderung des Herzzeitvolumens und der Auswurffraktion als auch die diastolische Funktion in Form einer Erhöhung der Füllungsdrücke deutlich kompromittiert. Es imponieren die Zeichen der pulmonalvenösen Stauung mit Dys- bis Orthopnoe, feuchten Rasselgeräuschen, drittem Herzton. In extremer Ausprägung mit stark vermindertem Herzindex ($< 2\,l/min \times m^2$) und stark erhöhten Füllungsdrücken im linken Ventrikel (> 30 mmHg) findet sich dieses Vorwärts- und Rückwärtsversagen beim kardiogenen Schock.

Mit Ausbildung eines solchen Schocks ist zu rechnen, wenn etwa 40 % der kontraktilen Muskelmasse durch den Infarkt zugrundegeht.

Komplikationen stellen sich beim Myokardinfarkt teilweise in zeitlich gestufter Abfolge ein.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen mit gehäuften ventrikulären Extrasystolen über komplexe Arrhythmien bis hin zum fatalen Kammerflimmern werden regelhaft vor allem in den ersten Stunden des Infarkts als Ausdruck der elektrischen Instabilität gesehen.

Tabelle 5.16 Charakteristika verschiedener Myokardzustände

	„hibernating“	„stunning“
Myokardfunktion	↓	↓
Myokarddurchblutung	↓	n/↓
Metabolismus	↓	n/↓
Dauer	Stunden bis Monate	Stunden Tage
Funktion	Normalisierung bei Wiederherstellung der normalen Koronarzirkulation	Normalisierung

So geht vor allem die hohe Sterblichkeit der ersten Stunden zu Lasten dieser letalen tachykarden Herzrhythmusstörungen. Nach initialem Abklingen muß besonders nach Wiedereröffnen eines verschlossenen Infarktgefäßes mit dem erneuten Auftreten von Arrhythmien *(Reperfusionsarrhythmien)* gerechnet werden.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen in Form von Sinusarresten, SA-AV-Blockierungen unterschiedlicher Ausprägung werden vor allem in der Akutphase des Hinterwandinfarkts bei Verschluß der RCA beobachtet.

Ein totaler AV-Block kann intermittierend bei Hinterwandinfarkt über Tage bestehen bleiben und eine temporäre Schrittmacherstimulation erfordern. Er kann aber auch – prognostisch weit ungünstiger – im Rahmen eines Vorderwandinfarktes mit Septumbeteiligung entstehen.

Zu Schenkelblöcken kommt es je nach Versorgungslage des Septums bei Verschlüssen des RIVA oder der RCA. Bifaszikuläre Bilder oder diffuse QRS-Komplexverbreiterungen weisen meist auf ein großes Infarktgebiet mit entsprechend schlechter Prognose hin.

Pericarditis epistenocardiaca. Mit einer Begleitperikarditis bei großem transmuralem Infarkt ist in den ersten Tagen zu rechnen. Der Schmerz ist typischerweise lage- und atemabhängig; auskultatorisch kann das Perikardreiben erfaßt werden. Bei der Begleitperikarditis muß die Möglichkeit einer Einblutung und eventuellen Perikardtamponade bei Antikoagulation des Patienten im Auge behalten werden.

Bei jedem 10. Infarkt bildet sich ein *Aneurysma* aus, bevorzugt bei Verschluß des RIVA. Funktionell geht dies in der Regel mit einer deutlichen Einschränkung der linksventrikulären Funktion einher.

Herzwandruptur und *Septumperforation* sind Komplikationen im Gefolge von Leukozytenimmigration und Abräumvorgängen der Nekrosen. Typischerweise treten beide Komplikationen nach etwa einer Woche auf. Sowohl die Wandruptur mit *Perikardtamponade* als auch die Septumperforation mit zunehmender Linksherzinsuffizienz werden nur selten überlebt.

Papillarmuskelabriß. Bei Hinterwandinfarkt kann es zur Infarzierung der Papillarmuskeln mit leichter Dysfunktion der Mitralklappe bis hin zur schweren, akuten Mitralinsuffizienz kommen. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Mitralinsuffizienz wird die linksventrikuläre Dysfunktion weiter verstärkt. Die Prognose ist insgesamt als schlecht anzusetzen.

Postinfarktsyndrom (Dressler-Syndrom).
Eine nach etwa 4 Wochen auftretende Entzündungskonstellation mit Pleuroperikarditis, Fieber, erhöhter Senkungsgeschwindigkeit, Leukozytose und Schmerz kann Ausdruck eines Postinfarktsyndroms sein.

Das Postinfarktsyndrom ist darauf zurückzuführen, daß im Verlauf des Infarkts und der Nekrosebildung Myokardstrukturen autoantigene Eigenschaften gewinnen und eine Autoimmunantwort gegen Myokardgewebe induzieren. Wie bei der Perikarditis besteht beim Postinfarktsyndrom unter Antikoagulanzientherapie die Gefahr des Hämoperikards.

Die Symptomatik des Myokardinfarkts wird beherrscht durch das *Auftreten retrosternaler Schmerzen* mit folgenden Charakteristika: verteilt auf den vorderen oder gesamten Brustkorb, im Brustkorb verbleibend oder ausstrahlend in Schultern, Arme, Hals/Kinn oder Abdomen auf einer oder beiden Seiten, durch Ruhe nicht beeinflußbar, resistent auf Nitroglyzerin, von mehr als 20 min Dauer, gewöhnlich schwer, meist von vernichtender Intensität. In 20 % der Fälle verläuft der Infarkt jedoch schmerzfrei, klinisch stumm oder symptomarm. Initale Schocksymptome mit hochgradiger Blässe, kaltem Schweiß, Tachykardie, kleinem Puls, Blutdruckabfall und eventueller Bewußtseinstrübung sind häufig. Die Zeichen einer akuten Linksinsuffizienz oder plötzlich einsetzende bedrohliche Rhythmusstörungen (z. B. Kammertachykardie, AV-Block) sind richtungsweisend.

Diagnostik. Das *Elektrokardiogramm* besitzt in der Infarktdiagnostik einen zentralen Stellenwert. Es ermöglicht in über 80 % der Fälle die Stellung der definitiven Diagnose, eine Lokalisationsdiagnostik sowie Aussagen über das Infarktstadium.

Die Methode verliert an Sensitivität bei Infarkten im Posterolateralbereich sowie bei rechtsventrikulären Infarkten. Die Aussagekraft ist ferner eingeschränkt bei abgelaufenen Infarkten, Hypertrophiezeichen und bei Medikamenteneffekten (Digitalis). Nicht zuverlässig erkennbar sind Infarkte bei Schenkelblöcken (Linksschenkelblock) oder im Schrittmacher-EKG.

Elektrokardiographisch und pathologisch-anatomisch erweisen sich zwei Infarktlokalisa-

tionen als häufig und charakteristisch, der große Vorderwandinfarkt der linken Kammer (proximaler Verschluß des RIVA) (Abb. 5.103) und der Hinterwandinfarkt (Verschluß der RCA oder des RCX (Abb. 5.104). Weiter zu differenzieren sind:

- der Anteroseptalinfarkt (Verschluß septaler Äste des RIVA)
- der Anterolateralinfarkt (Verschluß von Diagonalästen des RIVA)
- der Apikalinfarkt (peripherer Verschluß des RIVA)
- der Posterolateralinfarkt (Verschluß des RCX)
- der streng posteriore (posterobasale) Infarkt (distaler Verschluß des RCA).

Die anatomische Zuordnung der Verschlusses kann jedoch je nach Versorgungstyp stark variieren.

Das akute Auftreten von intraventrikulären Leitungsstörungen (Schenkelblöcke) weist auf eine Beteiligung des Kammerseptums hin. AV-Leitungsstörungen zeigen die Einbeziehung des intraventrikulären Leitungssystems an.

Das EKG kann den Infarkteintritt, die Größe des Infarktes und den zeitlichen Ablauf der Nekrosebildung wiedergeben. Es gibt Auskunft über den Stadienablauf und die Entwicklung eines Herzwandaneurysmas.

Es werden *drei Verlaufsstadien* unterschieden:

- das Akutstadium
- das Intermediärstadium
- das chronische Stadium.

In Abhängigkeit vom Stadium des Infarkts werden folgende charakteristische Veränderungen im EKG gefunden:

EKG-Bild des Akutstadiums (siehe Abb. 5.103 u. 5.104)
Die erste Folge eines Verschlusses der Koronararterie ist die Ischämie des nachgeschalteten Myokardbereiches. Unmittelbar nach Infarkteintritt wird ein endständig negatives T gesehen: Meist wird zunächst eine flüchtige T-Überhöhung („Erstickungs-T“) registriert. Dann kommt es zu einer Anhebung der ST-Strecke mit hohem Abgang vom QRS-Komplex (monophasische Deformierung).

Die der Ischämie folgende Nekrose des betroffenen Myokardbezirks führt zum Verlust der Potentialmasse (R-Verlust). Die Kammeranfangsgruppe zeigt eine entsprechend tiefe und breite Q-Zacke in den Extremitätenableitungen. In den Brustwandableitungen wird die R-Zacke kleiner oder verschwindet, so da ein QS-Komplex daraus resultiert (Abb. 5.103).

Das Akutstadium besteht meist wenige Stunden, Tage oder ausnahmsweise auch Wochen.

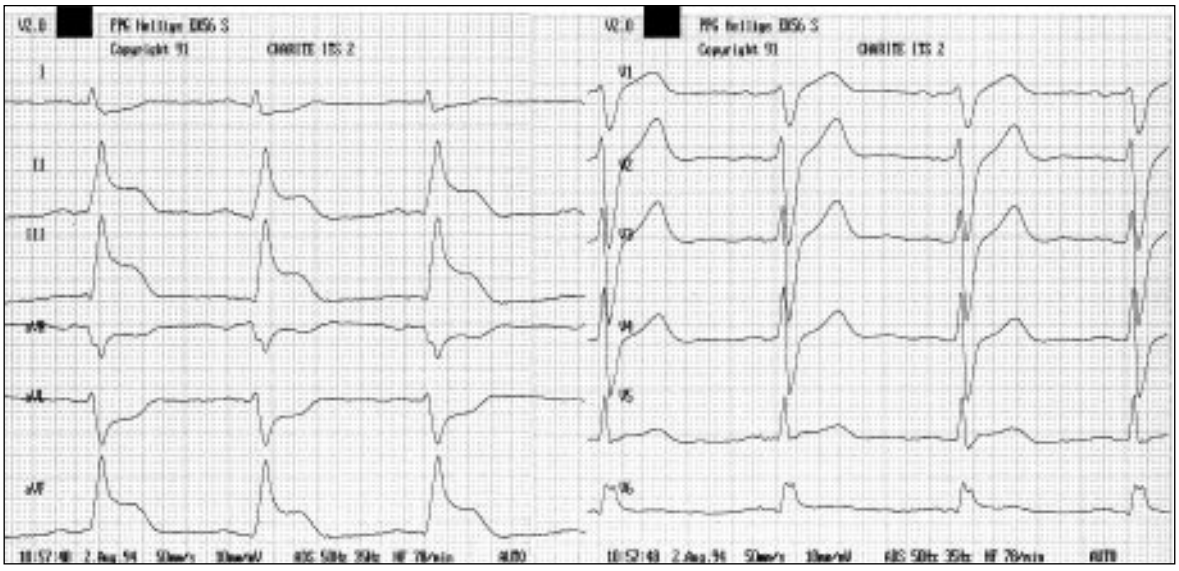


Abb. 5.104 Hinterwandinfarkt. Monophasische Deformierung in II, III, aVF. ST-Streckensenkung in I, aVR., aVL.

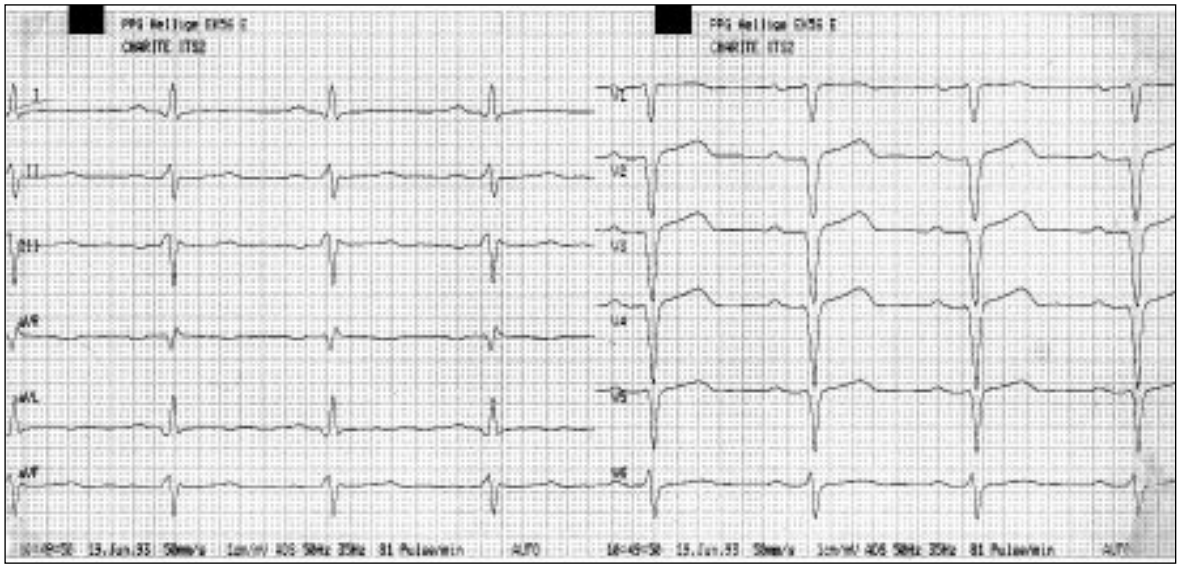


Abb. 5.105 Chronisches Infarktstadium bei Zustand nach Vorderwandinfarkt und Hinterwandinfarkt. Pathologische Q-Zacke in III, aVF (Hinterwandinfarkt), Q-Zacke in I, aVR. R-Verlust in V1 bis V5

EKG-Bild des Intermediärstadiums
Das Stadium dauert Stunden bis Monate.

In diesem Stadium kehrt die elevierte ST-Strecke in die isoelektrische Linie zurück. Je nach Stadium kann sie noch angehoben sein, manchmal ist sie aber auch leicht gesenkt. Die T-Welle verläuft spitz gleichschenklig negativ.

EKG-Bild des chronischen Stadiums (Abb. 5.105)
Es zeichnet sich dadurch aus, daß die ST-Strecke zur isoelektrischen Linie zurückgekehrt ist. Im Zeitverlauf normalisiert sich auch die negative T-Zacke. Der alte Infarkt ist dann in den Extremitätenableitungen nur noch an der breiten und tiefen Q-Zacke und in den Brustwandableitungen am QS-Komplex (R-Verlust) zu erkennen. In seltenen Fällen kann auch einmal eine völlige EKG-Normalisierung eintreten.

Eine länger als zwei Wochen persistierende ST-Elevation ist verdächtig auf die Entwicklung eines Herzwandaneurysmas.

Laborchemische Marker
Eine weitere diagnostische Säule, vor allem in der Frühdiagnostik des akuten Myokardinfarkts, sind laborchemische Marker (Abb. 5.106).

Durch den Verlust der Zellintegrität bei Zelltod werden Zellproteine und Enzyme als Verletzungsmarker im Serum nachweisbar oder in erhöhten Konzentrationen gefunden. Myokardspezifisch sind die CK-MB sowie das Troponin T, unspezifisch sind Gesamt-CK, Myoglobin, ASAT (GOT) sowie LDH.

Entsprechend ihrer Nachweisbarkeit im Serum kann zwischen Frühindikatoren und Spätindikatoren unterschieden werden: *Frühindikatoren* sind Myoglobin, Gesamt-CK, CK-MB und GOT (ASAT). *Spätindikatoren* sind Gesamt-LDH und HBDH (LDH 1).

Creatinkinase (CK) ist das Leitenzym des Muskelstoffwechsels. Im Infarkt reagiert das Enzym innerhalb von 1 bis 4 Stunden, seine Aktivität kann bis um den Faktor 20 ansteigen. Der Aktivitätsgipfel wird meist innerhalb von 24 Stunden erreicht. Der Nachteil der mangelnden Myokardspezifität der CK kann dadurch kompensiert werden, daß das Isoenzym CK-MB bestimmt wird, das eine hohe Myokardspezifität erreicht.

Beträgt bei einem Anstieg der Gesamt-CK der CK-MB-Anteil mehr als 6%, so kann eine myokardiale Nekrose angenommen werden.

Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT, ASAT). Das Enzym ist zu 70% mitochondrial, zu 30% zytosolisch lokalisiert. Anstiege der Serumaktivität werden etwas später als bei der CK nach etwa 4 bis 10 Stunden beobachtet, das Aktivitätsmaximum wird nach 24 bis 48 Stunden erreicht. Aufgrund der ubiquitiären Verteilung und der hohen Aktivität in der Leber besteht keine Myokardspezifität.

Lactatdehydrogenase (LDH). Zytosolisch lokalisiertes Enzym ohne Myokardspezifität. Herz-

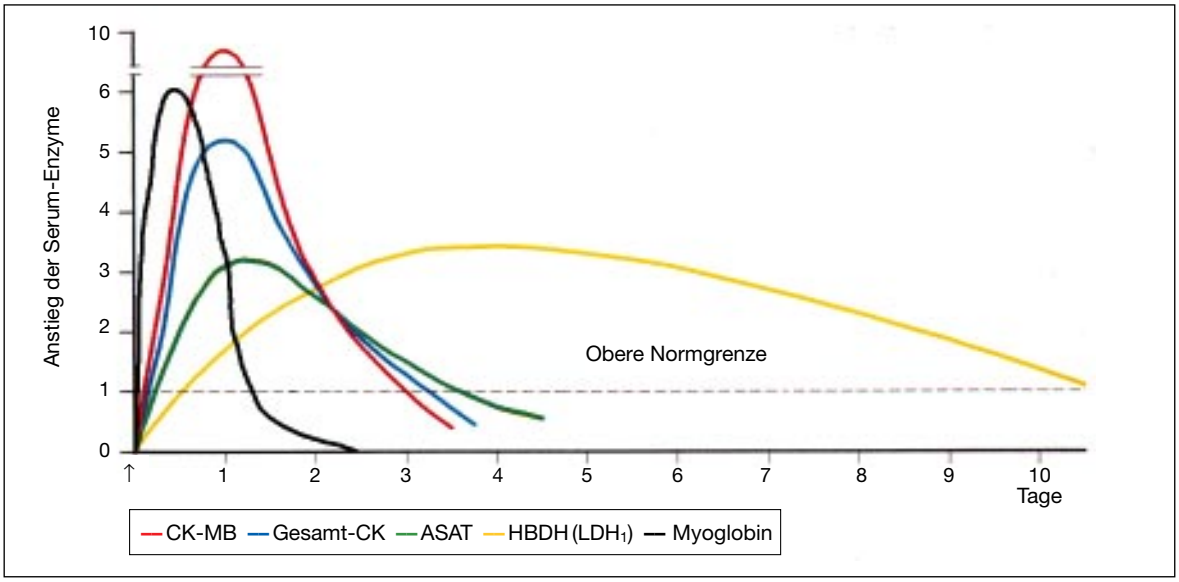


Abb. 5.106 Schematischer Zeitverlauf laborchemischer Marker bei Herzinfarkt

muskelspezifisch ist das Isoenzym LDH_1, das frühestens 10 Stunden nach Infarktbeginn nachweisbar wird. Das LDH_1-Maximum wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht, zur Normalisierung kommt es erst nach 7 bis 14 Tagen.

Myoglobin ist ein in der Skelettmuskulatur, aber auch im Herzmuskel vorkommendes Polypeptid, das zytoplasmatisch lokalisiert ist und der Sauerstoffspeicherung dient.

Aufgrund des hohen Skelettmuskelanteils besitzt Myoglobin nur eine geringe Myokardspezifität, hat aber den Vorteil, unter allen laborchemischen Markern die schnellste Reaktion auf eine Myokardnekrose zu zeigen.

So sind erhöhte Konzentrationen bereits 30 bis 60 min nach Infarktbeginn nachweisbar, die Maximalaktivität wird nach etwa 12 Stunden erreicht. Mit relativ einfachen und schnell verfügbaren Bestimmungsmethoden kommt dem Myoglobin eine zunehmende Bedeutung in der Frühdiagnostik des Infarkts zu.

Strukturproteine des Myokards wie *Troponin T* und *L-Myosin* besitzen zwar den Vorteil der hohen Myokardspezifität, derzeit steht ihrem breiteren klinischen Einsatz der noch zu große methodische Aufwand ihrer Bestimmung entgegen. Neuerdings ist allerdings ein Troponin-Schnelltest verfügbar.

Echokardiographische Methoden sind in der Diagnose des akuten Infarktes sowie seiner Folgestadien sehr hilfreich.

An Akutveränderungen finden sich Hypo-, A- und Dyskinesien des betroffenen Myokardareals. Weiter sind wandadhärente Thromben, Mitralinsuffizienz unterschiedlicher Ausprägung (Papillarmuskeldysfunktion) und der Papillarmuskelabriß gut diagnostizierbar.

Im weiteren Infarktverlauf bleiben Kinesiestörungen des Infarktareals, Ausdünnung des infarzierten Gewebes, kompensatorische Hyperkinesie und Hypertrophie des verbliebenen intakten Restmyokards. Weiter können Komplikationen wie Aneurysmen, Septumperforation oder Wandperforation mit Hämoperikard/Perikardtamponade diagnostiziert werden.

Ein weiterer wertvoller Beitrag der Echokardiographie besteht in der Hilfestellung bei der wichtigen Differentialdiagnose Myokardinfarkt/Perikarditis/Aortendissektion.

Nuklearmedizinische Verfahren spielen beim akuten Myokardinfarkt üblicherweise keine Rolle, da die Diagnose meist mit den o. g. Methoden hinreichend gesichert werden kann. Nur bei speziellen Fragestellungen werden nuklearmedizinische Methoden hinzugezogen (siehe Abschnitt 1.1.13).

Die *Koronarangiographie* in *Kombination mit der LV-Angiographie* ist die diagnostische Standardmethode und *ermöglicht die definitive Diagnose des Infarkts mit exakter Verschlußlokalisation,* Darstellung von Kollateralen sowie Charakterisierung des übrigen Koronarsystems und des myokardialen Funktionszustandes. Zur Indi-

kation des interventionellen Vorgehens beim akuten Myokardinfarkt s. unten.

Die Therapie des Myokardinfarkts umfaßt die Prähospitalphase, die Hospitalphase sowie die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt.

Prähospitalphase
Die Zeitspanne von Infarktbeginn bis zur intensivmedizinischen Überwachung im Krankenhaus ist aufgrund der hohen Frühletalität des Myokardinfarkts besonders gefährlich. In großem Lysestudien betrug die Prähospitalphase 4 bis 7 Stunden.

Vorrangiges Ziel muß es sein, durch Etablierung eines schnell funktionierenden, fachgerechten Rettungssystems sowie durch die Aufklärung der Bevölkerung über die Symptomatik des Herzinfarkts die Präphospitalphase möglichst kurz zu halten. Eine Studie in einer westdeutschen Großstadt zeigte, daß durch Aufklärung der Bevölkerung über die Massenmedien die Prähospitalphase auf etwa zwei Stunden verkürzt werden konnte. Nach Beendigung der Aufklärungskampagne stieg die Zeitdauer jedoch wieder auf vier Stunden an.

Allgemeine Maßnahmen
Bei der (Verdachts-) Diagnose Herzinfarkt besteht die absolute Notwendigkeit, den Patienten kontinuierlich ärztlich zu überwachen sowie einer Behandlung auf einer internistischen Intensivstation zuzuführen. Von intramuskulären Injektionen sowie von Punktionsversuchen beim Legen zentraler Zugänge (Ausnahme: Reanimation) ist bereits bei Verdacht auf Herzinfarkt dringend Abstand zu nehmen, weil dadurch die Enzymdiagnostik erschwert und eine Lysetherapie eventuell unmöglich gemacht wird.

> Vorrangiges Therapieziel der Prähospitalphase ist es, den Patienten zu stabilisieren und ihn schnellstmöglich in ein spezialisiertes Zentrum zu bringen.

Allgemeintherapeutische Maßnahmen sind *Sedierung* und *Analgesierung* des Patienten (s. Tab. 5.17).

Bradykarde Herzrhythmusstörungen können mit Atropin, Orciprenalin oder Adrenalin, ggf. mit einem Ösophagusschrittmacher oder mit externer Herzmassage behandelt werden (Tab. 5.18).

Zur Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen siehe Tabelle 5.18.

Eine prophylaktische antiarrhythmische Therapie ist nur bei ausgeprägten Warnarrhythmien angezeigt. Von einer generellen prophylaktischen Gabe (z. B. von Liobcain) ist abzuraten, da sie sogar mit einer etwas erhöhten Letalität behaftet ist.

Prähospitallyse
Der Wert einer Prähospitallyse hängt stark von strukturellen Gegebenheiten ab: In ländlichen Gegenden und in Großstädten mit langen Anfahrtswegen kann durch Beginn der Lysetherapie im Notarztwagen die Ischämiezeit z. T. erheblich verkürzt werden. Die Anwendung des Gewebsplasminaktivators (tPA) oder des anisoylierten Plasmin-Streptokinase-Aktivatorkomplexes (APSAC) zur Prähospitallyse ergab deutliche prognostische Verbesserungen.

Hospitalphase
Die definitive Ausdehnung eines Infarktareals ist keineswegs eine unveränderlich vorgegebene Größe, sondern wird wesentlich durch die Ischämiezeit, den Sauerstoffverbrauch und das Vorhandensein von Kollateralen bestimmt.

Eine *Infarktzonenbegrenzung* erfolgt durch:

- Minimierung der Okklusionszeit durch möglichst rasche Wiedereröffnung des infarktbezogenen Gefäßes
- Minimierung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Wandspannung.

Die Therapie der Hospitalphase umfaßt somit Allgemeinmaßnahmen (Tab. 5.17), interventio-

Tabelle 5.17 Allgemeinmaßnahmen bei Herzinfarkt

▶ Bettruhe	
▶ O_2-Insuffizienz	2 – 4 l/min
▶ Sedierung	
Diazepam	5 mg – 20 mg i. v.
Chlorazepat	50 mg – 150 mg i. v. 50 mg – 200 mg p. o.
▶ Analgesie	
Morphin	2,5 mg – 5 mg i. v.
Buprenorphin	0,2 mg – 0,5 mg s. l.
Fentanyl	0,05 mg – 0,1 mg i. v. 0,15 mg – 0,3 mg i. v.
▶ Ulkusprophylaxe	
Ranitidin	2 × 50 mg i. v.
Famotidin	1 × 20 mg i. v.
▶ Thrombozytenaggregationshemmung	
Acetylsalicylsäure	250 mg – 500 mg i. v.
▶ Antikoagulation	
Heparin	5 000 Bolus
Weiterführung	800 – 1 800 E/h
▶ Nahrungskarenz	24 h

nelle Strategien zur Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, Minimierung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sowie die Behandlung von Komplikationen des Myokardinfarkts.

Den *Therapiestrategien zur Wiedereröffnung des Infarktgefäßes* sind intravenöse und intrakoronare Lysetherapie, die PTCA sowie die Kombination aus Lyse und PTCA zuzurechnen. Wesentlich für den Erfolg der wieder öffnenden Maßnahmen ist die Begleittherapie mit Heparin und Acetylsalicylsäure.

Thrombolytische Therapie
Wirkprinzip aller Thrombolytika ist die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, einer Protease, die die Spaltung von Fibrin bewirkt.

An Fibrinolytika stehen zur Verfügung (Tab. 5.19):

- Streptokinase
- Urokinase
- APSAC (anisoylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivatorkomplex)
- tPA (Gewebsplasmin-Aktivator)
- Prourokinase

Die *therapeutischen Effekte der Thrombolytika* können hinsichtlich zweier Endpunkte beurteilt werden:

- Offenheitsrate des infarktbezogenen Gefäßes („patency rate“) nach 90 min
- prognostische Verbesserung.

Offenheitsraten in der Effektivitätsbeurteilung eines Thrombolytikums besitzen die größte Unterscheidungsschärfe. Die höchsten Offenheitsraten ergeben sich für tPA mit Werten zwischen 70 und 90 %, gefolgt von Prourokinase mit 70 bis 75 %, APSAC mit 55 bis 70 %, Urokinase mit 55 bis 65 % und Streptokinase mit 50 bis 65 %.

Tabelle 5.18 Therapie der Herzrhythmusstörungen

Tachykarde HRS	▶ Vorhofflimmern, Vorhofflattern		
	Bremsung der AV-Überleitung:	Digoxin	2 – 3 × 0,25 mg i. v.
		Digitoxin	2 – 3 × 0,25 mg i. v.
		+ Metropolol	2 – 4 × 5 mg i. v.
		oder Verapamil	1 – 3 × 5 mg i. v.
	Konversion	Sotalol	1– 3 × 40 mg i. v.
		Amiodaron	1– 3 × 150 mg i. v.
		Overdrive-Stimulation (Vorhofflattern)	
		Elektroreduktion (Vorhofflattern, Vorhofflimmern)	50 Ws – 350 Ws
	▶ Ventrikuläre Tachykardien	Metropolol	5 – 15 mg i. v.
		Sotalol	1 – 3 × 40 mg i. v.
		Lidocain	50 mg–150 mg i. v.
		Amiodaron	1 – 3 × 150 mg i. v.
		Ajmalin	25 –75 mg i. v.
		Overdrive-Stimulation	
	Kammerflattern/-flimmern	Defibrillation	150 Ws – 360 Ws
Bradykarde HRS	▶ Sinusbradykardie	Atropin	0,5 mg – 1,5 mg i. v.
	SA-, AV-Blockierungen	Orciprenalin	0,1 mg – 0,5 mg i. v.
		externer Herzschrittmacher	

Tabelle 5.19 Fibrinolytika

	Halbwertzeit	Antigenität	Systemische Wirkung	Dosis
Streptokinase	30 min	+++	+++	1,5 Mio über 60 min
Urokinase	15 min	∅	++	3 Mio über 90 min
APSAC	90 min	+	++	30 mg über 5 min
tPA	5 min	∅	+	15 mg Bolus 50 mg in 30 min 35 mg in 60 min
Prourokinase	5 min	∅	+	20 mg Bolus 60 mg über 60 min

Prognostische Verbesserungen
Für die Thrombolytika Streptokinase, tPA und APSAC ist eine prognostische Verbesserung der therapierten Patienten belegt. Die Hospitalletalität reduziert sich um 20 % bis 50 %. Der prognostische Vorteil von Streptokinase hält sich über einen Beobachtungszeitraum von wenigstens zwei Jahren als positiver Langzeiteffekt.

Die Frage nach der Überlegenheit einer der thrombolytischen Substanzen (Streptokinase, tPA und APSAC) konnte in letzter Zeit zugunsten von tPA, insbesondere bei jüngeren Patienten und bei Vorderwandlokalisation des Infarkts beantwortet werden.

Obwohl die Erfolge der Lysetherapie am größten bei Lysebeginn in den ersten Stunden sind, lassen sich auch für den späten Zeitraum zwischen 12 und 24 Stunden nach Infarktbeginn noch positive prognostische Effekte nachweisen.

Die Indikation zur *Spätlyse* besteht insbesondere bei Persistenz der Beschwerden, großen Infarkten sowie hämodynamischer Instabilität. Ein weiteres Argument für die Spätlyse ist, daß im Langzeitverlauf Patienten mit einem offenen (lysierten) Infarktgefäß eine bessere Prognose aufweisen.

Hochbetagte Patienten über 75 Jahre haben mit einer etwa 20 %igen Krankenhausletalität eine doppelt so hohe Sterblichkeit wie jüngere Patienten. Um so größer ist ihre Therapiebedürftigkeit, zumal Patienten über 75 Jahre mit vier geretteten Leben pro 100 Lysebehandlungen doppelt so viel von einer Lyse profitieren als Patienten unter 65 Jahre.

Die PTCA stellt die invasive Alternative zur Wiedereröffnung eines Infarktgefäßes dar. Sie kann ohne begleitende thrombolytische Therapie oder in Kombination mit Lyseverfahren durchgeführt werden.

In jüngster Zeit erwies sich die *primäre PTCA* als gut begründbare, eventuell überlegene Alternative zur Standardtherapie der intravenösen Lyse. Die klinische Bedeutung der alleinigen PTCA ist aber zwangsläufig gegenüber der leicht durchzuführenden intravenösen Lyse geringer, da nur wenige spezialisierte Zentren über die apparativen Möglichkeiten und die personelle Ausstattung zur PTCA mit einem 24-h-Dienst verfügen.

Das kombinierte Vorgehen von *intravenöser Lyse mit anschließender PTCA* im Vergleich zur intravenösen Lyse allein zeigte, daß die akute Dilatation eines bereits durch Lyse wiedereröffneten Gefäßes mit gutem Fluß keine Vorteile gegenüber der alleinigen Lyse bringt.

Die zusätzliche PTCA bei erfolgloser Lyse und im kardiogenen Schock („rescue angioplasty“) vermag durch die mechanische Wiedereröffnung des Gefäßes die Mortalität auf ein Drittel zu reduzieren.

Wird die PTCA im kurzen zeitlichen Abstand zum Infarkt (2–14 Tage) durchgeführt, so ist nur bei symptomatischen Patienten mit Postinfarktangina, nicht aber bei asymptomatischen Patienten eine Verbesserung der LV-Funktion und eine Verminderung der Reinfarktrate zu erzielen.

Für den *Einsatz der beiden Verfahren Lyse und PTCA* empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Patienten mit frischem Myokardinfarkt werden primär intravenös lysiert. Ist die Lysetherapie erfolgreich (rasche Beschwerdefreiheit, Rückbildung der elektrokardiographischen Infarktzeichen, schneller hoher Enzymgipfel mit raschem Abfall), ist eine akute Angiographie im Infarkt nicht zwingend notwendig.

Zeigt der Patient im Postinfarktstadium weder in Ruhe noch unter Belastung Ischämiezeichen, ist eine definitive invasive Abklärung vor Entlassung des Patienten dennoch sehr empfehlenswert.

Bestehen Zweifel an der Effektivität der Lyse, tritt keine Beschwerdefreiheit ein, ist der Patient hämodynamisch instabil oder ist elektrokardiographisch ein großes Infarktareal betroffen, so sollte zur Lyse eine sofortige Angiographie und – bei verschlossenem Infarktgefäß oder verzögertem Fluß – eine Dilatation durchgeführt werden.

Liegen Kontraindikationen gegen eine systemische Lyse vor, so ist die alleinige PTCA von vornherein Methode der Wahl.

Für den Erfolg der o. g. interventionellen Verfahren ist eine begleitende und weiterführende antikoagulatorische und antiaggregatorische Therapie wichtig.

Die Begleittherapie mit Heparin sollte sofort mit der Diagnosestellung Herzinfarkt erfolgen.

Nach einer initialen Bolusgabe von 5000 E Heparin intravenös sollte die weitere intravenöse Therapie in einer Dosierung durchgeführt werden, die zu einer Verlängerung der Thrombinzeit > 50 sec sowie der partiellen Thromboplastinzeit auf das zwei- bis dreifache der Norm führt. Vor allem bei wenig systemisch wirksamen Thrombolytika wie tPA ist die begleitende Heparintherapie obligat.

Die Heparintherapie wird durchgeführt, um das Fortschreiten der Koronarthrombose sowie die Neuentstehung von Thrombosen im venösen System und von Thromben im linken Ventrikel zu verhindern.

Durch Heparin reduzieren sich die wandadhärenten Thromben im Infarktgebiet auf die Hälfte bzw. ein Drittel. Beim akuten Myokardinfarkt wird damit eine Reduktion der Sterblichkeit sowie der Reinfarktrate erwirkt. Venöse Thrombosen vermindern sich um zwei Drittel, Lungenembolien um die Hälfte.

Der Wert der Heparintherapie steht beim akuten Infarkt somit außer Frage.

Bei unkomplizierten Myokardinfarkten ohne größere hömodynamische Kompromittierung sollte die Vollheparinisierung bis zur Mobilisierung des Patienten durchgeführt werden. Bei Patienten mit deutlicher Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion und / oder Ausbildung von Aneurysmen empfiehlt sich die Umstellung auf Kumarinderivate und dauerhafte Weiterführung der oralen Antikoagulation.

Der Wert von *Acetylsalicylsäure* (ASS) beim akuten Myokardinfarkt erweist sich in einer Reduktion der Krankenhaussterblichkeit um etwa 20%. Durch Kombination von Streptokinase und ASS läßt sich eine Verringerung der Sterblichkeit auf die Hälfte erzielen, so daß ASS als unverzichtbares Therapeutikum beim akuten Myokardinfarkt gelten kann.

Als praktisches Vorgehen empfiehlt sich die sofortige, parallel zur Lyse durchgeführte intravenöse Gabe von Heparin und ASS (250 bis 500 mg). Zur Fortführung der Heparintherapie s. o. ASS sollte über die Akutphase hinaus in der Sekundärprophylaxe des Myokardinfarkts in einer niedrigeren Dosierung (z. B. 100 mg/die) weitergegeben werden.

Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauches

Betablocker vermindern im akuten Myokardinfarkt durch Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks sowie der Inotropie den myokardialen Sauerstoffverbrauch und wirken antiarrhythmisch.

Für die Substanzen Propranolol, Timolol, Metoprolol und Atenolol ist eine Verringerung der Sterblichkeit bei akuter intravenöser Gabe im Infarkt belegt. Die Effekte der Betablockade sind um so günstiger, je mehr die Patienten Hochrisikogruppen mit schlechter myokardialer Pumpfunktion und Rhythmusstörungen angehören. Im wesentlichen erklärt sich die Verbesserung der Prognose durch Betablockade aus der Verringerung des plötzlichen Herztodes. Als weiterer positiver Effekt ist eine Verringerung des Infarktareals um 25% anzusehen.

Betablocker ohne intrinsische Aktivität gehören bei Fehlen von Kontraindikationen (z. B. kardiogener Schock, AV-Blockierungen) *zur Standardtherapie des akuten Myokardinfarktes.*

Bei der Nitrattherapie ist ein prognostischer Effekt von intravenös appliziertem Nitroglycerol/Nitroglyzerin belegt. Bei oraler Gabe von Nitraten konnte keine eindeutige Verbesserung erzielt werden.

Für *Calciumantagonisten* besteht in der Regel keine Indikation beim akuten Myokardinfarkt.

Bereits im Akutstadium des Infarkts können ACE-Hemmer wie Captopril, Lisinopril und Perindopril bei einschleichender Dosierung zu einer Prognoseverbesserung führen.

Eine deutliche Prognoseverbesserung bewirken jedoch ACE-Hemmer, wenn sie in einem zeitlichen Abstand zum Infarkt gegeben werden. So reduzierte Ramipril bei Therapiebeginn 5 Tage nach Infarkt die Krankenhaussterblichkeit um fast 30%. Diese prognostische Verbesserung ist über mehr als 1 Jahr beizubehalten. Unter einer Captopriltherapie, beginnend nach 11 Tagen, läßt sich die Langzeitprognose über mehrere Jahre verbessern.

Therapie der Komplikationen

Tachykarde Herzrhythmusstörungen (siehe Tabelle 5.18).

Ventrikuläre Ektopien von einzelnen Extrasystolen über komplexe Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern sind häufige Komplikationen des akuten Myokardinfarkts.

Eine prophylaktische Therapie sollte nur mit Betablockern unternommen werden. Ein positiver Effekt von prophylaktisch gegebenem Magnesium ist nicht belegt.

Mit Klasse-I- oder Klasse-III-Antiarrhythmika sollte keine prophylaktische Therapie durchgeführt werden.

Treten behandlungsbedürftige Arrhythmien auf, ist mit Betablockern zu beginnen. Sind die Ektopien refraktär gegen Betablockade, kann zu intravenös appliziertem Lidocain oder Sotalol (Tab. 5.18) gewechselt werden.

Bei Ineffizienz stehen Ajmalin und i.v.-Amiodaron als Alternativen zur Verfügung.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie die *Elektroreduktion* und die *Defibrillation* kommen bei Versagen der medikamentösen Therapie zum Tragen. Ventrikuläre Tachykardien können durch Überstimulation oder Elektroreduktion, Kammerflattern und Kammerflimmern durch Defibrillation terminiert werden.

Bei atrialen Tachykardien wie Vorhofflimmern und Vorhofflattern sind die Bremsung der AV-Überleitung, die Konversion zu Sinusrhythmus sowie die Rezidivprophylaxe Therapieziele (Tab. 5.18). Die Bremsung der AV-Überleitung kann mit Digitalis, Betablockern oder Verapamil angestrebt werden.

Zur *Konversionsbehandlung* empfiehlt sich Solalol sowie die Elektroreduktion. Dabei muß bedacht werden, daß allen aufgeführten antiarrhythmischen Substanzklassen (Ausnahme Digitalis) eine mehr oder weniger ausgeprägte negative Inotropie anhaftet und die Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmikapotentiell eine proarrhythmische Wirkung besitzen.

Die Maßnahmen zur *Therapie der Herzinsuffizienz* bis zum *kardiogenen Schock* sind in Tabelle 5.20 aufgeführt.

Beim komplizierten Myokardinfarkt mit unterschiedlichen Graden der Myokardinsuffizienz ist ein zentraler Venenkatheter obligat, ein Einschwemmkatheter oft erforderlich.

Beim diastolischen Versagen mit erhöhten enddiastolischen Drücken und Lungenödem steht die Vorlastsenkung ganz im Vordergrund. Eine schnell durchzuführende, effektive Maßnahme ist die Herzbettlage (Aufsetzen des Patienten, Tieflage der Beine).

Die zusätzliche Tieflage der Beine, eventuell kombiniert mit Anlegen und Insufflieren einer Blutdruckmanschette kann zu einer akuten Verschiebung von 0,5 bis 1 l Blut in die Venen der unteren Extremitäten mit entsprechender Entlastung führen (unblutiger Aderlaß).

Medikamentös führen die hochdosierte intravenöse Nitroglyzeringabe und die i. v.-Gabe von Schleifendiuretika über die Verschiebung der intravasalen Blutmenge in periphere venöse Kapazitätsgefäße zu einer Vorlastsenkung.

Im schweren Lungenödem mit ausgeprägter Hypoxie kann die maschinelle Beatmung mit hohem *positiv endexspiratorischem Druck* (PEEP) notwendig werden.

Bei Versagen der systolischen Funktion mit erniedrigtem Herzzeitvolumen kommen die Nachlastsenkung sowie positiv inotrop wirksame Medikamente zum Einsatz. Die therapeutische Eskalation erfolgt über Digitalis und den Beta-1-Stimulator Dobutamin bis hin zum Adrenalin.

Die Wirkung der Katecholamine kann durch Phosphodiesterase-III-Hemmer wie Amrinon, Enoximon oder Piroximon, die einen Abbau des zyklischen AMP hemmen, verstärkt werden. Oft

Tabelle 5.20 Therapie der Herzinsuffizienz

Vorlastsenkung		
	Herzbettlage	
	Nitroglycerin	2 mg – 6 mg/h
	Schleifendiuretika	
	Furosemid	40 mg – 120 mg i. v.
	Etacrynsäure	50 mg – 100 mg i. v.
Positive inotrope Stimulation		
	Digoxin	2–3 × 0,25 mg i. v.
	Dobutamin	2,5 µg – 15 µg/kg × min
	Epinephrin	0,01 mg – 0,1 mg/kg
	Amrinon	0,5 mg/kg Bolus, Dauertherapie: 5 – 10 µg/kg × min
	Enoximon	0,5 – 1mg/kg Bolus, Dauertherapie: 5 – 20 µg/kg × min
Nachlastsenkung		
	Nitroprussidnatrium	0,3 µg/kg × min initial, weiter 1 µg – 6 µg/kg × min
	Urapidil	10 mg – 50 mg i. v.,

erlauben Phosphodiesterase-III-Hemmer eine Dosisreduktion der Katecholamine.

Systolische wie diastolische Funktion können durch Senkung der Nachlast (arterieller Druck) verbessert werden. Eine sehr schnelle Blutdrucksenkung mit Titration der Werte ermöglicht Nitroprussidnatrium. Gut steuerbar ist ebenfalls eine Behandlung mit Urapidil.

Eine Nachlastsenkung mit Verbesserung der Koronarperfusion kann durch die aortale Gegenpulsation erreicht werden.

Mechanische Assistsysteme, die über verschiedene Pumpensysteme eine Kreislaufzirkulation mit Herzzeitvolumina zwischen 2 l/min und 5 l/min gewährleisten, besitzen derzeit meist experimentellen Charakter und haben noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden.

5.11.8 Sekundärprophylaxe

Die Sekundärprophylaxe umfaßt Maßnahmen zur Verminderung von Morbidität und Letalität der KHK nach Erstmanifestation, sei es nach dem Auftreten einer Angina pectoris oder nach einem Myokardinfarkt.

Die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt verfolgt mehrere Ziele:

- Verhinderung des Fortschreitens der Arteriosklerose
- Reduktion der koronaren Todesfälle
- Reduktion der Reinfarkte.

Zur Sekundärprophylaxe gehören Veränderungen des Lebensstils, medikamentöse Therapie sowie interventionelle Maßnahmen.

5.11.8.1 Veränderungen des Lebensstils

Bei der Beseitigung atherogener Risikofaktoren kommt der *Nikotinabstinenz* eine wesentliche Bedeutung zu. So ließ sich die koronare Sterblichkeit sowie die Reinfarktrate bei Patienten nach Bypass-Operation durch Nikotinkarenz deutlich reduzieren.

Eine weitere wesentliche Maßnahme besteht in der *Reduktion einer ausgeprägten Adipositas* (+20 % über Normalgewicht nach Broca). Zwar ist es schwierig, einen direkten prognostischen Wert der Gewichtsreduktion zu beweisen, jedoch ist die Adipositas häufig mit unzweifelhaft belegten atherogenen Risikofaktoren wie Hyperlipidämie und arterieller Hypertonie vergesellschaftet.

Der Wert körperlichen Trainings nach *Myokardinfarkt* ist umstritten: zwar führt körperliches Training zur Reduktion der kardiovaskulären Letalität um 25 %, andererseits wird eine Zunahme nichttödlicher Reinfarkte um 30 % beobachtet. Diese Reinfarkte ereignen sich gehäuft in den ersten 8 Wochen nach Myokardinfarkt. Aus diesen Ergebnissen ist abzuleiten, daß körperliche Aktivität nach Infarkt nach Einhalten folgender Kautelen zu erfolgen hat:

Keine Belastung bei Herzinsuffizienz, komplexen Arrhythmien, ungenügend therapiertem Hochdruck, Postinfarktangina und Ventrikelaneurysmen. Der Trainingsbeginn sollte nicht zu früh erfolgen und sich auf aufbauende Stufenprogramme stützen.

5.11.8.2 Medikamentöse/interventionelle Therapie

Für mehrere Substanzen und therapeutische Maßnahmen ist ein günstiger Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität belegt.

Aggregationshemmung. Mit ASS in einer Dosis von 160 mg pro Tag in den ersten 5 Wochen nach Infarkt ist eine Abnahme der kardiovaskulären Todesfälle (um 23 %) sowie der Reinfarkte (um 50 %) zu erreichen, die auch noch nach 2 Jahren bestand.

Insgesamt kann durch ASS mit Tagesdosen im mittleren Dosisbereich zwischen 75 und 325 mg in der Sekundärprophylaxe die kardiovaskuläre Letalität um 15 %, die Reinfarktrate um 30 % gesenkt werden.

Der therapeutische Wert der *Routineantikoagulation nach Myokardinfarkt* wird kontrovers diskutiert. Einigkeit herrscht aber darüber, daß Patienten mit ausgedehnten Infarktarealen und deutlich eingeschränkter Auswurffraktion, mit Aneurysmen, bei Nachweis von wandadhärenten Thromben und bei Vorhofflimmern auf Dauer antikoaguliert werden sollten.

Betablockade. Mit den beta-1-selektiven Substanzen Atenolol und Metoprolol ist eine Verbesserung der Prognose in der frühen Postinfarktphase zu erreichen (s. oben). Prognostische Verbesserungen im Langzeitverlauf sind für Propranolol, Metoprolol und Timolol belegt. Durch eine Langzeittherapie ist die Sterblichkeit um 25 % zu senken. Für Betablocker mit intrinsischer Aktivität sind diese günstigen Wirkungen jedoch nicht zu zeigen.

Bei Fehlen von Kontraindikationen sollten routinemäßig beta-1-selektive Blocker schon während der Akutphase des Infarkts gegeben und die orale Langzeittherapie über wenigstens zwei Jahre fortgeführt werden.

Der Stellenwert der *ACE-Hemmer* in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit asymptomatischer KHK und eingeschränkter Ventrikelfunktion wird dadurch deutlich, daß Captopril die Ausbildung einer schweren Herzinsuffizienz nach zwei Jahren um ein Drittel vermindern kann. Damit ist den ACE-Hemmern in der Therapie des Postinfarktpatienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion ein fester Platz zugewiesen.

Die verschiedenen Substanzklassen der Kalziumantagonisten sind bis heute den eindeutigen Beweis einer sekundärprophylaktischen Wirksamkeit schuldig geblieben.

Lipidsenkung:
Kürzlich konnte erstmals eine prognostische Verbesserung von Cholesterinsynthesehemmern gezeigt werden. Simva-Statin führte dabei nach gut fünf Jahren zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 35 %. Bemerkenswerterweise war auch erstmals die Gesamtmortalität um 30 % gesenkt.

Zur Bedeutung der perkutanen transluminalen Corangioplastie sowie der Bypass-Operationen s. o.

5.11.8.3 Antiarrhythmische Therapie (vgl. auch 5.11.5 Herzrhythmusstörungen)

Medikamentöse Therapie

Klasse-I-Antiarrhythmika (Vaughan-Williams-Klassifikation)
Mit Klasse-I-Antiarrhythmika ist bei Patienten nach Myokardinfarkt bei prophylaktischer Gabe trotz initialer Suppression ventrikulärer Extrasystolen oder komplexer ventrikulärer Arrhythmien keine Reduktion der Letalität zu erreichen. Für Medikamente wie Flecainid, Encainid und Moricicin wird sogar eine Übersterblichkeit berichtet.

Klasse-II-Antiarrhythmika

Betablocker sind potente Antiarrhythmika, die in der Sekundärprophylaxe eine prognostische Verbesserung bewirken (s. oben).

Die in den Postinfarktinterventionsstudien belegte Verminderung der Sterblichkeit beruht überwiegend auf der Verhinderung des plötzlichen Herztodes und belegt die effektive antiarrhythmische Wirkung der Klasse II.

Klasse-III-Antiarrhythmika

Durch Amiodaron ist eine Verringerung des plötzlichen Herztodes in der Postinfarktphase zu erzielen, jedoch muß der Stellenwert dieses mit starken Nebenwirkungen behafteten Medikamentes in der Sekundärprophylaxe weiter geprüft werden.

Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD).
Weltweit wurden bei Hochrisikogruppen für den plötzlichen Herztod (Zustand nach Reanimation, schlechte LV-Funktion, komplexe Arrhythmien) mehr als 50 000 ICD implantiert. Der plötzliche Herztod konnte damit eindrucksvoll auf 1 bis 3 %/Jahr reduziert werden. Die weitere Prognose dieser Patienten ist jedoch ganz entscheidend vom Fortschreiten der Myokardinsuffizienz bestimmt. Obwohl durch den ICD der Rhythmustod drastisch vermindert wird, ist bisher aufgrund der dominierenden Progression der Myokardinsuffizienz. Der Stellenwert des ICD in der Postinfarktphase ist daher noch nicht geklärt.

Unsere Empfehlung zur *antiarrhythmischen Differentialtherapie nach Infarkt* schließt eine Risikostratifizierung der Patienten ein. Kriterien sind:

- Symptomatik (Zustand nach Reanimation, (Prä)Synkope
- verminderte linksventrikuläre Funktion (EF < 40 %)
- komplexe Arrhythmien im Langzeit-EKG
- vorhandene Spätpotentiale
- auslösbare Tachyarrhythmien
- reduzierte Frequenzvariabilität.

Entsprechend werden folgende Gruppen definiert:

- Patienten mit niedrigem Risiko: Sie weisen keinen oder einen Risikofaktor auf, die jährliche Sterberate liegt unter 2 %.
- Patienten mit mittlerem Risiko: Sie weisen einen bis drei Risikofaktoren auf, die jährliche Sterberate liegt zwischen 2 und 5 %.
- Patienten mit hohem Risiko: Sie sind symptomatisch und/oder weisen alle Risikofak-

toren auf; ihre jährliche Sterberate liegt über 20 %.

Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko werden bei Fehlen von Kontraindikationen einer Therapie mit Betablockern über wenigstens zwei Jahre zugeführt.

Patienten der Hochrisikogruppe werden im asymptomatischen Stadium nicht antiarrhythmisch behandelt. Entwickeln diese Patienten Symptome, werden im Rahmen einer erfolgskontrollierten Therapie eine programmierte Ventrikelstimulation durchgeführt und serielle Medikamententestungen (Sotalol, Amiodaron) unternommen. Sind die Tachykardien in der invasiven Kontrolle effektiv supprimiert, wird die als effektiv getestete Medikation weitergeführt. Läßt sich medikamentös keine ausreichende Suppression erreichen, so wird ein ICD implantiert.

Bei symptomatischen Patienten kommt es vor, daß trotz Dokumentation von spontanen ventrikulären Tachykardien oder von Kammerflimmern diese Rhythmusstörungen in der elektrophysiologischen Untersuchung nicht auslösbar sind. In solchen Fällen ist die Effizienztestung einer medikamentösen Therapie nicht möglich, so daß bei diesen Gruppen primär ein ICD implantiert werden muß.

Primär mit einem ICD werden auch Patienten versorgt, deren linksventrikuläre Funktion so schlecht ist, daß sie den negativ inotropen Effekt möglicher Antiarrhythmika hämodynamisch nicht tolerieren.

5.12. Cor pulmonale

S. Felix

Eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf führt zu einer Belastung des rechten Ventrikels. Eine derartige pulmonale Hypertonie liegt vor, wenn der pulmonal-arterielle Druck 30/15 mmHg (bzw. 20 mmHg Mitteldruck) überschreitet.

Als „Cor pulmonale" bezeichnet man eine Hypertrophie und/oder Dilatation des rechten Ventrikels durch eine pulmonale Hypertonie infolge einer Erkrankung der Lunge, der Lungengefäße oder des Lungengerüstes.

Definitionsgemäß wird somit gefordert, daß für den Begriff des Cor pulmonale alle sonstigen Störungen des Herzens ausscheiden, die als Folge eines anderen Herzleidens – z. B. Linksherzinsuffizienz oder Herzklappenfehler – auftreten, auch wenn sekundär schwere Veränderungen der Lungenstrombahn entstehen.

Nach dem klinischen Verlauf wird unterschieden zwischen Cor pulmonale acutum und Cor pulmonale chronicum.

5.12.1 Akutes Cor pulmonale

Eine akute Druckerhöhung im Lungenkreislauf führt zu einer akuten Druckbelastung des rechten Ventrikels.

Ätiologisch steht beim akuten Cor pulmonale die Lungenembolie an erster Stelle, so daß an diesem Beispiel die Klinik erörtert werden soll.

Unter einer Lungenembolie versteht man eine akute Verlegung der Arteria pulmonalis oder eines oder mehrerer ihrer Äste in erster Linie durch die Einschwemmung losgelöster Thromben aus den Körpervenen oder aus dem Herzen.

Rund 90 % aller thrombotischen Embolien entspringen aus dem Einzugsgebiet der Vena cava inferior. Seltene Ursachen einer Lungenembolie sind die Einschwemmung von Luft, Fett, Knochenmark, Fremdkörper und anderes.

Die abrupt einsetzende Druckerhöhung im Lungenkreislauf kann eine rasche Dilatation und Insuffizienz der rechten Herzkammer verursachen.

Die akute Rechtsherzinsuffizienz führt zu einem Blutstau vor dem rechten Herzen mit einem entsprechenden Anstieg des Venendruckes.

Die *akute Verlegung des Stromgebietes der Arteria pulmonalis* bewirkt eine drastische Abnahme des Blutstromes im Lungenkreislauf und eine entsprechende Abnahme des Blutangebotes an den linken Ventrikel. Eine größere Lungenembolie kann zu einem schlagartigen Anstieg des pulmonal-arteriellen Drucks führen. Der rechte Ventrikel ist an größere Druckbelastungen nicht adaptiert. Falls der pulmonal-arterielle Druck 50 mmHg systolisch (bzw. 30 mmHg Mitteldruck) überschreitet, kann ein akutes Rechtsherzversagen entstehen. Wenn das diastolische Blutangebot an den linken Ventrikel zu stark abfällt, ist ein kardiogener Schock die Folge.

Die *Verlegung eines größeren pulmonal-arteriellen Stromgebietes* führt zu einer Abnahme des

Ventilations-Perfusionsquotienten: der befallene Lungenbezirk wird lediglich ventiliert, jedoch nicht adäquat durchblutet. Eine massive Lungenembolie verursacht dadurch zwangsläufig eine arterielle Hypoxie. Durch eine zusätzlich auftretende reflektorische Bronchokonstriktion sowie eine Eröffnung intrapulmonaler Shunts kommt es zu einer weiteren Verschlechterung der Hypoxie.

Zusätzlich verursacht eine Freisetzung vasoaktiver Mediatoren eine Konstriktion von Lungengefäßen im Emboliegebiet, aber auch in nicht unmittelbar von der Embolie betroffenen Lungenabschnitten. Letzterer Mechanismus führt zu einer weiteren kritischen Beeinträchtigung der pulmonalen Zirkulation.

Bei kleineren, distalen Embolien entwickelt sich häufig ein Lungeninfarkt. Demgegenüber sind Lungeninfarkte bei großen, zentral gelegenen Embolien seltener.

Symptomatik. Da bei Lungenembolien meist als Emboliequelle eine Thrombose in den unteren Extremitäten in Frage kommt, kann anamnestisch oft eine längere Bettruhe bzw. eine kürzlich durchgeführte Operation eruiert werden. Bezüglich der Risikofaktoren für eine Venenthrombose siehe Kapitel 6.2.

Kleinere Lungenembolien zeigen oftmals nur flüchtige Symptome wie Hustenreiz, mehr oder weniger stark ausgeprägte atemabhängige Thoraxschmerzen oder kurzfristige Tachykardien. Größere Lungenembolien verursachen häufig einen akuten, heftigen Thoraxschmerz und eine massive Luftnot mit Vernichtungsgefühl. Bei einer fulminanten Lungenembolie bestehen meist Zeichen eines kardiogenen Schocks.

Nach Symptomatik und Hämodynamik werden Lungenembolien in vier Schweregrade eingeteilt (Tab. 5.21). Diese Einteilung ist insbesondere für weitere, sofort einzuleitende therapeutische Maßnahmen sinnvoll.

Diagnostik. Bei einer akuten Lungenembolie besteht meist eine Tachypnoe und eine Tachykardie. Bei einer hämodynamisch relevanten Lungenembolie ist das Pulmonalklappensegment des II. Herztones akzentuiert. Gelegentlich kommt es infolge einer Rechtsherzbelastung zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Bei distal in der Peripherie gelegenen Embolien finden sich häufig die auskultatorischen Symptome einer Pleuritis. Unabhängig vom Schweregrad der Embolie kommt es im weiteren Verlauf zu Temperaturerhöhungen. Größere Lungenembolien führen immer zu einem Blutdruckabfall bzw. zu einer Schocksymptomatik (Tab. 5.21).

Eine plötzliche Drucksteigerung im Lungenkreislauf bewirkt eine akute Rechtsherzbelastung, die sich im *Elektrokardiogramm* in einem inkompletten bis kompletten Rechtsschenkelblock und Repolarisationsstörungen bis hin zu ST-Elevationen in den rechtspräkordialen Ableitungen äußern kann.

Zusätzlich kann als Folge einer Vorhofüberdehnung ein P-dextroatriale auftreten. Die Überlastung des rechten Ventrikels kann auch zu einer Änderung oder Drehung der Herzachse führen: S_IQ_{III}-Typ mit negativem T in III (McGinn-White-Syndrom), $S_IS_{II}S_{III}$-Typ (oder Sagittaltyp). Meist sind die EKG-Veränderungen flüchtig und können daher nur durch eine engmaschige EKG-Kontrolle erfaßt werden.

Bei der Röntgen-Thoraxaufnahme finden sich häufig nur diskrete Veränderungen. Gelegentlich kommt es zu einem Zwerchfellhochstand und Pleuraerguß auf der von der Embolie betroffenen Seite. Selten tritt eine Hilusamputation mit einer entsprechenden Aufhellung des Lungenflügels auf (Westermark-Zeichen). Häufiger ist eine Vergrößerung des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofs, seltener eine Dilatation der Vena cava superior zu erkennen.

Echokardiographie. Eine akute Dilatataion des rechten Ventrikels läßt sich echokardiographisch gut darstellen. Doppler-echokardiographisch kann der *Druck im rechten Ventrikel* bestimmt werden, falls zusätzlich eine Trikuspidalklappeninsuffizienz besteht.

Nuklearmedizinische Diagnostik. Durch die *Lungenperfusionsszintigraphie mittels* ^{99m}*Tc*-markierten Mikrospheren *kann der Perfusionsdefekt* genau *dargestellt werden*. Falls es die klinische Situation des Patienten erlaubt, sollte diese Untersuchung mit einem Inhalations-Szintigramm kombiniert werden. Eine embolietypische Befundkonstellation ist ein Perfusionsdefekt mit einer weitgehend normalen Belüftung. Sollte im betroffenen Lungenabschnitt neben einem Perfusionsdefekt keine Belüftung vorliegen, so ist nach primär pulmonalen Erkrankungen (z. B. Emphysem, Bronchiektasen, Atelektase ect.) zu fahnden. Gelegentlich kann eine gestörte Perfusion und Ventilation auch bei einer Lungenembolie vorkommen, dies ist besonders dann der

Fall, wenn bei dem Patienten eine obstruktive Lungenerkrankung vorliegt.

Der Goldstandard zur Beurteilung der Ausdehnung einer Lungenembolie ist die *Pulmonalisangiographie*, die auch notfallmäßig durchgeführt werden kann.

Die hämodynamische Bedeutung einer Lungenembolie kann durch *Druckmessungen im kleinen Kreislauf mittels Einschwemmkatheter* bzw. Multi-purpose-Katheter erfolgen.

Bei einer akuten Lungenembolie größeren Ausmaßes kommt es immer zu einem entsprechenden *Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes* (Tab. 5.21). Infolge Hyperventilation ist bei kleineren Lungenembolien der arterielle pCO_2 normal oder sogar erniedrigt.

Bei Beatmung mit reinem Sauerstoff kommt es zu keinem adäquaten Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks.

Derzeit existiert keine für eine Lungenembolie typische laborchemische Befundkonstellation. Eine Erhöhung der ALAT (GPT) und LDH findet sich auch bei anderen Erkrankungen. Bei einer massiven Lungenembolie kann es auch zu einem CK-Anstieg kommen.

In der Differentialdiagnose kommt ein akuter Herzinfarkt oder ein disseziierendes Aortenaneurysma in Frage.

Therapie. Auch bei einer kleineren Lungenembolie ist eine PTT-wirksame Heparinisierung eine dringliche Indikation, um ein weiteres thrombotisches apositionelles Wachstum im Bereich des Embolus zu verhindern.

Bei Verdacht auf eine Lungenembolie sollten keine diagnostischen Maßnahmen die sofortige Heparingabe (z. B. 10 000 E i.v.) verzögern.

Eine Lungenembolie mit hämodynamischen Auswirkungen (Blutdruckabfall) ist ein bedrohliches Krankheitsbild. Der Patient sollte sofort auf eine entsprechend ausgerüstete Intensivstation verlegt werden. Aber auch eine „kleine" Lungenembolie bei bereits vorliegenden Lungenerkrankungen (Lungenemphysem, Cor pulmonale, Pneumokoniosen) kann tödlich enden.

Bei einer massiven oder fulminanten Lungenembolie mit instabiler Hämodynamik besteht eine Indikation zu einer *thrombolytischen Therapie*.

Neuere Studien haben gezeigt, daß eine thrombolytische Therapie im Vergleich zu einer Heparintherapie zu einer schnelleren Rekanalisation des embolisch verlegten Gefäßes und damit zu einer beschleunigten Reperfusion des betroffenen Lungenabschnittes führt. Bewährt hat sich eine hochdosierte Kurzlyse mit Streptokinase (1,5 Mio E i.v. über 30–60 Minuten). Falls erforderlich, kann dann die Lysetherapie mit 500 000 E/Stunde über 2–3 Stunden fortgeführt werden. Alternativ kommt eine hochdosierte Kurzlyse mit Urokinase (1 Mio E i. v. über 10 Minuten, danach 2 Mio E über 2 Stunden) in Frage. Auch rt-PA (100 mg i. v. über 2 Stunden) wird zur Thrombolysetherapie der Lungenembolie verwendet. Sollte eine thrombolytische Therapie nicht erfolgreich sein, kann versucht werden, unter Durchleuchtungskontrolle das thrombotische Material in den verlegten Pulmonalgefäßen

Tabelle 5.21 Schweregradeinteilung der Lungenembolien nach Grosser/Krefeld

Schweregrad	I	II (submassiv)	III (massiv)	IV (fulminant)
Klinik	kurzfristige Symptomatik: Dyspnoe, thorakaler Schmerz evtl. Folgezustände: Hämoptoe, Fieber Pleuraerguß	leichtgradige, anhaltende Sympt.: akut auftretende Dyspnoe, Tachypnoe, thorakaler Schmerz, Tachykardie evtl. Folgezustände wie bei I	ausgeprägte, anhaltende Sympt.: akute schwere Dyspnoe, Tachypnoe Tachykardie, thorakaler Schmerz Zyanose, Unruhe-Angst, Synkope	zusätzlich zu III: ausgeprägte Schocksymptomatik (Herz-Kreislauf-Stillstand)
• Systemischer arterieller Blutdruck	normal	normal (leicht erniedrigt)	erniedrigt	stark erniedrigt mit kleiner Amplitude
• Pulmonalarterieller Druck	normal	normal (leicht erhöht)	PA-Mitteldruck 25–30 mmHg	PA-Mitteldruck > 30 mmHg
• PaO_2	normal	~80 mmHg	< 70 mmHg	< 60 mmHg

mittels eines Multi-purpose-Katheters mechanisch zu zerkleinern.

Bei einer Kontraindikation zu einer thrombolytischen Therapie kommt eine *operative Embolektomie* in Frage. Bei kleineren und submassiven Lungenembolien (Schweregrad I, II) besteht keine Indikation zur thrombolytischen Therapie.

Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte eine positiv inotrope Therapie mit Dobutamin in hohen Dosierungen eingeleitet werden.

In der älteren Literatur wird empfohlen, bei einer Lungenembolie zur Entlastung des rechten Ventrikels Nitropräparate zu verabreichen. Diese Therapieempfehlung ist heute obsolet. Nitropräparate führen durch eine Zunahme des venösen Pooling zu einer weiteren Abnahme des diastolischen Blutangebotes an den linken Ventrikel, womit den therapeutischen Bemühungen zur hämodynamischen Stabilisierung des Patienten nicht gedient ist.

Bei größeren Lungenembolien sollte zur Verbesserung des Flüssigkeitsangebots an den linken Ventrikel eine rasche Volumenzufuhr (Plasmaexpander, Elektrolytlösungen) erfolgen.

Es gelten hier die gleichen Therapieprinzipien wie bei dem seltenen Krankheitsbild eines rechtsventrikulären Infarktes (siehe dort).

Bei einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks sollte eine Sauerstoffzufuhr über eine Atemmaske (3–4 l/min) erfolgen.

Bei einer hochgradigen Ateminsuffizienz oder einer Schocksymptomatik ist eine sofortige endotracheale Intubation und künstliche Beatmung erforderlich.

Falls trotz ausreichender Antikoagulation oder bei Kontraindikation zur Antikoagulantienbehandlung rezidivierende Lungenembolien auftreten, so ist zur Verhinderung von Lungenembolien aus dem Einstromgebiet der unteren Körperhälfte eine Schirmfilterimplantation in die Vena cava inferior eine adäquate Maßnahme.

Rezidivprophylaxe. Umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß Patienten während der ersten drei Monate nach Lungenembolie durch Rezidivembolien bzw. Rezidivthrombosen gefährdet sind. Es empfiehlt sich daher eine Therapie mit Cumarinderivaten (therapeutische Quick-Einstellung) für 1/2 Jahr. Bei Rezidiven bzw. bei Gerinnungsdefekten (ATIII-Mangel, ProteinS- oder ProteinC-Mangel) sollte eine Dauerprophylaxe mit einem Cumarinderivat durchgeführt werden.

5.12.2 Chronisches Cor pulmonale

Bei chronischen Lungenparenchymerkrankungen mit einer alveolären Hypoventilation kommt es zu einer reflektorischen Vasokonstriktion der Arteriolen mit einem entsprechenden Druckanstieg in den Pulmonalarterien.

Bei Lungenparenchymerkrankungen kann es darüber hinaus zu einer hämodynamisch relevanten Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes kommen, falls durch einen Kapillar- bzw. Arteriolenuntergang der Querschnitt der arteriellen Lungenstrombahn um mehr als 2/3 abnimmt. Auch rheologische Faktoren wie z. B. eine Zunahme des Hämatokrits durch eine kompensatorische Polyglobulie bei chronischen Atemwegserkrankungen führen zu einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf.

Pathogenese. Für eine pulmonale Hypertonie und damit für die Entstehung eines chronischen Cor pulmonale kommen primär parenchymatöse pulmonale Erkrankungen sowie vaskuläre Erkrankungen im Lungenkreislauf in Frage.

Von den parenchymatösen Erkrankungen ist die häufigste Ursache eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Asthma bronchiale, obstruktives Emphysem, chronische Bronchitis).

Seltenere Ursachen sind restriktive Parenchymerkrankungen, (u. a. Lungenfibrosen).

Die häufigste vaskuläre Ursache eines chronischen Cor pulmonale sind rezidivierende Mikroembolien.

Seltene Ursachen sind Vaskulitiden sowie eine primäre pulmonale Hypertonie.

Hämodynamik. Eine Zunahme des pulmonal-vaskulären Widerstandes (Normalwert bis 100 dyn × s × cm^{-5}) führt zu einer *Druckbelastung des rechten Herzens*. Eine pulmonale Hypertonie liegt vor, wenn der pulmonal-arterielle Druck die Normwerte von 30/15 mmHg bzw. den pulmonal-arteriellen Mitteldruck von 20 mmHg über-

schreitet. Der Schweregrad eines Cor pulmonale wird mittels Druckmessungen in der Pulmonalarterie eingeteilt: man unterscheidet drei Schweregrade, das *latente Cor pulmonale*, das *manifeste Cor pulmonale* und das *dekompensierte Cor pulmonale*.

Bei einem *latenten Cor pulmonale* ist der systolische und diastolische Druck in der Pulmonalarterie unter Ruhebedingungen normal. Unter Belastung kommt es jedoch zu einem pathologischen Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes (Mitteldruck > 20 mmHg).

Beim *manifesten Cor pulmonale* sind bereits in Ruhe der systolische und diastolische Druck in der Pulmonalarterie erhöht. Der rechtsatriale Druck liegt noch im Normbereich. Unter körperlicher Belastung steigen die pulmonal-arteriellen Druckwerte deutlich an.

Beim *dekompensierten Cor pulmonale* ist bereits der rechtsatriale Druck erhöht (> 8 mmHg). Es bestehen zusätzlich die klinischen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz in Ruhe.

Die Symptomatik des Cor pulmonale parenchymatöser Genese wird durch die zugrundeliegende pulmonale Erkrankung beeinflußt (s. Kap. 7).

Rechtsherzinsuffizienz äußert sich in einem inadäquaten Anstieg des Herzminutenvolumens unter Belastung. Ein weiteres führendes Symptom ist eine Belastungsdyspnoe.

Im weiteren Verlauf ist der rechte Ventrikel auch in Ruhe nicht mehr in der Lage, genügend Blut durch die Lunge zum linken Vorhof zu pumpen. Das Herzminutenvolumen ist bereits in Ruhe deutlich erniedrigt, die Patienten geben eine *starke Schwindelneigung* an. Gelegentlich treten durch die Rechtsherzbelastung bedingte stenokardische Beschwerden auf.

Das Vollbild eines dekompensierten Cor pulmonale ist gekennzeichnet durch eine massive *Einflußstauung* (prominente, bis zum Kieferwinkel gestaute Halsvenen). Außerdem kommt es zur Ausbildung ausgeprägter Beinödeme (initial Knöchelödeme, im weiteren Verlauf prätibiale Ödeme bis hin zur Anasarka).

Die chronische Einflußstauung führt auch zur Ausbildung eines mehr oder weniger ausgeprägten Aszites und zu einer Stauungsleber. Eine Stauungsleber kann einen bindegewebigen Umbau der Leber („Cirrhose cardiaque“) zur Folge haben.

Diagnostik.

Im *Elektrokardiogramm* finden sich die Zeichen der Rechtsherzbelastung und Rechtsherzhypertrophie: Rechtstyp oder Sagittaltyp, im Vergleich zu den S-Zacken hohe R-Zacken in den rechtspräkordialen Ableitungen.

Ferner bestehen in diesen Ableitungen Repolarisationsstörungen. Häufig findet sich ein Rechtsschenkelblock (Abb. 5.107).

Im *Echokardiogramm* ist das Septum interventriculare als Ausdruck der Druckbelastung des rechten Ventrikels deutlich verdickt. Häufig besteht eine paradoxe Septumbewegung. Der rechte Ventrikel und die Pulmonalarterie sind dilatiert. Als Folge der Druckerhöhung in der Pul-

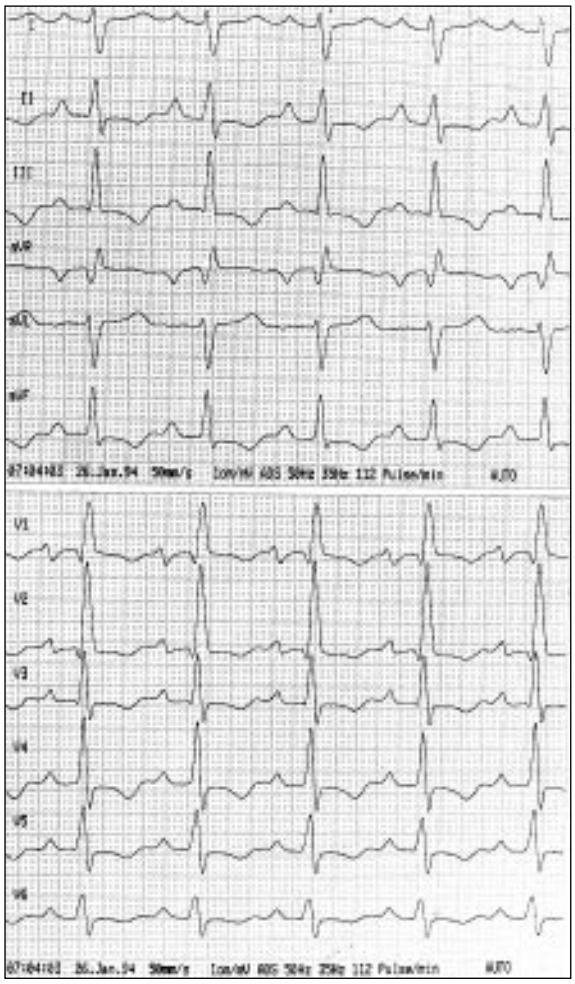


Abb. 5.107 EKG einer Patientin mit einem Cor pulmonale infolge einer schweren pulmonalen Hypertonie Hypertrophie des rechten Ventrikels, kompletter Rechtsschenkelblock.

monalarterie kommt es zu einem vorzeitigen Schluß der Pulmonalklappe, die sich dann in der späteren Systole wieder öffnen kann (typische W-Form in der M-Mode-Echokardiographie bei hohem pulmonal-vaskulären Widerstand). Doppler-echokardiographisch kommt es bei Zunahme der pulmonalen Hypertonie zu einer Abnahme der rechtsventrikulären Ejektionszeit.

Röntgen-Thoraxaufnahme. Initial findet sich lediglich ein meist prominenter Pulmonalisbogen und eine Erweiterung der zentralen Lungenarterien. Beim manifesten Cor pulmonale sind die peripheren Lungenarterien enggestellt (Kalibersprung) (Abb. 5.108). In der Radiologie bezeichnet man dann die fehlende Lungengefäßzeichnung als eine „peripher helle Lunge". In der Seitenaufnahme ist der Retrosternalraum durch den vergrößerten, hypertrophierten rechten Ventrikel ausgefüllt.

Bei der *Lungenfunktionsprüfung* finden sich in Abhängigkeit vom Ausmaß der zugrundeliegenden pulmonalen Erkrankung die Zeichen der Partial- bzw. Globalinsuffizienz (siehe Kap. 7).

Der Schweregrad des Cor pulmonale läßt sich am besten durch eine *Rechtsherzkatheteruntersuchung* beurteilen (Einteilung der Schweregrade des Cor pulmonale siehe oben).

In erster Linie richtet sich die Therapie gegen die zugrundeliegende Lungenerkrankung. Eine medikamentöse Drucksenkung im Lungenkreislauf hat sich als wenig erfolgversprechend erwiesen: durch Vasodilatoren wird neben dem pulmonalarteriellen Druck der arterielle Blutdruck im gleichen Ausmaß gesenkt. Trotzdem erscheint ein Versuch einer medikamentösen *Drucksenkung mit Nitraten oder Calciumantagonisten* gerechtfertigt. Neuerdings werden auch Prostaglandinderivate intravenös zur Senkung des pulmonal-vaskulären Widerstandes eingesetzt.

Bei kardialen Ödemen sollten Diuretika verordnet werden.

Bei einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz und einer nachgewiesenen arteriellen Hypoxämie ist eine *chronische Sauerstoffgabe* (2–3 l O_2/min über 16 Stunden) eine sinnvolle Maßnahme zur Senkung des pulmonal-vaskulären Widerstandes. In einigen Fällen kann auch eine klinische Besserung durch die Sauerstofftherapie erzielt werden. Bei Beginn der Sauerstofftherapie sollte eine Neigung zu Hyperkapnie durch engmaschige Blutgasanalysen ausgeschlossen werden.

Die Prognose eines dekompensierten Cor pulmonale ist auch heute noch ernst. Gefürchtet sind bedrohliche ventrikuläre Rhythmusstörungen. Bei Dekompensation eines chronischen Cor pulmonale beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 20 %. Neuerdings kommt bei dekompensiertem Cor pulmonale eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation zur Prognoseverbesserung dieses schweren Krankheitsbildes in Frage.

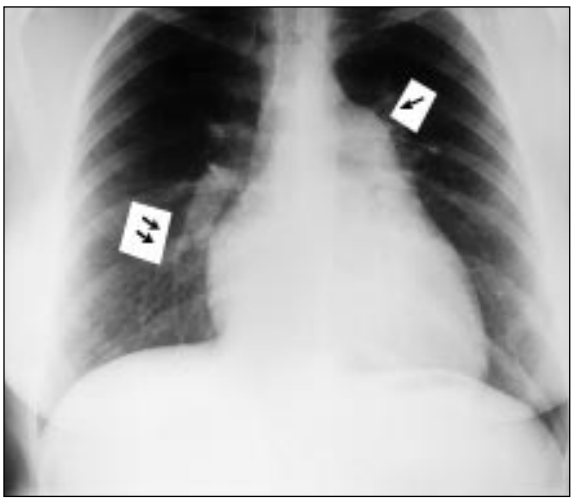


Abb. 5.108 Röntgenthoraxaufnahme (anterior-posterior) einer Patientin mit einer schweren pulmonalen Hypertonie.
Betontes Pulmonalissegment (1 Pfeil)
Kalibersprung der Pulmonalarterien von zentral nach peripher (2 Pfeile)

5.13. Hypertonie

K.-L. Schulte

Nach Richtwerten der Weltgesundheitsorganisation wird von einer arteriellen Hypertonie gesprochen, wenn sogenannte Gelegenheitsblutdruckwerte von oder über 160/95 mmHg gemessen werden (siehe Abschnitt 1.2.6).

Epidemiologie. Die manifeste arterielle Hypertonie und die koronare Herzkrankheit (siehe Abschnitt 11) gehören zu den häufigsten und gesundheitspolitisch bedeutendsten Herz-Kreislauf-Krankheiten. Ergebnisse aus epidemiologischen Querschnittsuntersuchungen, die in München (1980/81), Lübeck (1984) und Augsburg (1984) durchgeführt wurden, ergaben übereinstimmend eine Prävalenz der Hypertonie bei durchschnittlich 20–25 % der erwachsenen Bevöl-

kerung. Allerdings nimmt die Häufigkeit der Hypertonie mit steigendem Lebensalter zu und erreicht jenseits des sechzigsten Lebensjahres bei Männern und Frauen Werte von fast 40 %. In den jüngeren Altersgruppen sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Das häufige Vorkommen und die Tatsache, daß das Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln, mit steigendem Blutdruck zunimmt und bei Hypertonikern doppelt so groß ist wie bei Normotonikern, belegen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Erfassung, sinnvollen Stufendiagnostik und effektiven Behandlung.

Pathogenese. Die chronische arterielle Hypertonie ist eine Erkrankung mit unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese, jedoch mit Gemeinsamkeiten in Verlauf, Prognose und Therapie. Zur genetischen Belastung ist bekannt, daß eine Hypertonie gehäuft bei Kindern von hypertonen Eltern auftritt. Der genaue Erbgang ist nicht bekannt.

Zu den äußeren Einflüssen, welche die Entstehung des Hochdruckes begünstigen, gehören Übergewicht, hohe Kochsalzaufnahme mit der Nahrung, starker Alkoholkonsum und psychosozialer Streß.

Dem Wesen nach ist die Hypertonie eine Regulationskrankheit, die aus einer gestörten Beziehung zwischen den einzelnen den Blutdruck regulierenden Größen resultiert. Dabei scheint das zentrale Nervensystem eine bedeutende Rolle zu spielen. Die Störung der postulierten Funktionskreise läßt auf Störung bestimmter neurogener Mechanismen, z. B. Baro-Rezeptorenfunktion und -einstellung, pressorischer hormonaler Systeme wie das sympathoadrenale System, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Plasma in Beziehung zum Elektrolytstoffwechsel sowie lokaler Renin-Angiotensin-Systeme in Gefäßen, Nieren und Herz, depressorischer Substanzen wie die Prostaglandine, die Kinine und weitere Peptide sowie auch des kardiovaskulären Systems selbst schließen.

Ätiologisch sind trotz zahlreicher Erkenntnisse bei der Hypertonie viele Probleme ungelöst; nur bei etwa 5–10 % der Patienten ist die auslösende Ursache feststellbar (sekundäre Hypertonie). Bei mehr als 90 % kann die Ursache nicht nachgewiesen werden (sog. primäre oder essentielle Hypertonie). Zunehmende Beachtung findet unter anderem die Rolle der unterschiedlichen Salzsensitivität und die Bedeutung der Insulinresistenz.

Pathophysiologie.

Der Blutdruck ist das Produkt aus Herzzeitvolumen und totalem peripheren Widerstand, die damit die entscheidenden Faktoren für die Blutdruckhöhe sind.

In den Anfangsstadien und bei jüngeren Patienten ist das Herzminutenvolumen im Mittel gegenüber Normalpersonen erhöht, der periphere Widerstand normal oder erhöht, das Schlagvolumen meist normal. Beim Fortschreiten der Erkrankung und im höheren Lebensalter normalisiert sich das Herzminutenvolumen, und der periphere Widerstand ist erhöht. Die chronische arterielle Hypertonie führt also anfänglich durch Steigerung des peripheren Widerstandes zur Herzbelastung. Dabei steht die Druckbelastung des Ventrikels im Vordergrund; es ist aber auch eine Volumenbelastung bei zusätzlichen extrakardialen Faktoren möglich.

Die kardiale Belastung bei arterieller Hypertonie kann über lange Zeit kompensiert werden und zwar durch Entwicklung einer Linksherzhypertrophie, deren Entwicklung unter anderem durch Noradrenalin und Angiotensin II stimulierte Protoonkogene gefördert wird.

Die *Linksherzhypertrophie* stellt dabei einen unabhängigen und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Bereits im Stadium der Linksherzhypertrophie sind wesentliche Größen der Herzfunktion in Beziehung zum Myokardgewicht gegenüber der Norm herabgesetzt und das Verhältnis des myokardialen Sauerstoffverbrauchs zur Herzleistung zu Ungunsten letzterer gestört. In diesem Stadium sind die Koronararterien noch normal, jedoch schon eine Mikroangiopathie nachweisbar (Abb. 5.09).

Die *Herzinsuffizienz* wird ebenfalls häufig durch eine arterielle Hypertrophie induziert und zwar durch:

- die Druckbelastung des linken Ventrikels,
- eine relative Hypoxie des Myokards, wenn die Blutversorgung mit dem Sauerstoffbedarf, der durch die gesteigerte Arbeit des linken Ventrikels hypertrophierten Muskelmasse benötigt wird, nicht Schritt hält;

- Verstärkung der Hypoxie im Falle einer zusätzlich bestehenden koronaren Herzerkrankung;
- eine organisch bedingte Hypoxie des Myokards, da die Hypertonie die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung beschleunigt.

Daraus geht hervor, daß die Störung der linksventrikulären Dynamik und die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bei einer Koinzidenz von Hypertonie und koronarer Herzkrankheit besonders groß ist.

Mit fortschreitender Hypertonie werden die Verminderung der renalen Durchblutung und die gestörte Ausscheidungsfunktion der Niere zu bedeutenden Faktoren. Es entwickelt sich neben einer Arteriosklerose der afferenten und efferenten Arteriolen eine Glomerulosklerose mit daraus resultierender herabgesetzter glomerulärer Filtrationsrate und tubulärer Dysfunktion. Die dadurch reduzierte Natrium- und Wasserausscheidung begünstigt eine Volumenbelastung des Herzens mit Entwicklung einer Herzinsuffizienz. *Die Hypertonieformen lassen sich pathogenetisch und differentialdiagnostisch nach folgenden Gesichtspunkten einteilen:*

I. Primäre oder essentielle Hypertonie (91–95 %)

II. Sekundäre bzw. symptomatische Hypertonie (5–10 %)

1. Renalparenchymatös (3–5 %)

a) Beidseitig chronische Glomerulonephritis, chronische Pyelonephritis, Zystennieren, im Rahmen interner Grunderkrankungen wie Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa, diabetische Nephropathie und andere.

b) Fakultativ einseitig (1–3 %)
Hydronephrose oder Pyonephrose, meist infolge einer Nephrolithiasis,
Hypoplasie,
Pyelonephritische Schrumpfniere
Nierentumor
Nierentuberkulose

2. Renovaskulär (2–3 %)
Ein- und beidseitige Nierenarterienstenosen
Segment- und Polarterienstenosen
Nierenarterienaneurysma
arteriovenöse Fistel (z. B. nach Trauma)
Thrombose oder Embolie der Nierenarterie

3. Endokrin (etwa 1 %)
Phäochromozytom

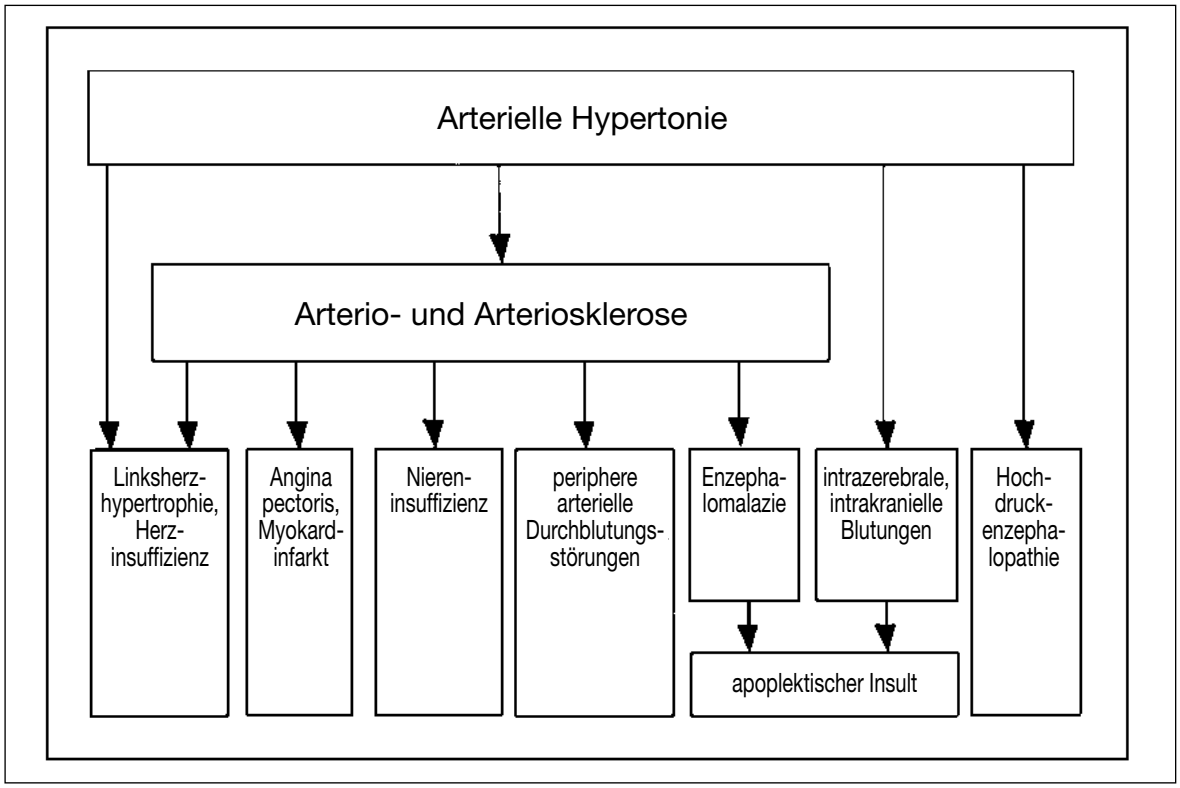


Abb. 5.109 Komplikationen und Folgekrankheiten der arteriellen Hypertonie

Conn-Syndrom
Cushing-Syndrom

4. *Kardiovaskulär (< 1 %)*
   Aortenisthmusstenose
   Koarktation der Aorta

5. *Neurogen (<1 %)*
   Carotissinusausfall (Entzüngelungshochdruck), z. B. durch Polyneuritis (Porphyrie, Thallium)
   Hirntumor
   Poliomyelitis

6. *Medikamentös (etwa 1 %)*
   Ovulationshemmer
   Carbenoxolon, Lakritze (Pseudo-Conn-Syndrom)
   Monoaminooxidase-Hemmer und Käsegenuß (Tyramin)
   Cyclosporin, nichtsteroidale Antirheumatika

7. *Umweltfaktoren*
   (siehe Realisationsfaktoren der essentiellen Hypertonie)

Neben der Einteilung nach der Ätiologie kann in bestimmte *Schweregrade* unterteilt werden, die sich auf die Blutdruckhöhe (Tab. 5.22) oder auf eine Einteilung der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahre 1978 nach Zielorganschäden und Begleiterkrankungen durch Arteriosklerose beziehen:

Schweregrad I: keine Organschäden
Schweregrad II: Linksherzhypertrophie im EKG oder Echokardiogramm, Proteinurie, Serumkreatinin leicht erhöht (bis 2 mg/dl)

Schweregrad III: Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Apoplexie, Myokardinfarkt, exsudative Retinopathie, Aortenaneurysma.

Tabelle 5.22 Einteilung der Hypertonie

Nach WHO (1978):			
Normotonie	SBD < 140	und	DBD < 90 mmHg
erhöhter Blutdruck	SBD 140 – 165/5	oder	DBD 90 – 95 mmHg
Hypertonie	SBD ≥ 160	oder	DBD > 95 mmHg
In Anlehnung an das Joint National Committee (1993)			
Milde Hypertonie	DBD 90 – 100 mmHg		
Mittelschwere Hypertonie	DBD 100 – 115 mmHg		
Schwere Hypertonie	DBD ≥ 115 mmHg		

Als Sonderform seien hier die Schwangerschaftshypertonie und die maligne Hypertonie erwähnt, die sich durch einen progredienten Verlauf, einen diastolischen Druck > 130 mmHg, Entwicklung einer Niereninsuffizienz und einen Augenfundus III-IV auszeichnet.

Eine Symptomatik kann trotz Bestehens einer Hypertonie fehlen oder geringfügig sein.

Nicht selten sind Hypertoniker beschwerdefrei und die Blutdruckerhöhung wird zufällig entdeckt. Beschwerden wie Ohrensausen, Schwindelgefühl, Kopfdruck und vermehrtes Herzklopfen während körperlicher Belastung können durch eine Blutdrucksteigerung hervorgerufen werden.

Weitere Symptome entstehen aus den Folgeerkrankungen der Hypertonie, die vor allem das Herz einschließlich der Koronargefäße, die zerebralen Gefäße und die Niere betreffen (Abb. 5.109).

Am Herzen führt eine länger dauernde Hypertonie zur Linksherzhypertrophie, die sicher nur durch eine Echokardiographie objektiviert werden kann.

Im Gegensatz dazu ist das EKG deutlich weniger sensitiv. Röntgenologisch tritt erst in fortgeschrittenen Stadien eine Verbreiterung des Herzschattens nach links auf (Dilatation des linken Ventrikels). Beim Altershochdruck ist die Aorta verbreitert, verlängert und vermehrt schattendicht mit prominentem Aortenkopf.

Die arterielle Hypertonie begünstigt das *Auftreten arteriosklerotischer Veränderungen* an allen Arterien und speziell den Koronararterien im Sinne einer koronaren Herzkrankheit mit ihrem Manifestationsformen Angina pectoris, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod und Linksherzinsuffizienz.

Koronare Herzkrankheit und therapierefraktäre Herzinsuffizienz sind Todesursache bei 66 % aller Patienten mit arterieller Hypertonie.

Zerebral führen die Auswirkungen der arteriellen Hypertonie an den Gefäßen in Form arte-

riosklerotischer Durchblutungsstörungen zu den verschiedensten Symptomen. Sie reichen von zerebraler Ischämie, Hirninfarkt, hypertoner Massenblutung bis hin zur akuten Hochdruckenzephalopathie. An zerebralen Nachfolgeerkrankungen versterben 14% aller Hypertoniker.

An den Nieren kann die manifeste Hypertonie zur Arteriosklerose der Nierengefäße führen. Sie führt zur Störung der Nierenfunktion mit Retention harnpflichtiger Substanzen und kann schließlich zur terminalen Niereninsuffizienz übergehen.

Die Diagnose wird durch mindestens 3 Blutdruckmessungen an verschiedenen Tagen im Sitzen nach 2–5 Minuten Ruhe gestellt (1.2.6). Bei der Erstuntersuchung sollte der Blutdruck an beiden Armen gemessen werden. Nach der Diagnosestellung schließt sich zur ätiologischen Differenzierung, zur Schweregradbeurteilung und zur Erfassung von Risikofaktoren ein *diagnostisches Stufenprogramm* an, das bei allen Hochdruckkranken durchzuführen ist. Dabei müssen diagnostischer Aufwand und Therapiemöglichkeiten in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander stehen. Je nach Ausgangsblutdruckwerten sollte gleichzeitig mit dem Beginn oder aber erst nach Ablauf der wichtigsten diagnostischen Maßnahmen eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Die Diagnostik kann bei mehr als der Hälfte der Hypertoniker zum größten Teil ambulant erfolgen.

Diagnostisches Stufenprogramm
(Empfehlung zur Basisdiagnostik des Hochdrucks)

Grundprogramm

- Anamnese: Körperliche Untersuchung
  Blutdruckmessung an beiden Armen
- Harnuntersuchung (Protein, Sediment oder Streifentest, Glucose)
- Labor (Kreatinin, Kalium, Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Harnsäure und ggf. Calcium)
- zusätzliche Untersuchung: Elektrokardiogramm (12 Ableitungen)
  Nierensonographie
- Röntgen-Thorax, wenn diastolischer Druck mehrfach > 105 mmHg
- Röntgen-Darstellung der Nierenarterien (intrarterielle DSA-Angiographie) bzw.
- mittels farbkodierter Duplexsonographie als Screening
  insbesondere bei indirekten Hinweisen auf Nierenarterienstenose
  bei medikamentös schwer einstellbarer Hypertonie
  bei jüngerem Lebensalter
- Fundoskopie.

Weitere *spezielle diagnostische Verfahren* zur Klärung sekundärer Hypertonieformen und von Befunden aus dem diagnostischen Stufenprogramm schließen ein:

- angiographische Untersuchung, Computertomographie, Szintigraphie
- Hormonanalysen (Katecholamine im 24-h-Urin, Plasma-Renin-Aktivität, Aldosteron im 24-h-Urin, Cortisol im Plasma)
- bioptische Verfahren (z. B. Nierenbiopsie).

Die Prognose bezüglich Lebenserwartung und Komplikationen bei chronischer arterieller Hypertonie hat sich durch die antihypertensive Therapie ganz wesentlich verbessert.

Unverändert hoch trotz medikamentöser Therapie sind die Inzidenzen des Myokardinfarkts und des plötzlichen Herztodes. Voraussetzung jeder Therapie ist die richtige Indikationsstellung und die nachweisliche Effektivität der Therapie, wobei bei allen Medikamenten eine Responderrate von etwa 50% zu erwarten ist. Neben der Pharmakotherapie muß bei den sekundären Hypertonieformem die Möglichkeit einer kausal-operativen Behandlung geprüft werden. Diese Therapieformen sind unter anderem bei Aortenisthmusstenose, Tumoren der Nebennieren und bei fakultativ einseitigen Nierenerkrankungen zu erwägen, wenn die verbleibende Niere noch nicht zu stark in Mitleidenschaft gezogen wurde. Bei einer Nierenarterienstenose muß die Indikation zur operativen Therapie jedoch streng gestellt werden. Sowohl bei arteriosklerotischen Abgangsstenosen als auch bei der fibromuskulären Dysplasie der Nierenarterien bei jüngeren Hypertoniepatientinnen ist die Angioplastie mit Ballonkatheter erfolgreicher und von weniger Komplikationen begleitet.

Therapie. *Jede chronische arterielle Hypertonie ist behandlungsbedürftig, wobei immer auch die Tätigkeit und Fahrtauglichkeit der Patienten berücksichtigt werden sollten.*

Grundsätzlich ist bei Personen mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 90 und

104 mmHg oder systolischen Werten über 160 mmHg zunächst eine *Behandlung* des Hochdruckes *mit nichtmedikamentösen Allgemeinmaßnahmen* einzuleiten.

Diese beinhalten eine Gewichtsreduktion auf das Normalgewicht, Alkoholbeschränkung auf unter 30 g/Tag, Verminderung der Kochsalzaufnahme auf 5–6 g/Tag, dynamische körperliche Belastung, Abbau von Streßfaktoren und die Bekämpfung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Rauchen und erhöhte Serumcholesterolwerte. Während eine milde Hypertonie nicht sofort medikamentös behandlungsbedürftig ist, sollte bei *mittelschwerer Hypertonie* mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 105 und 114 mmHg, bei *schwerer Hypertonie* mit diastolischen Blutdruckwerten von oder über 115 mmHg und bei einer *malignen Hypertonie* in der Regel *sofort begonnen werden*.

Eine medikamentöse Therapie der systolischen Hypertonie ist zu erwägen, wenn die systolischen Blutdruckwerte über 180 bis 200 mmHg liegen oder wenn bei Werten über 160 mmHg kardiovaskuläre Organkomplikationen oder weitere Risikofaktoren bestehen.

Die medikamentöse Therapie sollte eine Sicherung der Diagnose durch Blutdruckmessung unter optimalen Bedingungen, richtige Meßtechnik, Vorliegen mehrerer Meßergebnisse im hypertonen Bereich und Abgrenzung von vorübergehenden Blutdrucksteigerungen voraussetzen. Jede arterielle Hypertonie erfordert eine individuelle Behandlung. Angestrebt wird ein Blutdruck von ≤140/90 mmHg. Dieses Blutdruckniveau sollte bei Hochdruckpatienten ohne kardiovaskuläre Komplikationen in der Regel innerhalb von Wochen oder einigen Monaten erreicht werden. Bei älteren Patienten wird dieses Ziel wegen unerwünschter Nebenwirkungen jedoch nicht immer erreichbar sein. Trotzdem ist unumstritten, daß sowohl die Therapie der diastolischen als auch der isolierten systolischen Hypertonie in höherem Lebensalter vor allem mit kardioselektiven β-Rezeptorenblockern und Diuretika die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität senkt. Nach ihrem Wirkmechanismus lassen sich die *Antihypertensiva* einer der folgenden Gruppen zuordnen:

- Diuretika
- Medikamente, welche die Sympatikusfunktion beeinflussen
- direkte Vasodilatantien
- Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems.

Als *Basisantihypertensiva* sind kardioselektive β-Rezeptorenblocker, Diuretika, Calciumantagonisten, Konversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer) und neu hinzugekommen auch postsynaptische alpha-1-Blocker zu empfehlen.

Die *antihypertensive Therapie* kann in Form einer Monotherapie oder einer Kombinationstherapie durchgeführt werden. Bei der *Kombinationsbehandlung werden Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Nebenwirkungen kombiniert*. Dadurch lassen sich häufig synergistische Wirkungsverstärkungen erzielen und das häufige Auftreten von Nebenwirkungen durch zu hohe Dosierungen einer einzelnen Substanz vermeiden.

Die Kombination soll unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, von Begleiterkrankungen, Wirkungsmechanismen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen zusammengestellt werden. Bei älteren Patienten (über 65 Jahren) mit arterieller Hypertonie ist zu beachten, daß oft auch eine koronare Herzerkrankung und eine zerebrale vaskuläre Insuffizienz bestehen, so daß eine besonders schonende Blutdrucksenkung unter Vermeidung von orthostatisch wirkenden Antihypertensiva anzustreben ist.

Wegen der verminderten kardialen Regulationsbreite sind hohe Dosierungen von negativinotrop wirksamen Medikamenten zu vermeiden, der Kaliumhaushalt zu bilanzieren und die physische Konditionierung sinnvoll zu gestalten. Wegen gehäufter Depressionen und Schlafstörungen sollte kein Reserpin verabreicht und tagsüber stark sedierend wirkende Medikamente vermieden werden. Wegen der nicht selten verminderten Nierenfunktion ist bei Kreatininwerten über 2 mg/dl ein Schleifendiuretikum das Saluretikum der Wahl.

Unter einer hypertensiven Krise wird ein anfallsweise plötzlich auftretender erheblicher Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes verstanden. Hypertensive Krisen sind bei allen Hypertonieformen und nach plötzlichem Absetzen von Antihypertensiva möglich.

Die Symptomatik wird von der Höhe des absoluten Blutdrucks, von der Geschwindigkeit des Blutdruckanstiegs, von der Dauer der Krise (Minuten, Stunden oder Tage) bestimmt.

Sie äußert sich in zerebralen Erscheinungen (Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Benommenheit und andere), Sehstörungen (Augenflimmern, Ringe oder Blitze vor den Augen, vorübergehender Visusverlust, Erblinden) und kardialen Beschwerden (Herzklopfen, Tachykardie, Dyspnoe, Angina pectoris, akute Linksherzinsuffizienz, Myokardinfarkt).

Infolge der vitalen Bedrohung des Patienten ist eine rasche Behandlung notwendig, allerdings sollte insbesondere bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen der Blutdruck nicht zu massiv und abrupt gesenkt werden. Eine erste Absenkung des Blutdrucks auf systolische Werte > 160 mm Hg und diastolische Werte bis 110 mm Hg ist anzustreben.

Bei der ambulanten Erstbehandlung können 5–10 mg Nifedipin als Kapsel zerbissen und geschluckt werden. Dies kann nach 10 bis 15 Minuten wiederholt werden. Bei unzureichender Wirkung bestehen folgende Alternativen: 25 mg Captopril sublingual, 0,15 mg Clonidin in 10 ml NaCl 0,9 % langsam über 10 min i.v., 6,25 mg Dihydralazin i.v. oder Urapidil mit einer Dosierung von 12,5 bis 25 mg langsam i.v. Bei Zeichen der Überwässerung können zusätzlich 20–40 mg Furosemid intravenös gegeben werden.

Bei der stationären Fortsetzung der ambulant begonnenen Therapie sollte zusätzlich vor allem Nitroprussid-Natrium und bei Phäochromozytomverdacht Phentolamin verabreicht werden. Nitroprussid-Natrium hat bei parenteraler Applikationsweise die Vorteile einer raschen Wirksamkeit, guter Steuerbarkeit und einer 100%igen Responderrate. Bei hypertensiver Krise infolge terminaler Niereninsuffizienz sollte eine Dialyse-Therapie veranlaßt werden.

Der *Stufenplan der medikamentösen Therapie* greift bei der Monotherapie auf eines der genannten Basis-Antihypertonika zurück.

Ziel der Blutdruckbehandlung ist es, den Blutdruck mit dem nebenwirkungsärmsten Mittel zu normalisieren.

Die Auswahl richtet sich nach Begleiterkrankungen, individueller Verträglichkeit und Alter. Bei den β-Rezeptorenblockern sollten vor allem kardioselektive bzw. solche mit vasodilatatorischer Komponente eingesetzt werden. Kalziumantagonisten unterscheidet man in solche, die stärker wie Verapamil und schwächer wie Diltiase die Herzfrequenz senken, die Überleitung in AV-Knoten beeinflussen und andere vom Dihydropyrintyp wie Nifedipin. Dabei sind neuere Substanzen wie Felodipin und Nisoldipin besonders gefäßselektiv, bzw. auch ohne Retardierung langzeitwirksam wie Amlodipin.

Bei den ACE-Hemmern sind neben der Wirkdauer möglicherweise auch die Lipophilie und damit die Beeinflussung lokaler Renin-Angiotensin-Systeme wichtig wie auch renale versus hepatische Elimination.

Bei ungenügender Blutdrucksenkung sollte nicht bis zur Maximaldosis gesteigert (Zunahme der Nebenwirkungen!), sondern auf eine Zweierkombination gewechselt werden.

Denkbar sind Kombinationen von Diuretika mit β-Rezeptorenblockern oder Calciumantagonisten und stärker wirksam eine Kombination von Diuretika mit ACE-Hemmern oder von Calciumantagonisten mit ACE-Hemmern.

Kommt es bei der Austestung verschiedener Zweierkombinationen nicht zu einer ausreichenden Blutdrucknormalisierung, kann ein geeignetes drittes Antihypertensivum hinzugefügt werden wie zum Beispiel ein Diuretikum mit ACE-Hemmer und Calciumantagonisten, oder man kombiniert mit weiteren Substanzgruppen wie Vasodilatatoren oder postsynaptischen alpha-1-Rezeptorenblocker.

Eine ungenügende Blutdrucksenkung auch unter verschiedenen Dreierkombinationen wird *Therapieresistenz* genannt.

Diese kann durch inkomplette oder fehlende Medikamenteneinnahme verursacht sein. Ferner sind Mißachtung von Allgemeinmaßnahmen und die Einnahme von Medikamenten, die eine Hypertonie begünstigen (Estrogene, Glucocorticoide, nichtsteroidale Antiphlogistika) zu berücksichtigen, schließlich auch eine unerkannte sekundäre Hypertonie.

Die wichtigsten Antihypertensiva sind mit Nebenwirkungen in der Tabelle 5.23 aufgeführt.

Tabelle 5.23 Antihypertensiva zur Langzeittherapie (Einzelsubstanzen)

Freiname	Handelsname[a]	Tagesdosis[b]	Wichtige Nebenwirkungen
1. Beta-Rezeptorenblocker			
a) **nicht Beta1-selektiv**			
Alprenolol	Aptin (50)® Aptin-Duriles (200)®	2 × 50 – 2 × 200 200 – 400	Bradykardie, Herzinsuffizienz bei vorgeschädigtem Herzmuskel, Bronchospasmus, Kältegefühl in den Extremitäten
Bupranolol	Beladrenol 100® Beladrenol 200®	1 – 3 × 100 1 × 100 – 2 × 200	**Kontraindikationen:** AV-Block 2. und 3. Grades, manifeste Herzinsuffizenz, obstruktive Ventilationsstörung, sinuatrialer Block, Sinus-Knoten-Syndrom
Carazolol	Conducton (5)®	3 × 6 – 3 × 10	
Carteolol	Endak 5® Endak 10®	5 – 20	
Mepindolol	Corindolan mite (2,5)® Corindolan (5)®	2 × 2,5 – 5	
Metipranolol	Disorat 20®	2 – 3 × 20	
Nadolol	Solgol mite (60)® Solgol (120)®	30 – 120	
Oxprenolol	Trasicor 80® Trasicor retard (160)®	2 × 80 – 2 × 160 160	
Penbutolol	Betapressin (40)®	1 × 20 – 2 × 40	
Pindolol	Visken (5)®, mite (2,5)® Visken (15)® Visken retard (20)®	2 – 3 × 5 15	
Propranolol	Dociton 40® Dociton 80® Dociton retard mite (80)® Dociton retard (160)®	2 × 40 – 4 × 80 1 × 80 – 2 × 160	
	Obsidan 25® Obsidan 40® Obsidan 80® Obsidan 100® Obsidan retard®	2 × 12,5 – 160 160 – 320	
Sotalol	Sotalex mite (80)® Sotalex (160)®	2 × 80 – 2 × 160	
b) **relativ Beta1-selektiv**			
Acebutolol	Neptal (200)® Neptal 400® Prent (200)® Prent 400®	2 × 200 – 400	Nebenwirkungen und Kontraindikationen: siehe vorhergehende Seite
Altenolol	Atendol 50® Atendol 100® Falitonsin 50® Falitonsin 100® Tenormin 25® Tenormin 50® Tenormin 100®	25 – 100	
Betaxolol	Kerlone (20)®	10 – 20	
Bisoprolol	Concor 5® Concor 10®	2,5 – 10	
Celiprolol	Selectol (200)®	200 – 400	
Metoprolol	Beloc mite (50)® Beloc (100)® Beloc Duriles (200)® Beloc-Zok mite (47,5)® Beloc-Zok (95)® Lopresor mite (50)® Lopresor (100)® Prelis (50)® Prelis (100)® Prelis (200)®	2 × 50 – 2 × 100 200 1 × 47,5 1 × 95	

[a] Die Zahlen, entweder Bestandteil des eingetragenen Warenzeichens oder zur Orientierung in Klammern hinzugefügt, geben die Substanzmenge pro Tablette in mg an.
[b] Die Dosisempfehlungen entsprechen nicht in allen Fällen den Angaben in den Packungsbeilagen.

Tabelle 5.23 Antihypertensiva zur Langzeittherapie (Einzelsubstanzen)

Freiname	Handelsname[a]	Tagesdosis[b]	Wichtige Nebenwirkungen
Talinolol	Cordanum 50® Cordanum 100®	1 × 50 – 3 × 100	
c) **Beta- und Alpha-Rezeptorenblocker**			
Caredilol	Dilatrend (25)®	1 × 12,5 – 2 × 25	Orthostatische Hypotonie, zusätzlich alle bei den Beta-Rezeptorenblockern genannten Nebenwirkungen und Kontraindikationen
2. Diuretika			
a) **Thiazid-Diuretika**			
Bendro-flumethiazid	Sinsalin (5)®	2,5 – 5	Hypokaliämie (erhöhte Digitalisempfindlichkeit), Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hyponaträmie, Dehydratation
Butizid	Saltucin (5)®	2,5 – 5	
Chlortalidon	Hygroton (25)® Hygroton (50)®	12,5 – 25	
Clopamid	Brinaldix (20)®	10 – 20	
Hydrochloro-thiazid	diu-melusin (25)®	12,5 – 50	
	Disalunil (25)® Esidrix (25)®		
Indapamid	Natrilix (2,5)®	2,5	
Mefrusid	Baycaron (25)®	12,5 – 50	
Metolazon	Zaroxolyn mite (2,5)® Zaroxolyn (5)®	2,5 – 5	
Quinethazon	Aquamox (50)®	25 – 50	
Trichlormethiazid	Esmarin (4)®	2 – 4	
Xipamid	Aquaphor 10® Aquaphor 40®	5 – 40	
b) **Schleifendiurektika** (bei Niereninsuffizienz mit Serumkreatinwerten > 2 mg/dl)			
Bumetanid	Fordiuran (1)®	1 – 2 × 0,5 – 1	Hypokaliämie (erhöhte Digitalisempfindlichkeit), Hyponaträmie, Dehydratation, Hyperglykämie, Hyperurikämie,
Etacrynsäure	Hydromedin (50)®	1 – 2 × 25 – 50	
Etozolin	Elkapin mite (200)® Elkapin (400)®	1 × 100 – 2 × 200	
Furosemid	Lasix (40)®	1 – 2 × 20 – 80	
Piretanid	Arelix mite (3)® Arelix (6)®	1 – 2 × 1,5 – 3	
	Arelix RR (6)®	1 – 2 × 3 – 6	
Torasemid	Unat®	1 – × 2,5	
3. Calcium-Antagonisten			
a) **Dihydropyridin-Typ**			
Felodipin	Modip® Modip 10® Munobal® Munobal 10®	1 × 5 – 10	Kopfschmerzen, Exanthem, Flush, Ödeme
Isradipin	Lomir (2,5)® Vascal (2,5)®	2 × 1,25 – 5	
Nicardipin	Antagonil 20® Antagonil 30®	3 × 20 – 30	
Nifedipin	Adalat (10)® Adalat retard (20)®	3 × 10 – 20 2 – 3 × 20	

[a] Die Zahlen, entweder Bestandteil des eingetragenen Warenzeichens oder zur Orientierung in Klammern hinzugefügt, geben die Substanzmenge pro Tablette in mg an.
[b] Die Dosisempfehlungen entsprechen nicht in allen Fällen den Angaben in den Packungsbeilagen.

Tabelle 5.23 Antihypertensiva zur Langzeittherapie (Einzelsubstanzen)

Freiname	Handelsname[a]	Tagesdosis[b]	Wichtige Nebenwirkungen
Nifedipin	Adelat SL (20)® Corinfar (10)® Corinfar retard (20)®	2 × 20	
Nisoldipin	Baymycard (5)® Baymycard 10®	2 × 5 – 10	
Nitrendipin	Bayotensin mite (10)® Bayotensin (20)®	10 – 20	
Nilvadipin	Escor (8)® Escor forte (16)®	8 – 16	
b) **andere Calcium-Antagonisten**			
Diltiazem	Dilzem (60)® Dilzem retard (90)®	2 – 4 × 90	Kopfschmerzen, Exanthem, Ödeme, AV-Überleitungsstörungen (Vorsicht bei Kombination mit Betablockern)
Verapamil	Cardibeltin (60)® Falicard (40)® Falicard (80)® Falicard retard (120)® Falicard long (180)® Isoptin mite (40)® Isoptin (80)® Isoptin (120)® Isoptin KHK retard (120)® Isoptin RR (240)® Veranorm retard 120/240®	1 – 2 × 120–240	Obstipation, AV-Überleitungsstörungen (Vorsicht bei Kombination mit Betablockern)
4. ACE-Hemmer			
Captopril	Lopirin-Cor (12,5)® Lopirin 25/50® Cor-Tensobon (12,5)® Tensobon 25/50®	2 × 12,5 – 3 × 50[c]	Husten, Exahthem, Niereninsuffizienz, Geschmacksstörungen, angioneurotisches Ödem. Bei Diuretika-Vorbehandlung starker Blutdruckabfall bei Erstdosis möglich. Als Diuretikum keinen Kaliumsparer verwenden.
Cilazapril	Dynorm 0,5/1,0/2,5/5,0®	1,0 – 5,0[c]	
Enalapril	Enalapril 5 BC® Pres 2,5/5/10/20® Xanef 5/10/20® Xanef Cor (2,5)®	2,5 – 40[c]	
Fosinopril	Fosinorm 10® Fosinorm 20® Dunacil 10® Dunacil 20®	10 – 20	
Lisinopril	Acerbon 2,5/5/10/20® Coric mite (5)® Coric (10)® Coric forte (20)®	2,5 – 40[c]	
Perindopril	Coversum 4®	2 – 4[c]	
Quinapril	Accupro 5/10/20®	2,5 – 40[c]	
Ramipril	Delix 1,25/2,5/5® Vesdil mite (1,25)® Vesdil (2,5)® Vesdil forte (5,0)®	1,25 – 10[c]	
5. Postsynaptische Alpha$_1$-Rezeptorenblocker			
Doxazosin	Cardular 1/2/4® Diblocin 1/2/4®	1 – 16	wie Prazosin
Indoramin	Wydora (25)® Wydora 50®	2 × 25 – 3 × 50	wie Prazosin

[a] Die Zahlen, entweder Bestandteil des eingetragenen Warenzeichens oder zur Orientierung in Klammern hinzugefügt, geben die Substanzmenge pro Tablette in mg an.
[b] Die Dosisempfehlungen entsprechen nicht in allen Fällen den Angaben in den Packungsbeilagen.
[c] Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz.

Tabelle 5.23 Antihypertensiva zur Langzeittherapie (Einzelsubstanzen)

Freiname	Handelsname[a]	Tagesdosis[b]	Wichtige Nebenwirkungen
Prazosin	Adversuten 1® Adversuten 5® Minipress® 1/2/5 mg Minipress retard® 1/2/4/6 mg	2 × 0,5 – 3 × 5 1 × 1 – 2 × 6	Orthostatische Hypotonie, insbesondere zu Beginnder Therapie, Herzklopfen, Kopfschmerzen
Terazosin	Heitrin® 1/2/5/10 mg	1 – 20	wie Prazosin
Trimazosin	Cardovar BD (100)®	2 × 50 – 200	wie Prazosin
Urapidil[d]	Alpha-Depressan (60)® Ebrantil 30® Ebrantil 60® Ebrantil 90®	2 – 3 × 60 2 × 90	Orthostatische Hypotonie, Kopfschmerzen, Müdigkeit
6. Antisympathotonika			
a) zentralangreifend mit unterschiedlich stark ausgeprägter Alpha$_2$-Stimulation			
Clonidin	Catapresan 75® Catapresan 150® Catapresan 300® Catapresan Depot® Haerniton 0,075® Haerniton 0,3® Perlongetten (250)®	2 × 0,075 – 0,3 0,25	Bradykardie, Sedation, Potenzstörungen, Mundtrockenheit, Blutdruckkrisen bei plötzlichem Absetzen
Guanabenz	Wytensin mite (4)® Wytensin (8)® Wytensin forte (16)®	2 × 4 – 16	wie Clonidin
Guanfacin	Estulic® 1 mg Estulic® 2 mg	1 – 2 × 1 ÷ 2	wie Clonidin
α-Methzldopa	Aldometil (250)® Presinol mite (125)® Presinol (250)® Presinol 500® Sembrina (250)®	3 × 125 ÷ 750	Sedation, Potenzstörungen, Leberfunktionsstörungen
Moxonidin	Cynt 0,2® Cynt 0,4® Physiotens 0,2® Physiotens 0,4®	0,2 – 0,6	Müdigkeit, Mundtrockenheit
b) zentral und peripher angreifend			
Reserpin	Rausedan (0,25)®		Sedation, Potenzstörungen, Durchfälle, verstopfte Nase **Kontraindikation:** Depression
7. Arterioläre Vasodilatoren			
Diisopropylamin	Disotat (200)®	3 × 100 – 200	Schwindel, orthostat. Dysreg., Potenzstörungen Mundtrockenheit, Miktionsstörungen
Dihydralazin	Depressan (25)® Dihyzin (25)® Nepresol (25)® Nepresol forte (50)®	3 × 12,5 – 50	Anstieg der Herzfrequenz, Stenokardie, Übelkeit, Kopfschmerzen
Minoxidil	Lonolox 2,5® Lonolox 10®	2 × 5 – 3 × 10	Anstieg der Herzfrequenz, Ödem, Hypertichose
8. Sonstige			
Cicletanin	Justar 50® Justar 100®	50 – 200	Hypokaliämie (erhöhte Digitalisempfindlichkeit), Kopfschmerzen, Schwindel

[a] Die Zahlen, entweder Bestandteil des eingetragenen Warenzeichens oder zur Orientierung in Klammern hinzugefügt, geben die Substanzmenge pro Tablette in mg an.
[b] Die Dosisempfehlungen entsprechen nicht in allen Fällen den Angaben in den Packungsbeilagen.
[d] Die Substanz besitzt zusätzlich zentrale Wirkungen.

5.14. Arterielle Hypotonie

S. Felix

Liegt der arterielle Blutdruck wesentlich unterhalb des Normwertes, so wird von einer Hypotonie gesprochen. Die asymptomatische chronische Hypotonie hat keinen Krankheitswert und ist daher nicht behandlungsbedürftig.

Eine arterielle Hypotonie als Krankheit sollte erst dann diagnostiziert werden, wenn entweder unter Belastungsbedingungen oder in Ruhe der arterielle Blutdruck zu niedrig ist, um eine adäquate Perfusion der Organe zu gewährleisten.

Zu einer *orthostatischen arteriellen Hypotonie* kommt es bei Stehbelastungen (z. B. im Rahmen des Schellong-Tests) infolge einer Kreislaufregulationsstörung mit einer Verminderung des venösen Rückflusses und einer Abnahme der diastolischen ventrikulären Füllung.

Bei der Ätiologie der orthostatischen Hypotonie unterscheidet man

- die nicht-autonom-nervöse Hypotonie mit folgenden Ursachen:
  - Volumenmangel infolge Flüssigkeitsverlust,
  - Erkrankungen des Herzens und der Gefäße (z.B. Aortenstenose, Kardiomyopathien),
  - endokrine Erkrankungen (z.B. Morbus Addison, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Hypothyreose) und
  - medikamentöse Ursachen (z.B. Diuretika, Antihypertensiva).
- die autonom-nervöse orthostatische Hypotonie infolge primärer neurogener Erkrankungen und sekundärer Ursachen.

Zu den seltenen neurogenen Erkrankungen als Ursache einer orthostatischen Hypotonie zählt: das *Shy-Drager-Syndrom*; bei dieser ZNS-Erkrankung ist die Katecholaminproduktion im Hypothalamus und im Limbischen System hochgradig reduziert. Der Plasmanoradrenalinspiegel liegt in Ruhe noch im Normbereich, steigt jedoch im Stehversuch nicht an. Es treten schwerste Orthostasesyndrome auf.

Bei der *idiopathischen orthostatischen Hypotonie* kommt es zu einer progredienten autonom-nervösen Insuffizienz. Der basale Plasmanoradrenalinspiegel ist deutlich erniedrigt und steigt auch während Orthostase nicht an.

Beim *Riley-Bay-Syndrom* sind die peripheren Ganglien und Nerven erkrankt. Die Folge sind schwere Kreislaufregulationsstörungen.

Bei der *sympathischen orthostatischen Hypotonie* ist wahrscheinlich die Ansprechbarkeit der α-Rezeptoren auf eine sympathische Stimulation herabgesetzt. Bei Orthostase kommt es trotz massiver sympathischer Stimulation, die sich in einem deutlichen Frequenzanstieg manifestiert, zu keinem relevanten Blutdruckanstieg.

Bezüglich der Diagnostik dieser orthostatischen Hypotonien sei auf die Spezialliteratur verwiesen.

Die asymptomatische chronische Hypotonie ist prinzipiell nicht behandlungsbedürftig. Bei der Therapie der schweren orthostatischen Hypotonie werden Mineralocorticoide eingesetzt. Bei diesen Erkrankungen ist auch ein Therapieversuch mit Sympathomimetika als Retardpräparate gerechtfertigt.

Bei der Therapie der nicht-autonomen orthostatischen Hypotonie ist die zugrundeliegende Ursache zu behandeln (z. B. Hormonsubstitution bei endokrinen Erkrankungen).

Weiterführende Literatur

Adair, O., Havranek, E. P.: Cardiology Secrets. Mosby, St. Louis 1995

Allan, L., Sharland, G., Cock, A.: Color Atlas of Fetal Cardiology. Mosby, St. Louis 1995

Giuliani, E. R.: Mayo Clinic Practice of Cardiology. 3rd ed., Mosby, St. Louis 1995

Baumann, G., Felix, S.B.: Inodilatoren in der Therapie der kongestiven Myokardinsuffizienz, Der Bay. Int. 11 (1991) 32–42

Baumann, G., Felix, S. B.: Is the efficacy of positive inotropic drugs limited to symptomatic improvement. Herz 16 (1991), 304–313

Baumann, G., Felix, S. B., Filcek, S. A. L.: Usefulness of Dopexamine Hydrochloride Versus Dobut-

amine in Chronic Congestive Heart Failure and Effects on Hemodynamics and Urine Output. Am Journal of Cardiology (1990)
Baumann, G., Felix, S. B., Stangl, K.: Therapie des kardiogenen Schocks. Z Kardiol 83. Suppl 6, (1994) 89–96
Behrend, S., Andresen, D., Büggemann, T., Ehlers, C. und Schröder, R.: Reproduzierbarkeit der symptomlimitierten Sauerstoffaufnahme und der anaeroben Schwelle im Rahmen spiroergometrischer Untersuchungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Z. Kardiol 83 (1994) 44–49
Braunwald, E. (Ed.): Atlas of Heart Diseases. Vol I–XII, Mosby, St. Louis 1994–1996
Braunwald, E., Grossmann, W.: Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald, E. (Ed). Heart Disease, 4th ed. Saunders, Philadelphia (1992) 444–463
Califf, R. M. et al.: The prognosis in the presence of coronary artery disease. In: Braunwald, E. et al. (Eds). Congestive Heart Failure, New York (1982) 31
Califf, R. M., Mark, D. B., Wagner, G. S.: Acute Coronary Care. 2nd ed., Mosby, St. Louis 1995
Chatterjee, K.: Digitalis, Catecholamines, and other positive inotropic agents. In: Chatterjee, K. et al. (Eds): Cardiology Vol I, chapter 14, Saunders, Philadelphia (1991) 2.34–2.74
Cohn, J. N. et al.: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 311 (1984) 822
Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S. et al.: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperative study. N Eng J Med 314 (1986) 1547–52
Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S. et al.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Eng J Med 325 (1991) 303–310
Consensus-Konferenz: Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 82 (1993) 200–210
Davison, R.: Electrocardiography in Acute Care Medicine. Mosby, St. Louis 1995
Dzau, V. J.: Local expression and pathophysiological role of renin angiotensin in the blood vessels and heart. In: Grobecker, H. et al. (Eds): Angiotensin and the Heart, Darmstadt-New York (1993) 1–14
Fozzard, H. A., Haber, E., Jennings, R. B., Katz, A. M., Morgan, H. E.: The Heart and Cardiovascular System. Scientific Foundations, Raven, New York 1986
Garg, R., Yusuf, S.: Epidemiology of congestive heart failure. In: Barnett, D. B.: et al. Congestive Cardiac Failure, Raven, New York (1993) 9–25
Grobecker, H.: Pharmakologie und klinische Pharmakologie von Hemmstoffen des Angiotensin-Konversionsenzyms (ACE-Inhibitoren). Herz Kreislauf 10 (1992) 331–341
Janssens, U., Hanrath, P.: Schock. Internist 35 (1994) 673–689
Kambam, J.: Cardiac Anesthesia for Infants and Children. Mosby, St. Louis 1994
Kern, M. J.: The Cardiac Catheterization Handbook. 2nd ed., Mosby, St. Louis 1995
Kern, M. J.: The Interventional Cardiology Handbook. Mosby, St. Louis 1996
Killip, T., Kimball, J. T.: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A two year experience with 250 patients. In: Am J Cardiol 20 (1967) 457–464
Litwin, S. B.: Color Atlas of Congenital Heart Surgery. Mosby, St. Louis 1995
Massie, B. M., Amidon, T.: Angiotensin-Converting enzyme inhibitor therapy for congestive heart failure: Rationale, results, and current recommendations. In: Hosenpud, J. D., B. H. Greenberg (Eds): Congestive Heart Failure, Raven, New York (1994) 380–399
Pfeffer, M. A.: Angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure: Benefit and perspective. Am Heart J 126 (1993) 789–93
Schlant, R. C., Sonnenblick, E. H. : Pathophysiology of heart failure. In: Hurst, J.W. et al. (Eds): The Heart, Raven, New York (1990) 387–418
Schuller, N. B., Himelman, R.: Echokardiography and doppler in clinical cardiology. In: Chatterjee, K. et al. (Eds.): Cardiology Vol. I, Chapter 28, Saunders, Philadelphia (1991) 4.33–4.106
Shapiro, L. M.: Color Atlas of Heart Failure. 2nd ed., Mosby, St. Louis 1995
Sutton, M. St. J.: Review: Should angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors be used routinely after infarction? Perspectives from the survival and ventricular enlargement (SAVE) trial. Br Heart J 71 (1994) 115–118
The Criteria Committee of the New York Heart Association: Disease of the heart and blood vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6th ed., Boston (1964)
The acute infarction ramipril and morbidity of survivors of acute myocardial infarktion with clinical evidence of heart failure. Lancet 342 (1993) 821–28
The consensus trial study group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure; results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 316 (1987) 1429–35
The SOLVD investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 325 (1991) 293–302
The SOLVD investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 327 (1992) 685–91
Yusuf, S.: Clinical experience in protecting the failing heart. Clin Cardiol 16, Suppl. II (1993) 25–29

6 Krankheiten der Arterien, Venen und Lymphgefäße

S. BREHME, H. RIESS, K.-L. SCHULTE

6.1 Krankheiten der Arterien (S. Brehme, K.-L. Schulte) 311
6.1.1 Einführung 311
6.1.1.1 Grundlagen der Gefäßdiagnostik 311
6.1.1.2 Diagnostische Methoden 312
6.1.2 Organische Durchblutungsstörungen der Arterien 319
6.1.2.1 Chronische arterielle Durchblutungsstörungen 319
6.1.2.2 Akute arterielle Durchblutungsstörungen 331
6.1.2.3 Nichtobliterative arterielle Angiopathien 332
6.1.3 Funktionelle Durchblutungsstörungen der Arterien und Kapillaren 335
6.1.3.1 Funktionelle Krankheiten mit Gefäßverengung 335
6.1.3.2 Erythromelalgie (Weir-Mitchell-Syndrom) 338

6.2 Erkrankungen der Venen (H. Riess) 338
6.2.1 Vorbemerkungen 338
6.2.2 Diagnostische Methoden 339
6.2.3 Erkrankungen der peripheren Venen 341
6.2.3.1 Oberflächliche Thrombophlebitis 341
6.2.3.2 Thrombose der tiefen Beinvenen 341
6.2.3.3 Arm- und Axillarvenenthrombose, Paget-von Schroetter-Syndrom 342
6.2.4 Erkrankungen von Organvenen 343
6.2.4.1 Pfortaderthrombose 343
6.2.4.2 Mesenterialvenenthrombose 343
6.2.4.3 Milzvenenthrombose 343
6.2.4.4 Nierenvenenthrombose 343
6.2.4.5 Sinusvenenthrombose, Thrombosen der Hirnvenen 344
6.2.5 Venöse Insuffizienz 344
6.2.6 Lungenembolie 345

6.3 Krankheiten der Lymphgefäße (S. Brehme, K.-L. Schulte) 346
6.3.1 Vorbemerkungen 346
6.3.2 Ausgewählte Krankheiten 346
6.3.2.1 Lymphangitis und Erysipel 346
6.3.2.2 Lymphödem 347

Weiterführende Literatur 348

6.1 Krankheiten der Arterien

S. Brehme, K.-L. Schulte; in 6. Aufl. H. Heine und L. Heinemann

6.1.1 Einführung

Der Ablauf arterieller Gefäßerkrankungen ist von Ätiologie, Pathogenese, Alter, Geschlecht, Obliterationstyp, klinischem Stadium und Therapie abhängig. Diese Krankheitsgruppe kann man untergliedern: nach der Lokalisation (koronar, zerebral, peripher), dem Verlauf (akut, chronisch), der Pathogenese (degenerativ, entzündlich) und nach dem Vorliegen organischer bzw. funktioneller Störungen (Abb. 6.1).

Folgende Einteilung hat sich bewährt:

- *organische arterielle Gefäßerkrankungen*
  - akute arterielle Durchblutungsstörungen
  - chronische arterielle Durchblutungsstörungen
  - nichtobliterative arterielle Angiopathien
- *funktionelle Durchblutungsstörungen.*

6.1.1.1 Grundlagen der Gefäßdiagnostik

Die vom linken Herzen ausgehenden arteriellen Gefäße sind von Aufbau und Funktion als sogenanntes „Hochdruck- oder Widerstandssystem“ den venösen Gefäßen sowie Lungengefäßen als „Niederdruck- oder Kapazitätssystem“ gegenüberzustellen. In den großen herznahen Arterien besteht ein mittlerer Druck von 80–100 mm Hg, im Kapillar- und Venengebiet dagegen liegt der

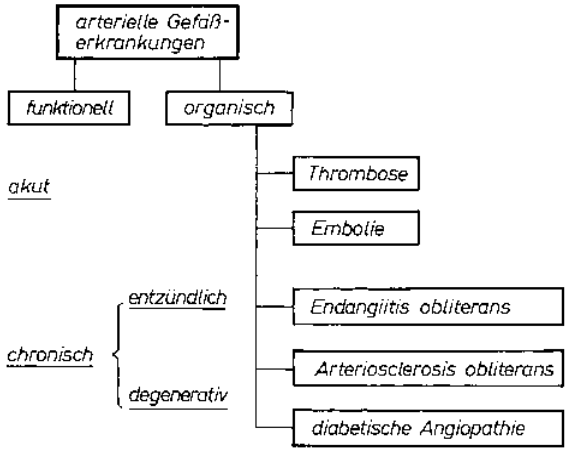


Abb. 6.1 Einteilung der arteriellen Gefäßerkrankungen

Druck unter 20 mm Hg. Dementsprechend sind Arterien relativ wandstark, eng und muskelreich, venöse Gefäße entsprechend dem etwa 10fach geringeren Widerstand und größeren (150–200fach) Fassungsvermögen (= 85 % des gesamten Blutvolumens) wandschwach und weit.

Das *Blutstromvolumen* in den großen arteriellen Gefäßen läßt sich durch Gefäßweite, Druckdifferenz, Strömungswiderstand und Viskosität mittels des Hagen-Poiseulle-Gesetzes nur annähernd bestimmen. Dieses Gesetz gilt exakt nur für eine laminare Strömung in Gefäßen mit rundem Querschnitt (Venen haben einen ovalen), wie man ihn in der Regel in Arterien vorfindet (Ausnahmen bilden turbulente Strömungen, z. B. an Gefäßteilungsstellen, Stenosen, Aneurysmen), und für starre Rohrsysteme. Insbesondere die großen arteriellen Gefäße zeigen aber erhebliche Elastizität, so daß der Strömungswiderstand im Vergleich zum starren Rohr geringer ist. Auch die in den mittleren und kleineren Gefäßen dominierenden Muskeleinflüsse auf den Gefäßwiderstand und deren Autoregulation beeinflussen das Blutstromvolumen und die Geschwindigkeit in beiden Bereichen.

Die Fähigkeit der *Autoregulation* ist in den verschiedenen Gefäßgebieten unterschiedlich; im Gehirn und in den Nieren findet man sie am ausgeprägtesten, in anderen Bereichen (zum Beispiel Haut) überwiegen die nervalen Einflüsse. Strömungswiderstand bzw. -volumen in arteriellen und venösen Gefäßen gehorchen also komplizierten Abhängigkeiten.

Eine wichtige Funktion üben die großen Arterien vom „elastischen Typ“ bei der weitgehenden Umwandlung des rhythmischen Blutausstoßes aus dem linken Herzen in einen nahezu gleichförmigen Blutfluß aus („Windkesselfunktion“).

Die im Gefäßrohr durch die Druckwelle entstehende Dehnung (Schlauchwelle) kann man als *Pulswelle* tasten. Sie erreicht in der Aorta eine Geschwindigkeit zwischen 4 bis 6 m/s (Blutströmung nur 20–60 cm/s). Die periphere Registrierung der Pulswelle erfolgt als Volumenpuls mittels Plethysmogramm oder als Druckpuls im Oszillogramm.

Wird eine periphere Registrierung der Pulswelle ins zeitliche Verhältnis zur zentraleren gesetzt, so lassen sich die Pulswellengeschwindigkeit oder Pulswellenlaufzeit bestimmen – sie sind um so größer bzw. kürzer, je starrwandiger die Gefäße sind. Wichtige Untersuchungsgrundlage peripherer Arterien ist der Umstand, daß unter Normalbedingungen der Blutdruck an den unteren Extremitäten (Knöchel) höher ist als an den oberen (Oberarm). Trifft das nicht zu, ergeben sich wichtige diagnostische Hinweise auf eine Störung im arteriellen Gefäßsystem der unteren Extremität.

6.1.1.2 Diagnostische Methoden

Anamnese und klinische Untersuchung

Aus einer zweckentsprechenden *Anamnese* sind die wesentlichsten Hinweise für Diagnose, Funktions- sowie Prognosebeurteilung zu entnehmen.

Zur *Eigenanamnese* gehört vor allem eine exakte Analyse der Risikofaktoren. Angaben zu Rauchgewohnheiten (wieviel Zigaretten pro Tag, seit wann Raucher), bekannten Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus bzw. gestörter Glucosetoleranz, Übergewicht und Hyperurikämie (Gicht) sind bei vielen Patienten genau zu erheben.

Frühere Blutdruckwerte sind exakt zu erfragen, ebenso eventuell festgestellte Seitendifferenzen. Ferner müssen andere Manifestationsorte und -zeiten der Arteriosklerose (koronare Herzkrankheit – Angina pectoris, durchgemachte Myokardinfarkte; zerebrovaskuläre Krankheiten – transitorische ischämische Attacken, Schlaganfall), angeborene Fehlbildungen oder durchgeführte Gefäßoperationen gezielt erfragt werden.

Die *aktuelle Anamnese* der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit umfaßt:

- Schmerz (zunächst bei Belastung: Claudicatio intermittens = intermittierendes Hinken, später auch in Ruhe)
- für den Patienten sichtbare Zeichen (Blässe, Zyanose, Marmorierung der Haut, Gewebs- und Nageldefekte sowie trophische Störungen)
- nervale Störungen (Parästhesien, Kältegefühl)

Unabhängig von der Genese ist die Ischämie Ursache dieser klinischen Zeichen.

Zeichen der Ischämie treten erst bei hochgradiger (über 75%iger) Stenose, vollständiger Obliteration bei insuffizientem Kollateralkreislauf oder bei Bildung von Aneurysmen auf.

Das Ausmaß der Beschwerden ist von der Lokalisation der Obliteration abhängig.

Die *Claudicatio intermittens* („Schaufensterkrankheit“) tritt nur bei Muskelarbeit, niemals in Ruhe auf. Sie ist durch eine meßbare Belastung reproduzierbar auszulösen, tritt am häufigsten unilateral in einer Wade auf und setzt früher ein, wenn die Leistungsanforderung zunimmt.

Die Schmerzlokalisation steht häufig in Beziehung zum Verschlußbild. So entsprechen Schmerzen im Fuß, in der Wade und im Knöchel dem Unterschenkelobliterationstyp bzw. dem kombinierten Oberschenkel-Unterschenkel-Typ und Schmerzen im Oberschenkel, Gesäß und in der Kreuzbeingegend dem Oberschenkel- und Beckentyp. Je nach Lokalisation werden diese Schmerzen oft fehlgedeutet als Senkfußbeschwerden, Rheuma, LWS-Syndrom, Ischialgie und Cox- oder Gonarthrose.

Der *Schmerz als Leitsymptom* führte bei der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit zur *Stadieneinteilung nach Fontaine und Leriche* (Tab. 6.1), die in Übereinstimmung mit anderen chronischen Herz-Kreislauf-Krankheiten die Abstufungen Belastungsbeschwerden – Ruhebeschwerden – Gewebsuntergang berücksichtigt:

Stadium I: arterielle Pulsabnahme, trotz Gefäßprozeß keine funktionelle Einbuße, da Kollateralkreislauf funktionstüchtig, wegen Kompensation nur uncharakteristische Symptome;

Stadium II: stärker wirksamer Verschlußprozeß, Kollateralreserve aufgebraucht, beginnende Dekompensation mit Claudicatio intermittens, Funktionsreserve bei Belastung (Arbeitshyperämie) eingeschränkt, teilweise Ruhedilatation, Neuropathia ischaemica, Stadium IIa – Claudicationsdistanz > 200 m, II b < 200 m;

Stadium III: dekompensierter Verschlußprozeß, akrale Ruhedurchblutung gestört, Dauerinsuffizienz mit Ruheschmerz, lokale Azidose, livide Verfärbungen, trophische Anomalien von Haut und Anhangsorganen;

Stadium IV: Gefäßverschluß ein- bis mehrtägig, akrale Durchblutung für Erhaltungsstoffwechsel nicht ausreichend, perikapilläres Ödem als nutritiver Block der Zellversorgung, trockene Nekrosen und nekrotische Ulzera oder tiefe Gangrän, Paronychien, Interdigitalmykosen, Haut- und Muskelatrophie.

Gefäßbedingte Beschwerdephänomene im peripheren Bereich, z. B. der unteren Extremität, zei-

Tabelle 6.1 Vergleich der Stadieneinteilungen bei chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Stadien	*koronare Herzkrankheit*	*arterielle Verschlußkrankheit* (nach Fontaine und Leriche)	*zerebrovaskulärer Insult* *akut*	*chronisch*
I	subjektiv unspezifisch oder asymptomatisch			
II	Belastungs-Angina pectoris	Claudicatio intermittens II a: > 200 m II b: < 200 m Gehstrecke	transitorische ischämische Attacke	Belastungs-Leistungs-Insuffizienz
III	Ruhe-Angina pectoris	Ruheschmerz	progredienter Insult	Leistungsinsuffizienz mit Persönlichkeitsänderungen
IV	Herzinfarkt	Nekrose/Gangrän	kompletter Schlaganfall	Demenz

gen sich im Stadium I oft als einseitige Parästhesien, Taubheits- oder Schweregefühl im Vorfuß, rasche Ermüdbarkeit, kurz anhaltende Schmerzen bei langer Haltearbeit und im Stadium II als Belastungsschmerzen meist im Wadenbereich.

Bei reinen Unterschenkeltypen kommen Fußschmerzen, bei Beckenverschlüssen ischialgiforme Beschwerden, „Reifengefühl" im Becken und Schmerzen an den Oberschenkelaußenseiten vor. Bei einem doppelseitigen Verschluß der Beckenachse oder Aortenverschluß (Leriche-Syndrom) findet man mitunter die Trias Impotenz – Ischialgie – Claudicatio intermittens im Bereich des Oberschenkels. Tab. 6.2 gibt einen *Überblick zum diagnostischen Vorgehen bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit*.

Als Hinweis auf mögliche *abdominelle Gefäßprozesse* (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und inf.) kann das Symptom der Schmerzattacken nach großen Mahlzeiten (Angina abdominalis) gewertet werden. Bei den vielfältigen Ursachen nahrungsabhängiger Schmerzen hat dieses Symptom eine größere Zahl möglicher Differentialdiagnosen als der typische Extremitätenschmerz.

Das diagnostische *Vorgehen bei extrakraniellen arteriellen Veränderungen* ist in Tab. 6.3 zusammengestellt. Nur selten weisen typisches, kurzfristiges Zusammensinken ohne bemerkten Bewußtseinsverlust – abhängig von der Kopfhaltung – sowie Drehschwindel, Nystagmus, Doppelbilder, beidseitige rechts-links-wechselnde motorische Ausfälle auf vertebrobasiläre Durchblutungsstörungen hin. Gelegentlich treten abhängig von der Armarbeit (oft durch Tragen einer schweren Tasche) motorische und sensible Störungen, verbunden mit heftigen Kopfschmerzattacken sowie Absencen auf, die den Verdacht auf eine proximale Subklaviastenose lenken. Kurzdauernde, sich wiederholende motorische oder sensible Störungen von Hirnnerven, verbunden mit sensorischen Attacken – z. B. als Amaurosis fugax – können als Durchblutungsstörung der Karotiden interpretiert werden. Angesichts der Vierfachversorgung des Gehirns sind jedoch meist keine oder nur sehr allgemeine subjektive Symptome zu finden, die kaum Hinweise auf die Lokalisation geben und häufig erst bei Mehrfachverschluß, gleichzeitig vorhandenem intrazerebralen Gefäßbefall oder bei Herzinsuffizienz offensichtlich werden.

Allein mit gezielter anamnestischer Befragung, Palpation und Auskultation der Gefäße kann bereits ein Großteil manifester peripherer und extrakranieller Durchblutungsstörungen diagnostiziert werden.

Tabelle 6.2 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit

Anamnese	Dauer des Gefäßprozesses, akuter oder chronischer Beginn, Progredienz, Risikofaktorenprofil, Z.n. Gefäßoperation, Herzinfarkt, Schlaganfall
Symptome	z. B. Parästhesien, Schmerz (Claudicatio intermittens, Ruhe- und Nachtschmerz), Dysthermie
Inspektion	Hautfarbe, Blässe, Zyanose, trophische Störungen (Nägel, Haare), Mykosen u. a. Infektionen, Ulzera, Nekrosen
Gefäßpalpation	Beine: A. femoralis, poplitea, tibialis post., dorsalis pedis Arme: A. subclavia, axillaris, brachialis, radialis, ulnaris Kopf: A.carotis, temporalis, facialis
Gefäßauskultation	A. carotis (ventraler Rand des M. sternocleidomastoideus), A. subclavia (Fossa supraclavicularis), A. brachialis (Innenseite des Oberarmes), Aorta (2 cm links neben dem Nabel) und Mesenterialarterien, A. renalis (lateral der Aorta), A. iliaca (zwischen Nabel und Leistenbeuge), A. femoralis (Leistenbeuge und Adduktorenkanal), A. poplitea (Kniekehle) - cave: Herzgeräusche, Druck auf das Gefäß beim Auskultieren, Anämie, Hyperthyreose, Z.n. Belastung
Tests	Ratschow-Lagerungsprobe, Allen-Test, Finger-Kompressionstest, Belastungsversuche (Wipptest, Laufbandergometrie) u. a.
apparative Diagnostik	Doppler-Druckmessung der Knöchelarterien, Oszillographie, Plethysmographie, CW-Doppler der peripheren Gefäße, Duplexsonographie, Angiographie (Aortoarteriographie, brachiozephale Angiographie)
zusätzliche Diagnostik	EKG und Belastungs-EKG, Echokardiographie, Augenhintergrund, Lipidstatus, Blutzucker, Harnsäure, Gerinnungsparameter, Blutdruck, transkutane pO_2-Messung, Thermographie, Kälte-Provokationstest u. a.

Tabelle 6.3 Diagnostik bei extrakraniellen arteriellen Stenosen

Anamnese	wie in Tab. 2, zusätzlich bekannte Gefäßfehlbildungen (coiling oder kinking), standardisierte Anamnesefragebögen für akute und chronische zerebrovaskuläre Insuffizienz, Kopfschmerz, Schwindel, Fallneigung, Bewußtlosigkeit
Symptome	zerebrale S.: psychische und physische Leistungseinschränkung, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Affektivität, von Antrieb und sozialer Integration, von Gedächtnis-, Denk-, Urteils-, Konzentrations- und Kritikfähigkeit; motorische und Koordinationsstörungen (Unsicherheitsgefühl, Gangstörungen, Schwächeanfälle in den Gliedmaßen, kurzfristige Lähmungserscheinungen), sensible Störungen (Parästhesien), Augensymptome (Gesichtsfeld- und Sehstörungen), Ohrensymptome (Schwerhörigkeit, Tinnitus) vaskuläre S.: Blutdruck-Seitendifferenz > 20 mm Hg, abgeschwächte oder fehlende Pulse an den Armen, am Hals, am Kopf; Stenosegeräusche
Tests	Allen-Test, Prüfung auf orthostatische Regulationsstörungen beim schnellen Aufstehen aus der Horizontallage und Dorsalflexion des Kopfes, neurologische und psychische Funktionstests
apparative Diagnostik	Oszillographie, Plethysmographie, bidirektionaler CW-Doppler mit Funktionstests, transkranielle Doppersonographie, farbcodierte Duplexsonographie, Xenon-CT, Single-Photon-Emissions-CT (SPECT)
Zusatzdiagnostik	Kollagenosendiagnostik, Lues-Serologie, ESR, Blutbild, Elektrophorese, neurologisch-psychatrischer, Augen- und HNO-Status, EEG, Echokardiographie

Fehlerquellen

Fehlende (Fuß-) Pulse sind ein wichtiger Hinweis für organische arterielle Durchblutungsstörungen. Verlaufsanomalien der Gefäße kommen in 2–30 % vor, sie suggerieren ein Fehlen der Pulse. Normale Fußpulse dagegen können bei guter Kollateralzirkulation über einen Beckenarterienverschluß oder bei Mediasklerose über eine diabetische Angiopathie hinwegtäuschen. *Gefäßgeräusche* (hochfrequente Turbulenzen) zeigen oft eine gestörte Zirkulation an.

Hämodynamisch wirksame Stenosen lassen in etwa 30 % ein auskultierbares Geräusch hören, während umgekehrt 70 % hörbarer Geräusche mit relevanten Stenosen assoziiert sind.

Ergänzende Informationen bietet die (immer seitenvergleichende!) Gefäßauskultation in verschiedenen Kopfhaltungen, besonders bei Rotation und Retroflexion. Gefäßkompressionen kommen bei der unblutigen Funktionsbeurteilung der Kollateralversorgung und von Steal-Syndromen, besonders in Kombination mit apparativen Methoden (EEG, CW-Doppler) Bedeutung zu. Die leichte Durchführbarkeit von Anamnese, Palpation und Auskultation von Arterien machen diese Verfahren zu einer unersetzlichen Standardmethode. Mögliche Fehlerquellen lassen sich durch zusätzliche apparative Methoden ausschalten.

Funktionstests und -proben

Große Bedeutung kommt der *Funktionsbeurteilung der reaktiven Hyperämie* zu und zwar isoliert oder in Kombination mit Oszillographie, Plethysmographie oder CW-Doppler.

Als *Richtwerte der reaktiven Hyperämie* nach arterieller Drosselung durch Blutdruckapparat oder Faustschlußprobe, Allen- oder Finger-Kompressionstest, Wipptest oder Ratschow-Lagerungsversuch wurden ermittelt:

- bei Gesunden nach 1–2 s beginnende, nach 5–7 s komplette Hyperämie;
- bei Gefäßkranken nach 13–36 s beginnende, nach 80–150 s komplette Hyperämie.

Beim Wipptest kann man von Normalpersonen über 300 s Wippen ohne Schmerzempfindung und über 600 s ohne Wadenkrampf erwarten. Kranke dagegen zeigen bereits nach 60–100 s Schmerz und nach 120–180 s Krämpfe (Abb. 6.2).

Bei akralen Durchblutungsstörungen der Hände finden auch *Eiswasser-Provokationstests* diagnostische Anwendung, teilweise in Kombination mit Nitratgabe.

Apparative Untersuchungsmethoden peripherer Gefäße

Die *Laufbandergometrie* zur Standardisierung der schmerzfreien Gehstrecke steht oft am An-

fang der apparativen Diagnostik beim Stadium II nach Fontaine (kontraindiziert im Stadium III und IV): Die Patienten laufen auf einem Band mit z. B. 4 km/h und 5 % Steigung und geben den einsetzenden Schmerz (schmerzfreie Gehstrecke, gut reproduzierbar) und die Abbruchdistanz (maximale Gehstrecke) an. Letztere allerdings ist von vielen Einflußgrößen abhängig (u. a. orthopädische und kardiopulmonale Begleiterkrankungen). Zumindest orientierend ist eine Aussage über die verbliebene Leistungsfähigkeit möglich; prognostisch und therapeutisch wichtig ist eine Einteilung in die Fontaine-Stadien IIa und IIb.

Die *Oszillographie* (mechanisch, elektronisch) gestattet seitenvergleichende Aussagen zur Lokalisation arterieller Strombahnhindernisse, gibt aber keine quantitativen Hinweise zum Blutfluß. Man registriert bei fallenden Manschettendrucken pulssynchrone Volumenschwankungen in Arm oder Bein (Abb. 6.3).

Die *Blutdruckmessung* in der A. tibialis posterior (hinter dem medialen Knöchel) bzw. A. dorsalis pedis (Fußrücken) mit Doppler-Ultraschall ist die wichtigste Nachweismethode einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit.

Das Stethoskop ist hier durch eine Dopplersonde (4 oder 8 MHz) ersetzt, die Messung findet am liegenden Patienten im Vergleich zur jeweils ipsilateralen A. brachialis statt. *Normalerweise ist der Blutdruck in den Knöchelarterien etwa 20 mm Hg höher als in der A. brachialis.* Daraus abgeleitet wird der diagnostisch verwertbare

$$\text{Tibiobrachiale Index} = \frac{\text{syst. RR Knöchel}}{\text{syst. RR Oberarm}}$$

Dieser ist folgendermaßen zu beurteilen:
normal > 1, fraglich pathologisch = 1,
pathologisch < 1, schwere Ischämie < 0,5.

Die quantitative Methode zur unblutigen Bestimmung der Extremitätenperfusion ist die *Venenverschlußplethysmographie*. Die Methode erlaubt Aussagen über Haut- und Muskeldurchblutung in Ruhe und bei Belastung.

Sie basiert auf der Messung von Volumenänderungen von Gliedmaßenabschnitten unter venöser Sperre. Das Verfahren ermöglicht auch Aussagen über die Durchblutungsreserve einer Extremität nach deren arterieller Drosselung. Während die Ruhedurchblutung für die Haut und Muskulatur bei Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit lediglich gering unter den Werten Gefäßgesunder liegt, finden sich bei den Belastungswerten nach 3 min arterieller Stauung

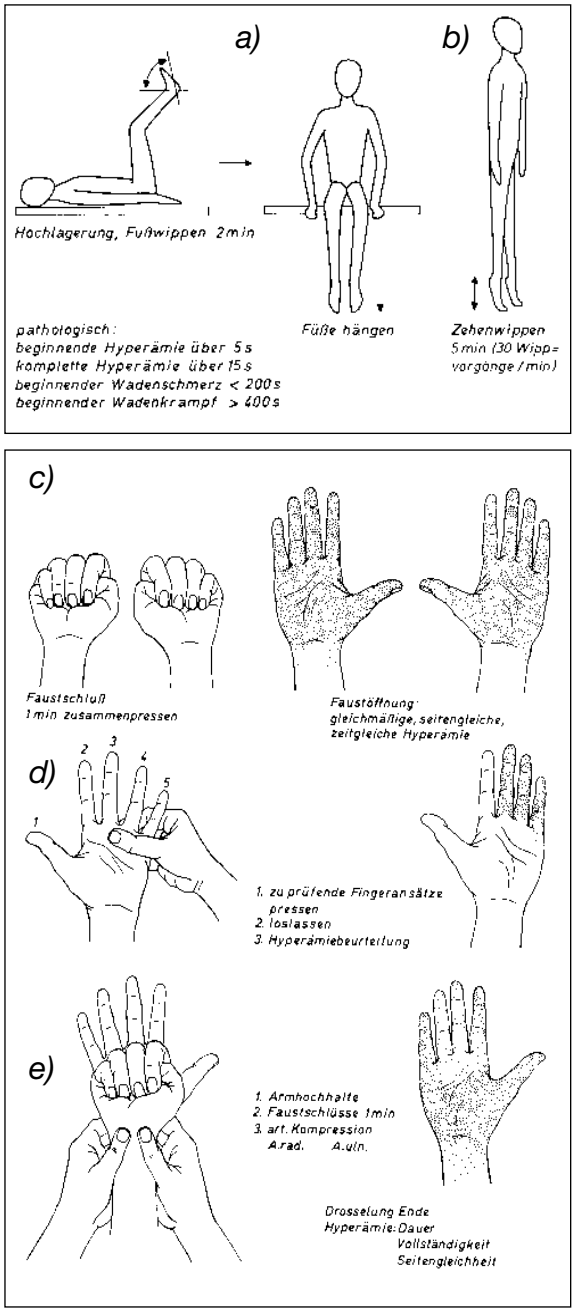


Abb. 6.2 Schematische Darstellung verschiedener Funktionsproben
a) Langzeitversuch nach Ratschow
b) Wipptest (Zehenstandsprobe)
c) Faustschlußprobe
d) Fingerkompressionstest
e) Allen-Test

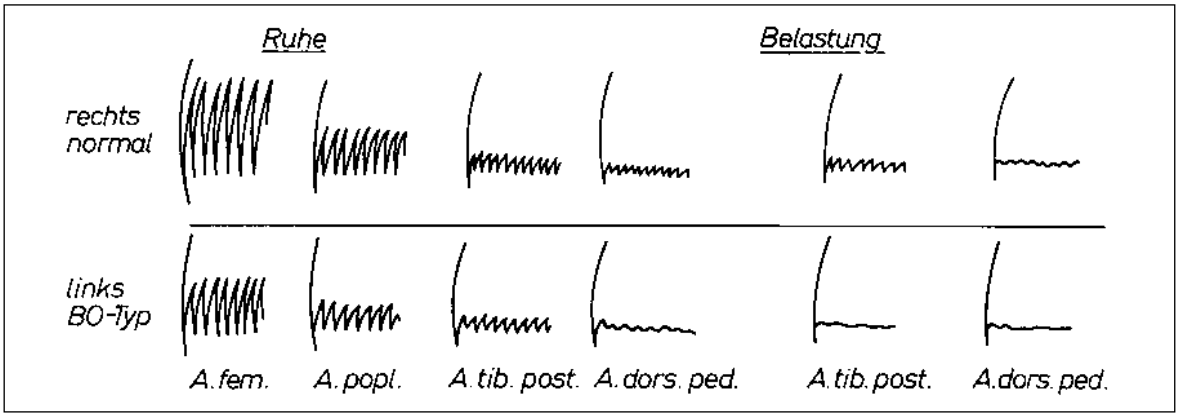


Abb. 6.3 Beispiel eines mechanischen Oszillogramms in Ruhe und nach Belastung. Vergleich einer normalen und einer pathologischen Kurve

während reaktiver Hyperämie deutliche Differenzen zwischen Patienten und Gesunden (Abb. 6.4).

Der „peak flow" (Gipfel) findet sich im Mittel zwischen 10–15 s nach Lösung der arteriellen Stauung. Der „peak flow" der Muskulatur liegt im Mittel zwischen 15–20 ml / 100 ml Gewebe / min. Arteriovenöse Shunts können den Ruhefluß drastisch steigern.

Die *CW-Doppler-Sonographie* der peripheren Arterien ermöglicht ähnlich der Oszillographie eine Etagenlokalisation von Stenosen und Verschlüssen, hat ihre Domäne aber in der Diagnostik extrakranieller Gefäßprozesse.

Die *B-Bild- und Duplexsonographie* mit farbcodiertem Doppler werden als nichtinvasive Methoden zunehmend auch im Stromgebiet der peripheren Gefäße eingesetzt und gestatten die teilweise hochauflösende Gefäßdarstellung bis in den akralen Bereich (Abb. 6.5).

Zur Überprüfung der *Mikrozirkulation* werden verschiedene kapillarmikroskopische Verfahren angewendet. Besonders die *Auflichtmikroskopie* der gut sichtbaren *Nagelfalzkapillaren* ist ohne Aufwand durchführbar und gestattet aufgrund charakteristischer morphologischer Veränderungen (Knäuelbildungen, Einblutungen, kapillarfreie Felder u. a.) beispielsweise bereits in der Frühphase von Kollagenosen diagnostische Zuordnungen. Technische Weiterentwicklungen sind die *dynamische Kapillaroskopie und Fluoreszenz-Videomikroskopie*. Mittels der *transkutanen Sauerstoff-Partialdruckmessung* in Haut oder Muskulatur über Platin-Elektroden erhält man Informationen über nutritiven Zustand und über Therapieeffekte. Mit der *Laser-Doppler-Flowmetrie* lassen sich nichtinvasiv und für einige Provokationstests standardisiert der kutane Blutfluß und pathologische Veränderungen der spontanen Vasomotion bestimmen. Bei diesen Verfahren handelt es sich um semiquantitative Methoden, bislang ohne eine Stadieneinteilung.

Von den angiographischen Verfahren wird am häufigsten die Aorto-Arteriographie (AAG) angewendet.

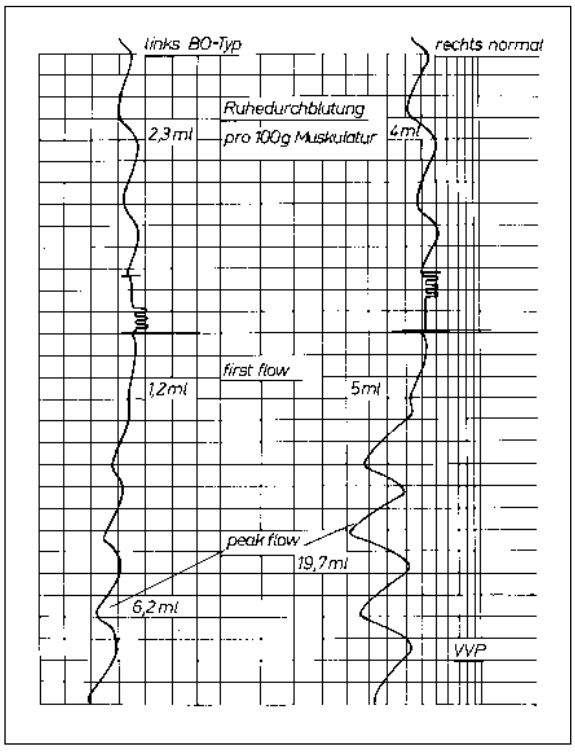


Abb. 6.4 Kurvenverlauf bei Ableitung des Venenverschlußplethysmogramms (VVP). Rechts normaler Kurvenverlauf, links pathologisch (Verminderung von first flow, peak flow und Verlängerung von peak flow time) – Kurve von oben nach unten zu lesen

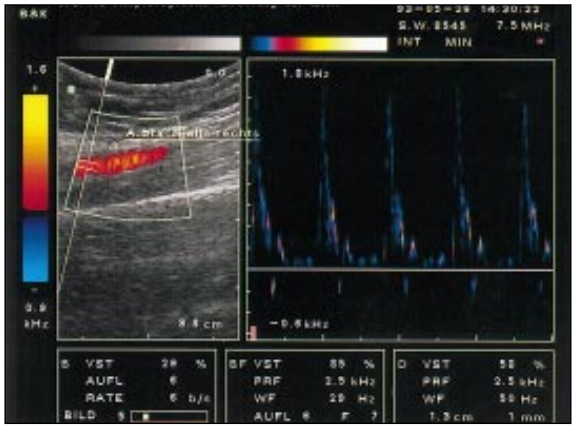


Abb. 6.5 A. brachialis rechts bei 24jähriger Patientin. Beachte den typischen triphasischen Fluß muskelversorgender Arterien

Über einen von der A. femoralis retrograd in die distale Aorta vorgeschobenen Katheter wird Kontrastmittel eingespritzt und eine Röntgen-Bildserie der Beinarterien aufgenommen. Damit lassen sich zuverlässige Informationen zu Stenosen- oder Verschlußlänge, -form und -lokalisation gewinnen. Dies ist für die Therapieplanung in den Fontaine-Stadien II–IV (Art und Prognose von angioplastischen und Lyseverfahren, Operationsstrategie von gefäßrekonstruktiven Eingriffen) auch heute zumeist unverzichtbar. Ambulant durchführbar und wegen dünner Katheter wenig invasiv ist das Verfahren der *digitalen Subtraktionsangiographie* (DSA).

Apparative Untersuchungsmethoden extrakranieller Gefäße

Die *Dopplersonographie* ist heute die wichtigste nichtinvasive Untersuchungsmethode zum Nachweis oder Ausschluß von Stenosen der extrakraniellen Gefäße.

Die *Indikation* besteht u. a. bei unklarer Schwindelsymptomatik, Stenosegeräuschen über den supraaortalen Arterien, transitorischen neurologischen Ausfällen, Blutdruck-Seitendifferenz der Arme > 20 mm Hg, als Screeningmethode bei koronarer und peripherer Gefäßkrankheit und dem dazugehörigen Risikoprofil sowie vor großen Operationen (Herz-Lungen-Maschine) bzw. zur Erfolgskontrolle nach rekonstruktiven Eingriffen an den extrakraniellen Gefäßen. Gefäßeinengungen über 50 % und Verschlüsse werden mit mehr als 90 %iger Sicherheit erkannt. Eine Weiterentwicklung ist die zusätzliche *Spektrumfrequenzanalyse* der Dopplerkurve. Durch charakteristische Verformung der Spektralkurve lassen sich bereits etwa 30 %ige Stenosen nachweisen.

Mit speziellen Sonden sind transkraniell durch ein „akustisches Fenster“ im Bereich der knöchernen Temporalschuppe bzw. des Foramen magnum Strömungsrichtung und -geschwindigkeit von A. cerebri media, anterior und posterior bzw. A. basilaris und Aa. vertebrales zumindest teilweise darstellbar. Die *transkranielle Dopplersonographie* erfordert Zeit und Erfahrung.

Mittels *B-Bild-Sonographie* lassen sich Gefäßwand und -verläufe der extrakraniellen Arterien teilweise eindrucksvoll morphologisch darstellen. Besonders A. carotis communis und die Bifurkation mit dem strömungsdynamisch beanspruchten Bulbus der A. carotis interna sind gut einsehbar. Kalkplaques sind durch die vielen möglichen Schnittebenen und die hohe Auflösung bereits ab 1 mm Größe zu beschreiben (wichtig vor geplantem Karotisdrucktest, zur Emboliequellensuche bei Hirninfarkt). Gefäßfehlbildungen – z. B. sogenannte „kinking“- oder „coiling“-Verläufe – und Aneurysmen sind sicher zu charakterisieren.

Die *Duplexsonographie* kombiniert die B-Bild-Sonographie mit einem gepulsten (farbcodierten) Doppler. Wandstrukturen und Hämodynamik von Stenosen sind zeitgleich beschreibbar, Strömungsgeschwindigkeiten und eine Reihe abgeleiteter Parameter meßbar (siehe Abb. 6.6–6.8).

Szintigraphische Verfahren zur Darstellung des lokalen zerebralen Blutflusses bei Patienten, z. B. mit einer transitorischen ischämischen Attacke-Symptomatik oder hochgradigen Stenosen der hirnversorgenden Arterien sind unter anderem die *Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie* (SPECT) (Abb. 6.9) und in einigen Zentren bereits die *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET). Die Kenntnis der lokalen zerebrovaskulären Reservekapazität (z. T. unter CO_2 oder pharmakologischer Stimulation) ist wichtig für die Planung eventueller Revaskularisierungseingriffe.

Die *brachiozephale Angiographie* (BCAG) wird mittels eines von der A. femoralis in die Aorta ascendens vorgeschobenen Katheters durchgeführt. Die supraaortalen Äste lassen sich durch Aufnahmeserien bei verschiedenen Kopfhaltungen und zusätzliche Gefäßsondierungen gewöhnlich mit hoher Präzision darstellen. Wegen einer Komplikationsrate von etwa 2 % ist eine strenge Indikationsstellung zu fordern (nach Ausschöpfung der o. g. Diagnostik und

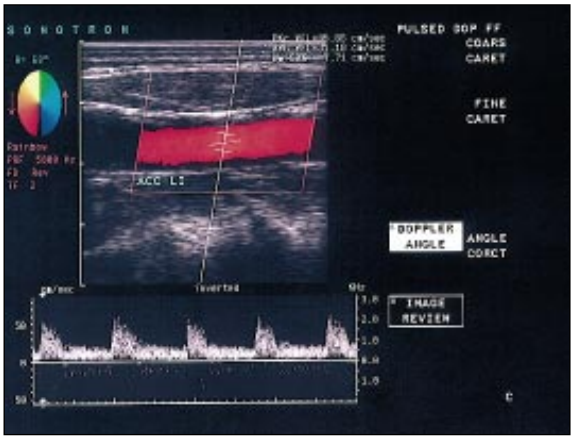


Abb. 6.6 A. carotis communis links mit regelrechter Dopplerkurve bei 34jährigem Patienten



Abb. 6.7 Karotisgabel links bei 54jährigem Patienten. Beachte die Plaque im Interna-Abgangsgebiet

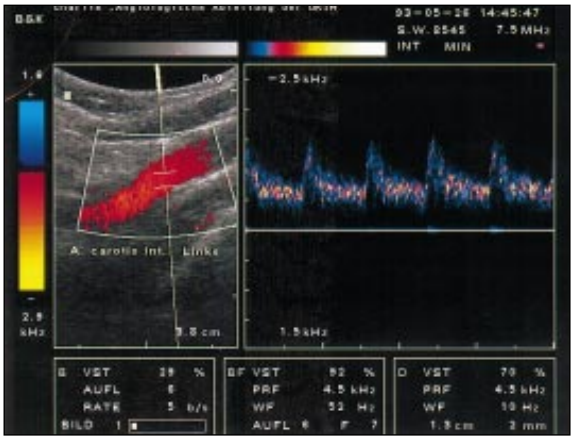


Abb. 6.8 A. carotis interna links mit typischer hoher diastolischer Flußgeschwindigkeit bei 40jährigem Patienten

bei vorliegendem Einverständnis zu eventuell nötiger invasiver oder operativer Korrektur bei Hinweisen für Fehlbildung, Aneurysma, relevanter Stenose, Verschluß).

6.1.2 Organische Durchblutungsstörungen der Arterien

Organische arterielle Durchblutungsstörungen sind Obliterationen und Stenosen arterieller Gefäße mit Störungen der Zirkulation und konsekutiven Funktionseinschränkungen im Versorgungsgebiet.
Häufigste arterielle Gefäßerkrankungen sind Arteriosclerosis obliterans, Endangiitis obliterans und arterielle Embolie.

Aneurysmen, arterielle Thrombosen, Kompressionen des Gefäßlumens von außen und funktionelle Gefäßspasmen sind häufigkeitsmäßig untergeordnet.

Die Morbidität dieser Erkrankungen ist hoch, Prävalenz und Inzidenz steigen. Prävalenzangaben schwanken je nach Alter und Geschlecht zwischen 5 und 10% der Bevölkerung (Abb. 6.10).
Häufig werden Menschen von organischen arteriellen Durchblutungsstörungen schon im arbeitsfähigen Alter betroffen (40. bis 60. Lebensjahr). Jüngere Menschen weisen oft akrale oder isolierte Verschlüsse durch Entzündung auf, während bei älteren Patienten kombinierte und zentrale Obliterationen dominieren.

Unterschieden werden *isolierte Verschlußtypen*: Becken (B)-, Oberschenkel (O)-, Unterschenkel (U)- und akrale Typen bzw. an den Armarterien Schulter-, Oberarm (OA)-, Unterarm (UA)- und akrale Verschlüsse sowie *kombinierte Typen*: BOU-Typen und kombinierte Obliterationen der extrakraniellen Gefäße (Abb. 6.11).

6.1.2.1 Chronische arterielle Durchblutungsstörungen

Arteriosclerosis obliterans und periphere arterielle Verschlußkrankheit

Unter Arteriosklerose versteht man einen morphologischen Symptomenkomplex von Veränderungen der Gefäßintima, bestehend aus örtlichen Ansammlungen von Fetten, komplexen Kohlenhydraten, Blutbestandteilen sowie fibrösem Gewebe und Calcium, verbunden

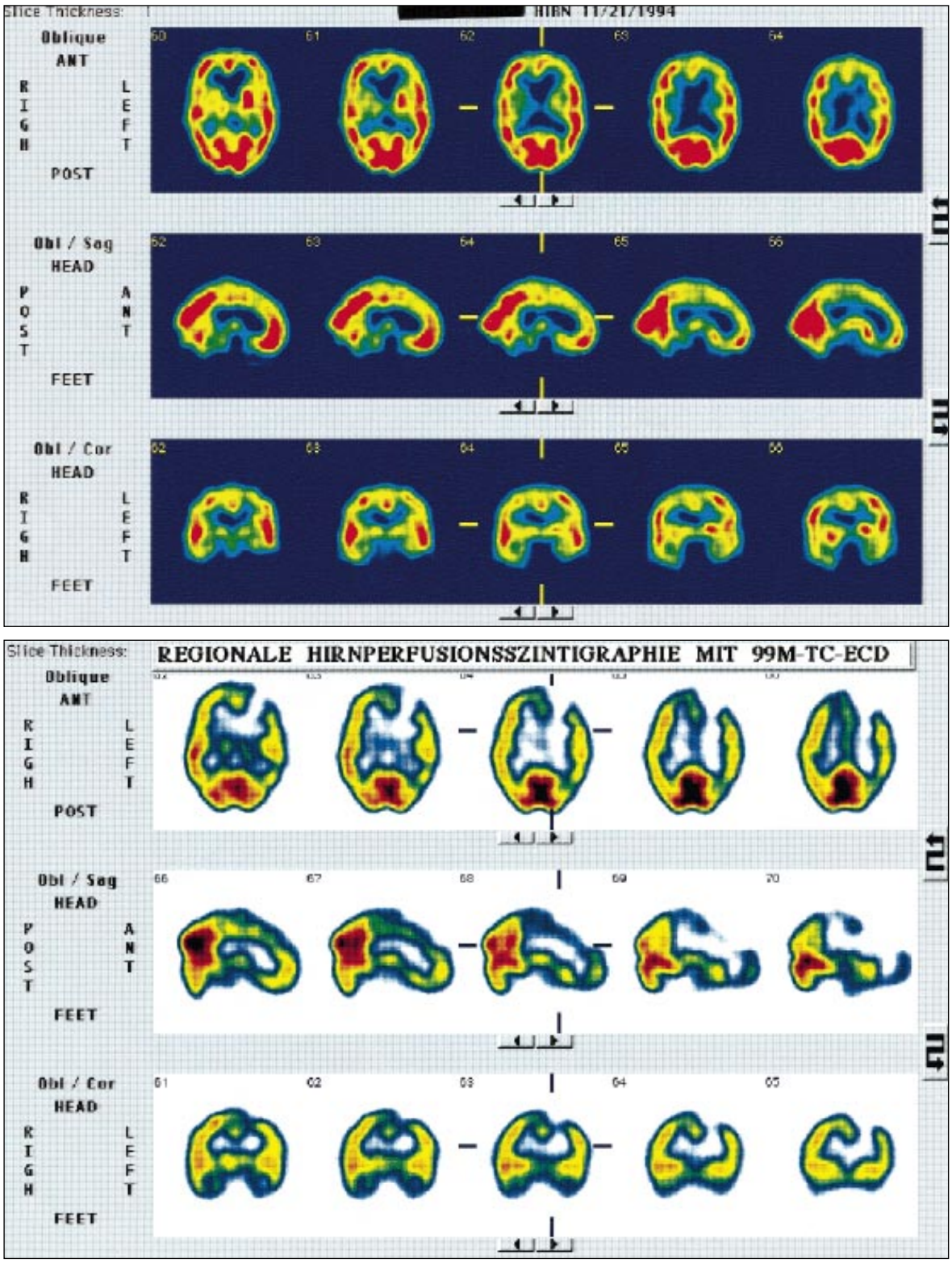


Abb. 6.9 Hirnperfusionsszintigraphie mit TC-99^{m}-ECD (SPECT-Technik). Darstellung der Hirnperfusion in transversalen (jeweils obere Reihe), sagittalen (mittlere Reihe) und koronalen (untere Reihe) Schnittebenen. Bild oben: Normalbefund. Homogene und symmetrische Aktivitätsverteilung als Ausdruck einer ungestörten Hirnperfusion. Bild unten: Ausgeprägte regionale Hirnperfusionsstörung bei apoplektischem Insult der A. cerebri media und Verschluß der A. carotis interna. In allen drei Schnittbild-Serien ist die verminderte Aktivitätsaufnahme links parietal und links frontoparietal erkennbar.

mit Veränderungen der Gefäßmedia. Dies führt zur Verdickung und Verhärtung der Arterienwand.

Für die Pathogenese der Arteriosklerose existieren einige Erklärungsversuche. Nach der „*response-to-injury*"-Hypothese liegt der Arterioskleroseentstehung die folgende Kausalkette zugrunde: Endothelverletzung – Thrombozytenanhaftung – Kontakt mit Plättchenwachstumsfaktor – pathologischer Proliferationsreiz für glatte Muskelzellen – bindegewebige Umwandlung und Zellinfiltration mit Lipidaufnahme – teilweiser Zelltod – Läsion. Die „*Inkrustations*"-*Hypothese* setzt Lipidinfiltrationen der Gefäßwand bei hohen Serumlipidkonzentrationen voraus. Die „*Klon-Wachstums*"-*Hypothese* basiert auf dem ähnlichen Proliferationsverhalten von Tumor- und glatten Muskelzellen, die oft nur einem einzigen Zellklon entstammen.

Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterolämie und Hypertonie sind gesicherte, allgemein anerkannte Risikofaktoren.

Häufigkeit. Herz-Kreislauf-Krankheiten bei Männern im mittleren Alter (40–60 Jahre) lassen in erster Linie an Arteriosklerose denken. Die Prävalenz für koronare Herzkrankheit (KHK) liegt für diese Gruppe zwischen 5 und 10 %, für die arterielle Verschlußkrankheit (AVK) bei 1–2 % (Verhältnis Männer : Frauen = 5 : 1). Arteriosklerose wird zunehmend auch in jüngeren Jahren beobachtet (juvenile Arteriosklerose). Bei Frauen ist bis zur Menopause die Arteriosklerose selten, die Häufigkeit steigt aber im 5. und 6. Dezennium stark an. Die Koinzidenz von KHK und AVK liegt zwischen 20–50 % (Abb. 6.12).

Symptomatik. Kritische Warnzeichen der Extremitätenvitalität sind trotz Therapie anhaltender Ruheschmerz über 2 Wochen sowie Drucke in der A. tibialis posterior unter 50 mm Hg bzw. der A. dorsalis pedis unter 30 mm Hg.

Zur Differentialdiagnose der Verschlußlokalisation siehe Tab. 6.4.

Eine Therapie ist ambulant nur in den Stadien I und II möglich. Bei den Stadien III und IV ist eine stationäre Einweisung erforderlich. Grundsätzlich stehen neben einer Basistherapie pharmakologische, interventionelle und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die jeweils eingesetzte Therapie bzw. deren Kombination richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten sowie nach Art, Verlauf und Lokalisation des Gefäßprozesses (Tab. 6.5).

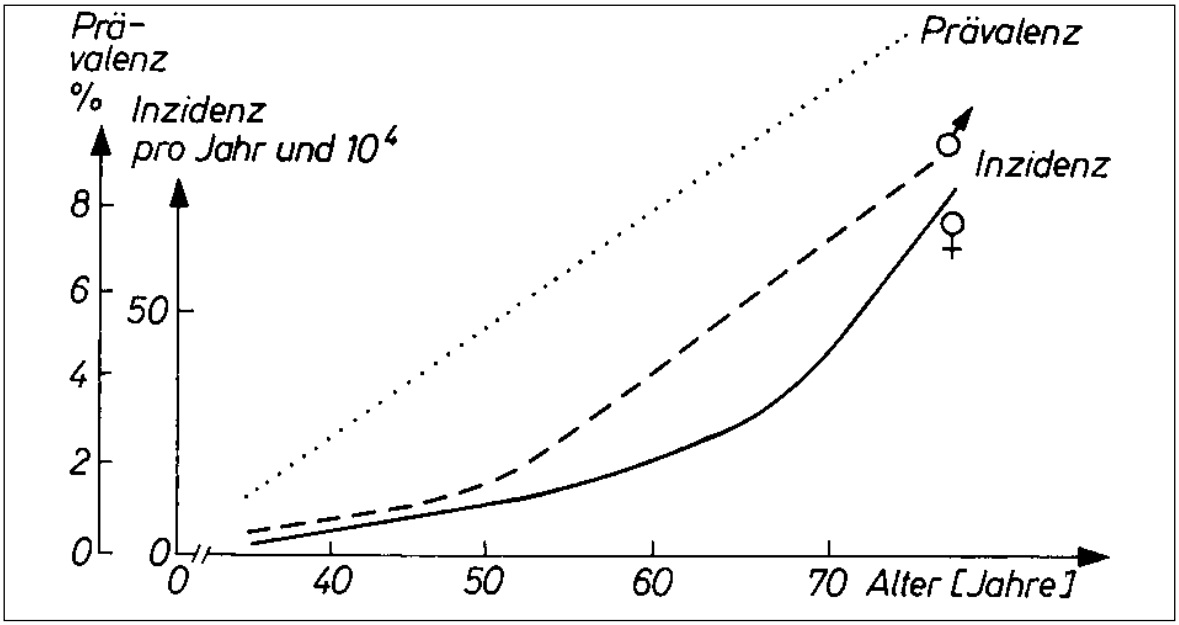
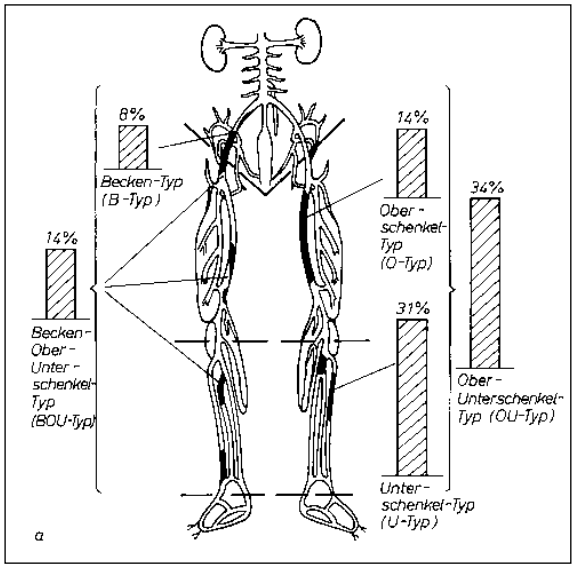
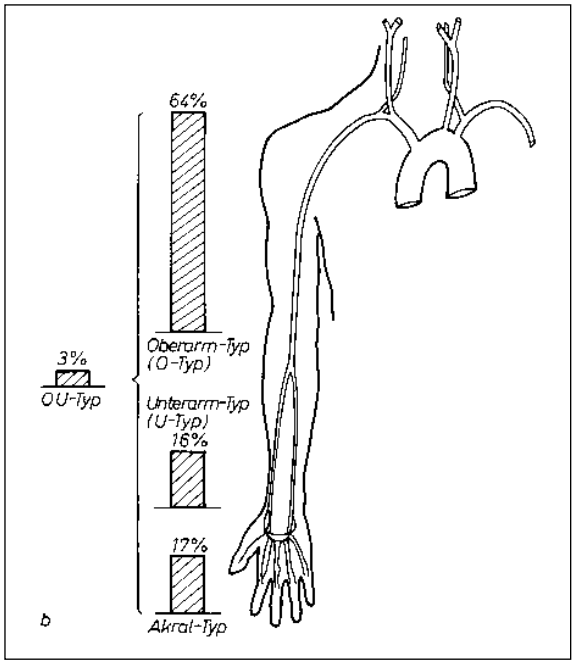


Abb. 6.10 Schematische Darstellung von Prävalenz und Inzidenz der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in Abhängigkeit vom Lebensalter





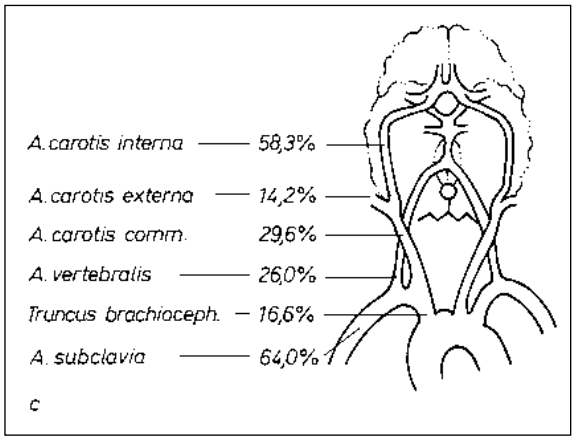


Abb. 6.11 Häufigkeit von Obliterationstypen
a) Periphere arterielle Durchblutungsstörungen der Beine
b) Obere Extremität
c) Extrakranielle Verschlußlokalisation mit meist multipel veränderten Gefäßabschnitten (n = 131 Patienten)

Zur *Basistherapie* gehört vor allem eine konsequente Risikofaktorenbekämpfung.

Starke Raucher (mehr als 20 Zigaretten/d) entwickeln vierfach häufiger eine AVK.

Das Zigarettenrauchen ist der wichtigste Risikofaktor für diese Erkrankung, der zudem die Wirkung der anderen potenzieren kann.

Das eigentlich atherogene Agens im Zigarettenrauch ist bislang nicht bekannt; Nikotin erhöht über eine Steigerung von Herzfrequenz und Blutdruck den Sauerstoffbedarf des Herzens und fördert die Blutgerinnung. *Raucherentwöhnung* ist mit unangenehmen Beschwerden verbunden, muß aber in jedem Fall versucht werden (Substitution durch Nikotin-Kaugummi oder Pflaster, Akupunktur). Die langfristigen Erfolgsraten liegen bei 20 %. Anhaltender Nikotinabusus läßt sich u. a. durch die Bestimmung von CO-Hb verifizieren.

Die *Hyperlipoproteinämie* ist stärkster Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit.

Die *Normalisierung von Cholesterol- und Triglyzerid-Spiegeln* ist durch Reduktion und Modifizierung von Nahrungsfetten (die einen hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren haben sollen) bei allen Patienten anzustreben (Gesamtcholesterol < 5,2 mmol/l, HDL-Cholesterol > 1,0 mmol/l, Triglyzeride < 1,7 mmol/l). Bei stark erhöhten Serumfettwerten sind Ionenaustauscher (Colestyramin-Pulver), Nicotinsäurederivate, Fibrate bzw. HMG-CoA-Reduktasehemmer einzusetzen.

Der *Hypertonustherapie* kommt in Anbetracht einer epidemiologisch gesicherten, fast linearen Beziehung zwischen Druckwerten und Mortalitätsrisiko eine große Bedeutung zu. Oft genügen bereits Kochsalzbeschränkung auf etwa 6 g/d, Alkohol- und Nikotinkarenz, Lipid- und Gewichtsnormalisierung, Meidung oraler Kontrazeptiva, körperliche Bewegung oder Saunabesuche, um die Blutdruckwerte unter 165/95 mm Hg zu stabilisieren.

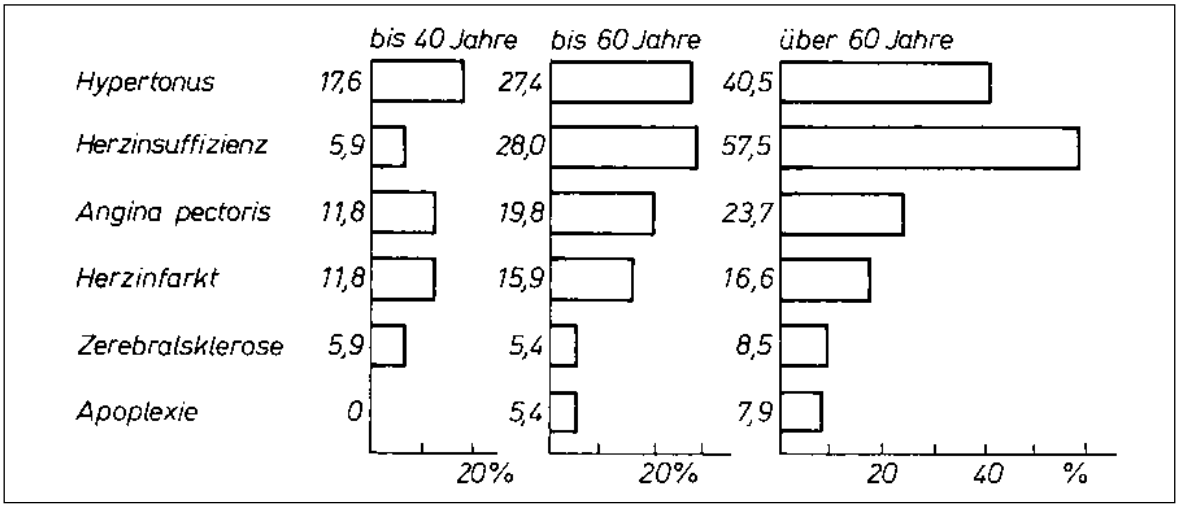


Abb. 6.12 Begleiterkrankungen der Arteriosclerosis obliterans in verschiedenen Altersgruppen

In anderen Fällen (KHK, Herzinsuffizienz, apoplektischer Insult, renaler oder endokriner Hypertonus) ist eine Pharmakotherapie durchzuführen (vasodilatatorische Antihypertensiva einsetzen, Betablocker bei AVK vermeiden!).

Eine sorgfältige *Diabeteseinstellung* (Nüchternblutzucker 4,5–6,8 mmol/l, postprandial < 11,0 mmol/l, glykosyliertes Hb 5–7%) behindert die Entwicklung einer diabetischen Mikroangiopathie, hat dagegen keinen Einfluß auf die oft prognostisch entscheidende Makroangiopathie.

Der *Physiotherapie*, insbesondere dem dynamischen Ausdauertraining im Sinne der aeroben Belastung (intervallmäßige Geh- und Sporttherapie), kommt im Stadium II nach Fontaine große Bedeutung zu.

Zu stimulieren ist die Entwicklung körpereigener Kompensationsmechanismen zur Verbesserung der reduzierten Belastbarkeit (Motivationssteigerung, Gewichtsreduktion, Nikotinkarenz, Kollateraltraining u. a.). Das Trainingsprogramm soll auf etwa 70% der maximalen Belastbarkeit ausgerichtet sein (etwa zweimal wöchentlich für etwa 1,5 h) und sollte für mindestens ein halbes Jahr durchgeführt werden, am besten in einer Gefäßsportgruppe.

Im Mittelpunkt der *Pharmakotherapie* stehen heute Beeinflussungen der Hämorheologie (Blutfließeigenschaften), der Mikrozirkulation und der Funktionsfähigkeit der Kollateralgefäße.

Die Substanz Pentoxifyllin verbessert gesichert die Fluidität der im sauren (ischämischen) Milieu rigidifizierten Erythrozyten. Acetylsalicylsäure (ASS) reduziert das Risiko thrombotischer Verschlußprozesse in arteriosklerotischen Gefäßen. Die isovolämische Hämodilution (Aderlaß und zeitgleiche Substitution der entfernten Erythrozyten durch Plasmaersatzstoffe wie beispielsweise Hydroxyethylstärke oder Gelatinepräparationen mit dem Ziel einer therapeutischen Hämatokriteinstellung von 30–35%) senkt die Vollblutviskosität und verbessert damit die nutritive Situation kritisch versorgter poststenotischer Gewebsprovinzen. Eine günstige Beeinflussung des Zellmetabolismus ist für einige Substanzen belegt (Buflomedil, Naftidrofuryl, ATP, Ginkgo biloba).

Eine neue Stufe der konservativen Behandlung wurde mit dem Einsatz der Prostaglandine E1 und I2 und von Prostacyclinanaloga eingeleitet. Die pharmakologischen Wirkungen sind vielfältig (u. a. hämorheologische Verbesserungen, Hemmung der Thrombozyten- und Neutrophilenaktivierung sowie der Cholesterolsynthese, Steigerung der Fibrinolyse). Die Gabe erfolgt heute überwiegend i. v. (orale Präparate in Entwicklung), ist jedoch auch i. a. möglich, wodurch es zu einer Dosissteigerung am Wirkort bei gleichzeitiger Verminderung systemischer Effekte kommt. Dieses Prinzip läßt sich auch bei der im Stadium IV nötigen Antibiotika-Applikation (i. a.-Gabe von Cefotaxim) anwenden.

In den Stadien III und IV sollte auch eine flankierende, suffiziente *Schmerztherapie* (ASS, Paracetamol, zusätzlich ggf. Tramadol, Opioide) erwogen werden. Die Anlage eines passageren Periduralkatheters kann sehr hilfreich sein.

Tabelle 6.4 Klinische Differentialdiagnose nach Verschlußlokalisation

Merkmale	Aorten-bifurkation	Beckentyp	Ober-Unter-schenkeltyp	Unterschenkel/-akraler Typ	Subclavia-Armtyp	Unterarm-/akraler Typ
Häufigkeit	(+)	+ B-Typ ++BOU-Typ	++++	+++	+	(+)
Alter	meist unter 50	40–60	40–60	30–50	30–60	30–60
Geschlecht (überw.)	männl.	männl.	männl.	männl.	männl. u. weibl.	männl.
Ätiologie	Arteriosklerose	Arterio-sklerose	Arteriosklerose	Arteriosklerose, Endangiitis, Diabetes	Arteriosklerose Endangiitis, Thrombose	Thrombose, Endangiitis (Arteriosklerose)
Gangrän-neigung	gering, selten Ruheschmerz	gering, bei BOU-Typ Neigung größer, Ruhe-schmerz häufig	gering, weniger Ruheschmerz, meist gute Kolla-teralzirkulation	groß, häufig Ruheschmerz	sehr gering	hoch, häufig Ruheschmerz
Schmerz-lokalisation	Lende, Gesäß, Obersch. bds. („Beckenklammer“)	Oberschenkel	Wade	Wade/Fuß	Arm/Kopf	Arm/Hand
Pulse nicht palpabel ab	Beckenarterien, A. femoralis	A. femoralis	A. femoralis, A. tib. post.	A. tib. post., A. dors. ped.	A. subclavia A. brachialis	A. radialis A. ulnaris
Gefäß-geräusch	unterhalb Nabel, Becken	A. femoralis	A .femoralis Add.-Kanal	–	A. subclavia	–
Prognose (Bypass-Indikation)	Nierenart.-Stenose, reaktive Hypertonie, Op-Indikation	günstig; Op-Indik. (BOU-Typ ungünstig)	günstig; Op-Indik. selten ge-geben	günstig; nach Gangrän ungünstig	günstig; Op-Indik.	günstig; nach Gangrän ungünstig

Tabelle 6.5 Therapeutischer Stufenplan chronischer peripherer arterieller Durchblutungsstörungen

Stadium I (ambulant)	– strikte Risikofaktorenausschaltung bzw.-behandlung – Intervall- und Konditionsgehtraining – angepaßte gesunde Lebensweise und Ernährung (cave Glucose- und Fettstoffwechselstörungen)
Stadium II (ambulant)	zusätzlich: – intensiviertes Gehtraining nach (Gruppen-)Programm (s. Text) – Physiotherapie (z. B. Hydrothermotherapie, Kohlensäurebäder, Massagen, Laserpunktur) – Behandlung mit vasoaktiven Pharmaka (Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. ASS oder Ticlopidin, ferner Pentoxifyllin, Buflomedil), isovolämische Hämodilution – gefäßrekonstruktive Maßnahmen (interventionell, gefäßchirurgisch)
Stadium III (stationär)	zusätzlich: – Vermeidung jeglicher Hautirritation (Fußhygiene, Mani- und Pediküre möglichst durch ausgebildete Fußpfleger, kein Barfußgehen, keine Wärmflaschen oder Heizkissen) – vasoaktive Infusionstherapie (v.a. PGE1), iso- oder hypervolämische Hämodilution – analgetische Therapie des Ruheschmerzes – Heparin zur Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen, ggf. Antikoagulantien-Langzeittherapie – Ausschöpfung aller infrage kommenden gefäßrekonstruktiven Maßnahmen
Stadium IV (stationär)	zusätzlich: – lokale Ulkus- und Nekrosenbehandlung: Bekämpfung der Wundinfektion; großflächige Wunden, Sehnen und Knochen feucht, kleine und diabetische Nekrosen trocken halten, ggf. trocken abdecken, Sekretdrainage, mechanische Sequesterabtragung, evtl. Pinselung mit antiseptischen (Farb-) Lösungen, Vermeidung von Lokalantibiotika – gezielte systemische oder i.a. -Antibiotikatherapie, konsequente Schmerztherapie – chirurgische und interventionelle Noteingriffe, Sympathektomie bei akralen Typen – Amputation bei drohender Sepsis als ultima ratio

Die *Thrombolyse* von Gefäßverschlüssen aus überwiegend thrombotischem Material beruht auf der Überführung von zirkulierendem oder thrombusgebundenem Plasminogen in das fibrinolytisch aktive Plasmin.

Durch indikationsabhängig vorgenommene systemische oder (mittels intraarteriellem Kathetervorschub) lokale Applikation der Plasminogenaktivatoren Streptokinase, (Pro-) Urokinase, Gewebeplasminogenaktivator (tissue-type-plasminogen-activator = t-PA) oder Plas-

minogen - Streptokinase - Aktivator - Komplex (APSAC) läßt sich die Gerinnselauflösung bewirken.

Je eher nach einem Verschluß die Lyse zum Einsatz kommt, umso höher sind die Erfolgsaussichten.

Allerdings sind in Abhängigkeit von Gefäßkaliber und Verschlußtyp auch Therapieerfolge bis zu etwa 8 Monaten, in der Aorta abdominalis sogar bis zu 3 Jahren zu erwarten.

In Anbetracht ernster Blutungskomplikationen sind folgende Kontraindikationen zu beachten: i. m.-Injektionen, Operationen und alle Punktionen, die weniger als 14 Tage zurückreichen, zentralvenöse Katheter, Endokarditis, Magen-Darm-Ulzera, Malignome, Schlaganfall < 6 Monate, Gravidität < 18. SSW, Nephrolithiasis, hämorrhagische Diathese, diastolische Blutdruckwerte > 105 mm Hg, biologisches Alter.

Nach den Pionierarbeiten von Dotter, Grüntzig, Schneider und Wierny sind in den letzten 20 Jahren die *interventionellen Therapieverfahren* (u. a. Katheterdilatationen) intensiv entwickelt worden. Am häufigsten wird die *perkutane transfemorale Angioplastie* (PTA) angewendet, wenn ein Verschluß klinische Symptome bedingt und ohne operativen Eingriff ein intraluminales Hindernis beseitigt werden muß. Dazu wird ein dehnbarer Ballon an die Stenose geführt und durch Aufblasen das obliterierende Material an die Gefäßwand gedrückt. Die Langzeiterfolge liegen z. B. bei Verschlußlängen < 10 cm in der femoropoplitealen Region nach einem Jahr bei etwa 75 %, nach 5 Jahren noch bei 35 %. Die Resultate sind u. a. von Risikofaktorenabbau, Patientencompliance bei der konsekutiven Pharmakotherapie und von der Verschlußlokalisation abhängig. Sie sind um so schlechter, je älter, länger und distaler die Einengung ist. Neue Techniken – z. B. Laser, intravaskuläre Bohrer oder Endoprothesen (Stents) – lassen weitere Behandlungsfortschritte erwarten.

Gefäßchirurgische Operationen sind z. B. indiziert bei Aortenaneurysma sowie absehbarem oder klinisch manifestem Gewebsuntergang (Fontaine-Stadien III und IV).

Der Eingriff ist bei vertretbarem Gesamtrisiko so gewebsschonend wie möglich vorzunehmen. Am häufigsten kommen die *Bypass-Technik* (Überbrückung von Gefäßobliterationen mittels Kunststoffprothesen oder körpereigener V. saphena magna) sowie die *Endarteriektomie* (Herausschälen des verschließenden Materials mit der Intima) mit guten Langzeiterfolgen zum Einsatz. Im fortgeschrittenen Stadium ist eine Amputation nicht mehr zu vermeiden.

Mesenteriale Ischämien

Akute mesenteriale Ischämie

Die lebensbedrohliche Erkrankung ist bedingt durch einen arteriellen oder kardiogen- embolischen Verschluß des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior (A. m. inferior-Stromgebiet wird von mehreren Seiten kollateral versorgt) und führt zu ausgedehnten Darminfarkten.

Die Symptomatik ist bestimmt durch plötzlich einsetzenden, unerträglichen Bauchschmerz, Schockzustand, blutige Durchfälle, einen brettharten, oft retikulär gezeichneten Bauch und einen paralytischen Ileus.

Therapie. Sofortige stationäre Einweisung, Laparotomie und Entfernung der infarzierten Darmareale können lebensrettend sein.

Chronische mesenteriale Ischämie

Die Erkrankung beruht fast immer auf arteriosklerotischen Stenosen der großen Darmarterien.

Symptomatik. Angina abdominalis (postprandialer, hartnäckiger Schmerz nach reichlicher Nahrungszufuhr), Gewichtsverlust wegen Nahrungsfurcht und ein paraaortales Strömungsgeräusch sind richtungweisend.

Die Diagnose wird duplexsonographisch (Störungen der postprandialen Hyperämie nach Testmahlzeit) bzw. durch selektive abdominelle Angiographie gestellt.

Operative Gefäßrekonstruktion ist die Therapie der Wahl.

Diabetische Makro- und Mikroangiopathie

Unterschieden wird die Makroangiopathie (Auftreten unabhängig von der Diabetesdauer) von der Mikroangiopathie, die eine typische Spätkomplikation der Zuckerkrankheit darstellt.

Hyperinsulinämie (bei Typ-I-Diabetiker exogen, beim Typ-II-Diabetiker endogen verursacht) und Hyperglykämie können pathologische Gefäßwandveränderungen hervorrufen.

Die typische *diabetische Mikroangiopathie* betrifft isoliert die kleinen bis kleinsten Gefäße (Kapillaren, Arteriolen, Venolen). Sie ist eine spezifische arterielle Gefäßkrankheit, die unabhängig von der Arteriosklerose bei etwa 80 % aller insulinpflichtigen Diabetiker auftritt und durch Endothelproliferationen, die von mukopolysaccharidreichen Fibrinnetzen umgeben sind, sowie durch eine Verdickung der Basalmembran charakterisiert ist.

Ihre Entstehung wird insbesondere der Hyperglykämie angelastet. Die Mikroangiopathie ist pathogenetisch an anderen diabetischen Komplikationsformen (Retinopathie, Neuropathie) beteiligt.

Diabetische Makroangiopathie. Diabetes mellitus führt als wesentlicher Risikofaktor zu einem vorzeitigen Auftreten der Arteriosklerose. Hierbei werden vor allem die mittleren und größeren Gefäße häufig als Kombinationstypen (BOU) betroffen (z. B. oft A. profunda femoris und die drei Unterschenkelarterien). Diese diabetischen Gefäßveränderungen sind makroskopisch nur schwer von primärer Arteriosklerose zu trennen.

Die Symptomatik der peripheren diabetischen Angiopathie wird bestimmt durch die Neigung zum mikroangiopathischen Ulkus („mal perforant“ der Fußsohle!) bzw. zur Gangränbildung, ohne daß die typischen klinischen Stadien (I–IV) durchlaufen werden.

Als einziges Zeichen geht der Gangrän oft eine periphere Neuropathie mit Reflexanomalie, Sensibilitätsstörungen, Kälte- sowie paradoxen Wärmegefühlen und Parästhesien voraus. Bestehen Beschwerden im Sinne der Claudicatio intermittens, kann eine Objektivierung bei vorhandenen Pulsen schwierig sein, da Oszillogramm und Ultraschall-Doppler oft über allen Meßpunkten mit Ausnahme der Digiti normale Werte zeigen.

Der Dopplerindex ist häufig wegen der für Diabetiker typischen Mediasklerose gleich oder höher als bei Gesunden und damit nicht zu verwenden.

Oft findet sich eine feuchte *Zehen- und Vorfußgangrän* bei erhaltenen Fußpulsen als Zeichen einer Kapillarschädigung oder einer Obliteration distaler Arterien.

Die Diagnose ergibt sich aus dem typischen Beschwerdebild, dem Befall kleinerer Gefäße und der begleitenden Glucosestoffwechselstörung. Die zusätzliche Diagnostik muß u. a. 24-h-Blutzuckerprofil, die glykosylierte Hämoglobinfraktion HbA1c sowie Röntgenaufnahmen von Bein und Fuß umfassen.

Prophylaktisch sollten die Patienten besonders auf verletzungsfreie Pediküre, konsequente Behandlung von „Hühneraugen“ und Fußmykosen sowie auf geeignetes Schuhwerk hingewiesen werden.

Therapeutisch ist eine straffe normoglykämische Führung (ggf. Insulingabe) anzustreben (Vermeidung von großen Blutzuckerschwankungen, hypoglykämischen oder ketoazidotischen Zuständen). Die Behandlung begleitender Fettstoffwechselstörungen und Gewichtsnormalisierung sind erforderlich. Im übrigen entspricht die Therapie stadien- und obliterationsabhängig der der Arteriosclerosis obliterans.

Prognostisch kommt der Verhinderung des Stadiums IV durch konsequente Dispensairebetreuung große Bedeutung zu, da sonst schneller als bei Arteriosklerose Amputationsgefahr droht (20–30 % bei Diabetikern mit distalen Läsionen. Bei etwa 30 % der Patienten wird innerhalb von 10 Jahren auch das 2. Bein amputiert). Die oft multimorbiden Patienten haben eine hohe peri- und postoperative Letalität.

Endangiitis obliterans (Thrombangiitis obliterans, Morbus v. Winiwarter-Buerger)

Die Endangiitis obliterans ist eine entzündliche, sekundär thrombosierende Gefäßerkrankung von kleinen und mittelgroßen Arterien und oft auch Venen. Sie verläuft schubweise und kann jahrelang inaktiv sein.

Die Ätiologie ist unklar. Es werden genetische Faktoren (HLA A9, B5), Infektionen, Toxine, Autoimmunreaktionen, hämorheologische, hormonelle und Gerinnungsstörungen, Kollagenkrankheiten u. a. als auslösende Faktoren angesehen. Eine toxisch-hyperergie Reaktion auf Tabakbestandteile gilt als wahrscheinlich (98 % der Patienten sind Raucher).

Die Endangiitis kommt regional unterschiedlich gehäuft vor (Europa 2–6 %, Japan 16 %).

Die Symptomatik wird durch die entzündlichen Veränderungen von Arterien und Venen gekennzeichnet *(typisch ist Phlebitis migrans in über 40 % der Fälle)*. Die Beschwerden entsprechen denen bei Arteriosklerose der jeweiligen Lokalisation und sind durch die Ischämie bedingt: Parästhesien, Kältegefühl, (Fuß-) Claudicatio intermittens, oft heftigste Ruheschmerzen, livides Ödem, Ulzera, Gangrän.

Diagnostik.

Vorwiegend sind rauchende Männer zwischen 20 und 40 Jahren betroffen (Verhältnis Männer : Frauen = 9 : 1). Eine Endangiitis bei Patienten über 40 Jahren ist unwahrscheinlich – zumindest besteht hier eine Überlagerung durch Arteriosklerose.

Andere Risikofaktoren fehlen zumeist. Die endangiitische Obliteration betrifft vorwiegend isoliert die Arterien an Fuß und Unterschenkel, in 30–40 % auch Finger- und Armgefäße. Erst im Spätstadium der Erkrankung mit sekundärer Arteriosklerose werden auch größere Gefäße befallen (A. femoralis, A. carotis u. a.). Eine Beteiligung der viszeralen Gefäße kommt in seltenen Fällen komplizierend hinzu. Die Erniedrigung der Hauttemperatur, oft nur an Hand und Fuß bzw. Finger und Zehen, ist typisch. Pathologischer Allen-Test, Fingerkompressionstest und typische kapillarmikroskopische Bilder sind besonders bei akralen Formen wichtige diagnostische Zeichen.

Charakteristische Gefäßabbrüche sichern angiographisch die Diagnose.

Oft bringen wiederholte Suche nach Kollagenkrankheiten und histologische Untersuchungen von Haut-Muskel-Biopsien erst nach Jahren eine eindeutige Klärung.

Differentialdiagnose. Die Abgrenzung gegenüber der Arteriosklerose ist notwendig, da sowohl in Therapie als auch Prognose Unterschiede bestehen (Tab 6.6.).

Die allgemeine Therapie entspricht der bei AVK.

Strikte Nikotinkarenz (aktiv und passiv) gilt als erster therapeutischer Grundsatz für die oft nikotinsüchtigen, trotz drohender Amputationsgefahr weiterrauchenden Patienten.

Allein dadurch kann eine Stabilisierung erreicht werden. Die Raucherentwöhnung hat oberste Priorität. Die Gabe rheologisch hochwirksamer Medikamente (Prostaglandin E1 und I2), aber auch von Pentoxifyllin, Buflomedil u. a. hat sich bei vielen Patienten als sehr hilfreich erwiesen. Die Indikation zur lumbalen *Sympathektomie* oder *gefäßchirurgischen Korrektur* sollte strenger als bei Arteriosclerosis obliterans gestellt werden.

Der *akute endangiitische Schub* (Phlebitiden, BSR-Beschleunigung, allgemeines Unwohlsein, Ruheschmerzen) ist analgetisch-antiphlogistisch zu behandeln (ASS, nichtsteroidale Antiphlogistika). Eine Corticosteroidtherapie ist unter Beachtung der Kontraindikationen anzuwenden. Eine Ergänzung der immunsuppressiven Be-

Tabelle 6.6 Differentialdiagnose zwischen Endangiitis und Arteriosclerosis obliterans

Merkmale	Arteriosklerose	Endangiitis
Alter (Beginn)	zumeist über 40 Jahre	20–40 Jahre
Begleitkrankheiten	KHK, Hypertonie, Diabetes mellitus	Nikotinabusus, Phlebitis migrans et saltans, Kollagenosen, Mitbefall der oberen Extremität
Augenhintergrund	Fundus scleroticus	keine oder nur entzündliche Veränderungen
Lipidstoffwechsel	pathologisch	unverändert, keine Cholesterolablagerungen
Glucosestoffwechsel	oft pathologisch	unverändert
Gefäßkalzifikation	nachweisbar	nicht vorhanden
Obliterationstypen	größere Gefäße, selten obere Extremität	kleinere (akrale) Gefäße, erst spät auch proximal, häufig Armbeteiligung
Progredienz zum Stadium IV	langsamer	schneller, deutliche Schübe

handlung mit Azathioprin oder Cyclophosphamid wird vielfach empfohlen, ist aber durch Studien hinsichtlich ihrer Effektivität noch nicht abschließend gesichert. Eine Thrombophlebitis migrans wird im akuten Stadium mit Kühlung, Kompressionsverbänden und antiphlogistischer Therapie behandelt.

Die Prognose quoad vitam ist günstiger als bei Arteriosklerose (kaum Koronar- und Hirnarterienbefall!). Der Gefäßprozeß der Extremitäten neigt ausgesprochen zur Progredienz, so daß die Prognose für den Extremitätenerhalt bei 5-Jahres-Amputationsraten von 15–40 % deutlich ungünstiger ist.

Extrakranielle Gefäßerkrankungen (Aortenbogensyndrom)

Unter dem Begriff des „Aortenbogensyndroms" (ABS) werden stenosierende und obliterierende Gefäßprozesse im Bereich der supraaortalen Aortenbogenäste unterschiedlicher Pathogenese zusammengefaßt.

Ätiologie. Es kann sich um Arteriosklerose (90 % der Fälle), entzündliche Gefäßerkrankungen (9 %) wie Takayasu-Arteriitis, rheumatische Arteriitis, Kollagenosen, tuberkulöse und luetische Gefäßerkrankungen sowie um kongenitale Fehlbildungen handeln.

Symptomatik.

Bei den verschiedenen Formen supraaortaler, extrakranieller Verschlüsse sind die hämodynamisch bedingten klinischen Symptome unterschiedlich und äußern sich in Zeichen der *zerebrovaskulären Insuffizienz* (CVI) bzw. bei Veränderungen der A. subclavia auch als Armbeschwerden.

Bei akuter Verlaufsform der CVI stehen *neurologische*, bei chronischem Verlauf *psychische* Ausfälle im Vordergrund. In Abhängigkeit vom Stadium zwingen sie in verschiedenem Maße zum schnellen Handeln: die transitorische Ischämie und der zerebrovaskuläre Insult sind als akute Notfälle zu behandeln.

Isolierte Gefäßverschlüsse im extrakraniellen Bereich findet man nur in knapp 30 %; über 70 % haben mehrfache Obliterationen. Das in etwa 30 % nachgewiesene Subclavian-Steal-Syndrom findet man bei Lokalisation des Verschlusses im proximalen Anteil der A. subclavia, zentral vom Abgang der A. vertebralis. Es geht mit einer Strömungsumkehr in der gleichseitigen A. vertebralis einher, was zur Versorgung des betroffenen Armes aus dem Gehirnkreislauf führt (siehe Abb. 6.13).

Die Diagnose eines ABS sollte in frühen Stadien gestellt werden. Gefäßchirurgische Eingriffe und Antikoagulantiendauertherapie vermindern die Apoplexiehäufigkeit und verbessern die Prognose. Durch Anamnese, Auskultation und seitenvergleichende Blutdruckmessung ist bereits sehr häufig die Diagnose ABS zu stellen.

In der Differentialdiagnose spielt die Abklärung von Kopfschmerzen eine wesentliche Rolle. Neben den nichtvaskulären Ursachen sind die Carotis-interna-Stenose, die Horton-Riesenzellarteriitis, thrombotische und embolische Verschlüsse von intrakraniellen Gefäßen mit dadurch hervorgerufener Herdsymptomatik abzugrenzen (Tab. 6.7 und 6.8).

Bei der Abklärung von Synkopen kommt u. a. eine Epilepsie oder ein orthostatischer Kollaps in Betracht. Bei Schmerzen im Bereich von Hals, Schulter und Arm sind degenerative und entzündliche Veränderungen wie Arthrosis deformans, Periarthritis humeroscapularis, Zervikalsyndrom, Wurzelreizsyndrom und Bursitis auszuschließen. Die Differentialdiagnose akuter neurologischer (fokaler) Ausfälle umfaßt neben nichtvaskulären Ursachen die transitorische zerebrale Ischämie und den zerebrovaskulären Insult. Die Abgrenzung gegenüber zerebralen Embolien, Thrombosen, Blutungen und Infarkten ist im Einzelfall nicht immer einfach (Tab. 6.9).

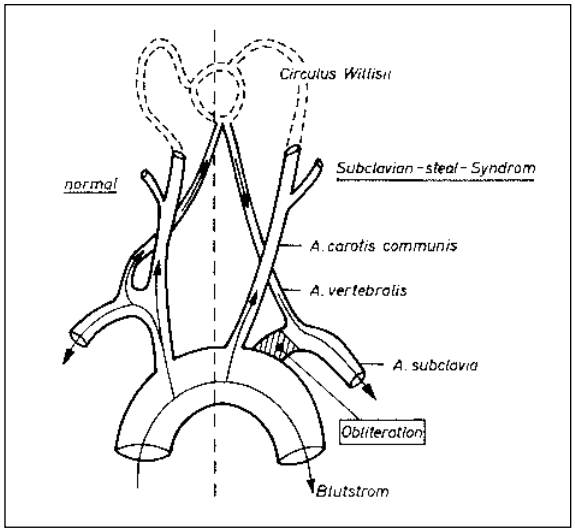


Abb. 6.13 Subclavian-Steal-Syndrom bei zentraler Subklaviaobliteration

Tabelle 6.7 Klinische Symptome und Befunde bei akuter zerebrovaskulärer Insuffizienz im A. carotis-interna-Stromgebiet (Insult oder transitorische zerebrale Ischämie)

Klinische Symptome und Befunde bei akuter zerebrovaskulärer Insuffizienz	
A.-cerebri-media-Syndrom	
motorisch	kontralateral: Hemi-(Mono-)Paresen, Plegien mit proximaler Betonung
sensibel	Hypästhesie, Parästhesie mit proximaler Betonung
sensorisch	Gesichtsfeldausfälle (kontralaterale homonyme Hemianopsie, homolaterale Amaurosis fugax), Flimmerskotome, Schleier, Funken usw.
Werkzeugfunktion	evtl. Sprach-, Schreib-, Rechen- und Lesestörung
Bewußtseinsstörung	selten
A.-cerebri-posterior-Syndrom	
zusätzlich	evtl. ipsilaterale Parese N. III, Pupillenabzeichnungen, Nystagmus, beidseits (Rinden-) Blindheit
A.-cerebri-anterior-Syndrom	
zusätzlich	häufig Apraxie, Verlust taktiler Lokalisation, evtl. Verwirrtheit, Orientierungsstörungen

Tabelle 6.8 Klinische Symptome und Befunde bei akuter zerebrovaskulärer Insuffizienz im Aa. vertebralis u. basilaris-Stromgebiet (Insult oder transitorische zerebrale Ischämie)

Klinische Symptome und Befunde bei akuter zerebrovaskulärer Innsuffizienz	
motorisch	Mono-, Hemi-, Tetraparesen und -plegien, periphere Fazialislähmung, evtl. Ausfall bulbopontiner Hirnnerven (Dysphagie, Anarthrie, Nystagmus), Steh- und Gangunsicherheit, schwere Ataxien, „drop attacks“, Tremor
sensibel	kontralaterale Sensibilitätsstörungen (eine Extremität oder Körperhälfte), Gesichts- („perioral“), Kopf- (Nacken-) Schmerz
sensorisch	Sehstörungen: Visusverlust, Doppelbilder, optische Sensationen, enge lichtansprechbare Pupillen, reflektorischer Blepharospasmus, Nystagmus, Ohrsensationen: Hörsturz, intermittierende Taubheit, Ohrgeräusche, Schwindel, Übelkeit, häufiges Erbrechen
Werkzeugfunktion	Sprachstörungen
Bewußtsein	Synkopen, Amnesie, Verwirrtheit, tiefes Koma, akute Bulbärparalyse (basilärer Insult), keine Bewußtseinsstörung (Kleinhirninsult)

Tabelle 6.9 Klinische Zeichen und Symptome bei akuter zerebrovaskulärer Durchblutungsstörung

Zeichen und Symptome	Subarachnoidal-blutung	Intrazerebrale Blutung	Hirninfarkt
Anamnese	fehlt	nur selten	häufig
Beginn	plötzlich (innerhalb 1–2 min)	plötzlich (min bis h)	akut
Kopfschmerz	sofort und heftig	schwer	gering oder fehlend
Erbrechen (Beginn)	häufig	ungewöhnlich (bis auf Hirnstamminsult)	selten
Hypertonie	gewöhnlich nicht	fast immer	häufig
Bewußtsein	Bewußtlosigkeit vorübergehend möglich	gewöhnlich Bewußtlosigkeit	Einschränkung möglich
Nackensteifigkeit	immer	selten	nie
Schwäche einer Körperseite	niemals zu Beginn	häufig schon zu Beginn	häufig schon zu Beginn
Augenachsen-abweichung	niemals zu Beginn	kommt vor	möglich
Sprachstörungen	nur selten	häufig	häufig
Liquor	immer blutig	häufig blutig	gewöhnlich klar
Augenhinter-grundblutung	möglich	selten	nie

Akuter zerebrovaskulärer Insult (Schlaganfall, Hirninfarkt, Apoplexia cerebri)

Der Schlaganfall ist durch plötzliches Auftreten einer fokalen Hirnsymptomatik (Mono-, Hemi- oder Paraplegie/Parese, lokalisierte sensible Ausfälle, plötzlichem einseitigen Sehverlust, Gang-, Schluck- oder Sprachstörungen) mit charakteristischem Ablauf (zunächst schlaffe Lähmung, später mit Rigidität und Spastik kombiniert) gekennzeichnet.

Ursächlich liegen dem Insult eine ischämische Gewebeschädigung durch Minderung der arteriellen Versorgung (Stenose, Verschluß) oder eine Hirngewebsschädigung durch konsekutive Einblutung nach Gefäßruptur zugrunde.

Episoden fokaler neurologischer Ausfälle mit plötzlichem Einsetzen und weniger als 24 h Dauer werden als *transitorische ischämische Attacke* (TIA) bezeichnet.

Bei bis zu 2 Wochen anhaltenden Ausfallserscheinungen spricht man vom *prolongierten, reversiblen, ischämischen, neurologischen Defizit* (PRIND).

Epidemiologie. Jährlich erleiden in der BRD etwa 350 000 Menschen einen Schlaganfall. Mit etwa 100 000 Verstorbenen/Jahr steht die Apoplexie in Deutschland an 3. Stelle der Todesursachenstatistik.

Grundlage der Therapie ist wie bei anderen Manifestationsorten arterieller Durchblutungsstörungen die *Bekämpfung von Risikofaktoren*. Eine konsequente Hypertoniebehandlung ist dringend erforderlich, um die Häufigkeit akuter zerebrovaskulärer Ereignisse zu vermindern.

Dabei gilt der Grundsatz: *Je länger der Hochdruck besteht und je höher die Blutdruckwerte sind, desto langsamer sollte die Senkung erfolgen.*

Im Stadium I zerebraler Durchblutungsstörungen (asymptomatische Gefäßstenose) sollten die Patienten mindestens 100 mg ASS/d erhalten. Essentiell sind eine dauerhafte Hypertonuseinstellung und die Kupierung hypertensiver Krisen. Die Indikationsstellung zur operativen Revision einer hochgradigen Carotis-interna-Stenose muß wegen dem perioperativen Risiko von 1,5 % sorgfältig abgewogen werden. Zu berücksichtigen sind dabei Progredienzneigung, Zustand der kontralateralen Interna und der anderen extrakraniellen Gefäße sowie der Zustand der Koronarien.

Im Stadium II (TIA) steht die Behandlung der kardialen oder vaskulären Emboliequelle, der Obliteration oder des zerebralen Herdes im Vordergrund. TIA, vor allem an Häufigkeit zunehmende, stellen bei Vorliegen einer Stenose der A. carotis interna eine absolute Operationsindikation dar. Eine proximale Stenose der A. subclavia oder eine extrakranielle Stenose der A. vertebralis sollten interventionell bzw. operativ beseitigt werden.

Im Stadium III (PRIND) ist eine stationäre Aufnahme zur exakten Blutdruckeinstellung, günstigen hämorheologischen Beeinflussung (Hämodilution) und ggf. zur A. carotis interna-Revision unbedingt nötig.

Im *Stadium IV* (kompletter Hirninfarkt) sind nach derzeitigem Kenntnisstand folgende *Therapieziele* zu beachten:

- *Blutzuckernormalisierung* (hohe Konzentrationen von bei anaerobem Glucoseabbau anfallendem Lactat komplizieren den Infarkt weiter),
- *Blutdruckstabilisierung* auf hochnormalen Werten (hypotone Blutdruckwerte vergrößern das ischämische Infarktareal bei aufgebobener Autoregulation im Ischämiesaum),
- anzustreben ist eine *Normokapnie*, da eine Hyperkapnie zu einer Vasodilatation im nichtinfarzierten Hirngewebe führt und die zu einer intrakraniellen Volumenzunahme, unter den Bedingungen eines Hirnödems eine intrakranielle Druckzunahme bewirkt,
- Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellem Druck sollte eine *Hochlagerung des Oberkörpers* vorgenommen werden,
- beim Auftreten von Einklemmungssyndromen ist die *Verabreichung onkotisch wirkender Substanzen* wie Mannitol (125 ml, 20 %) indiziert.

Die Therapie des *hämorrhagischen zerebralen Insults* (Tab. 6.9) orientiert sich an der Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen, ggf. gelingt die operative Elimination der Blutungsquelle. Die vor allem bei Subarachnoidalblutungen häufig auftretenden Gefäßspasmen werden mit dem Calciumantagonisten Nimodipin behandelt.

Ist eine arterielle Embolie (z. B. aus einem Ulkus der A. carotis) wahrscheinlich, so wird zunehmend interventionell und durch lokale Lyse therapiert. Zur Sekundärprophylaxe wird ASS gegeben; bei kardiogener Embolie ist eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten indiziert (cave: nie i.m.- Injektionen!).

Die Prognose der Patienten mit einer extrakraniellen Arteriosklerose ist hinsichtlich der Lebenserwartung gegenüber der Arteriosklerose anderer Lokalisation relativ günstig (Dispensaire ist wichtig). Die Prognose der Patienten mit einem zerebralen Insult ist ungünstig: bis zu 25 % der Patienten sterben in den ersten 36 h, in 4 Wochen sind es 50–60 %. Die Rezidivquote bei Schlaganfällen liegt zwischen 20 und 40 %.

6.1.2.2 Akute arterielle Durchblutungsstörungen

Eine arterielle Embolie ist ein plötzlicher Gefäßverschluß infolge auf dem Blutwege verschleppter, im Blutplasma nicht lösbarer, fester, flüssiger oder gasförmiger Bestandteile mit den klinischen Zeichen der inkompletten oder kompletten Ischämie im Gefäßversorgungsgebiet (80 % der Fälle). Bei der arteriellen Thrombose handelt es sich um einen akuten Gefäßverschluß durch einen aus Blutbestandteilen bestehenden Thrombus in einem bereits vorgeschädigten Gefäß (20 % der akuten arteriellen Durchblutungsstörungen).

Ursachen von Embolien sind in über 90 % Herzerkrankungen: in 70–85 % rheumatische Herzerkrankungen wie Mitralvitien mit Vorhofflimmern, in 10 % ein Herzinfarkt mit wandständigen Thromben, in 5 % eine Endokarditis und in 1–2 % Aneurysmen der thorakalen und abdominalen Aorta.

Prädisponierte Lokalisationen einer Embolie sind Bifurkationen und Krümmungsstrecken der Arterien. Klinisch bedeutungsvoll sind die so entstandenen akuten Obliterationen im Bereich der großen Aortenbogenäste, die zerebralen Ischämien, Mesenterialarterienverschlüsse, Obliterationen der Aortenbifurkation („reitender Embolus"), periphere Embolien der unteren und seltener der oberen Extremität.

Die Symptomatik der arteriellen Embolie ist durch den akuten, peitschenhiebartigen Initialschmerz, später durch den ischämischen Dauerschmerz und die anderen Zeichen der (in-) kompletten Ischämie gekennzeichnet.

Das klinische Bild richtet sich nach der Lokalisation.

Bei peripheren Embolien ist das akute Stadium durch die „6 P" (pain = Schmerz, paleness = Blässe, paresthesia = Sensibilitätsstörungen, pulslessness = Pulslosigkeit, paralysis = Lähmung, prostration = Schock) gekennzeichnet.

Später kommt es infolge der Ischämie zur Gangrän. Plötzlicher starker Schmerz in einer, dann in beiden Extremitäten, gefolgt von Parästhesien, Kälte und den anderen Embolie-zeichen, muß an Aortenbifurkationsobliteration denken lassen.

Die Ausprägung des ischämischen Schadens läßt sich mit den Begriffen der kompletten und inkompletten Ischämie beschreiben (Tab. 6.10).

Plötzliches Auftreten neurologischer Zeichen bei Patienten mit Herzkrankheiten erweckt den Verdacht auf einen akuten Verschluß der Hirnarterie. Bei akuter Obliteration der A. carotis interna sind die Prodromi: Kopfschmerzen wechselnder Intensität, Schwindel, Bewußtseinstrübung, Hemiparesen und andere neurologische Ausfälle. Eine klinische Differenzierung zwischen akuten zerebralen Durchblutungsstörungen und Obliterationen aortozervikaler oder kleinerer intrazerebraler Arterien ist kaum möglich.

Diagnose und Differentialdiagnose sind bei typischem Verlauf einfach und ergeben sich aus klinischem Bild und anamnestischen Angaben. Die Differentialdiagnose Embolie / Thrombose ist schwierig (Tab. 6.11).

Zu unterscheiden von der Embolie sind arterielle Spasmen bei Traumen, Thrombophlebitis,

Tabelle 6.10 Differentialdiagnose peripherer Ischämie

Merkmale	Inkomplette Ischämie	Komplette Ischämie
Puls	+ bis (+)	-
Schmerz	+	+++
Hautblässe	-	+
Zyanose	+	-
Hauttemperatur-erniedrigung	+	+++
Sensibilität	+ bis (+)	-
Motorik	+ bis (+)	-

Ergotaminabusus, seltener auch bei i. a.- und i. v.-Injektionen, die temporär eine partielle oder komplette Ischämie auslösen können. Der klinisch dem Embolibild sehr ähnliche Gefäßspasmus wird als *arterielle Pseudoembolie* bezeichnet. Mit Rückbildung der Ursache verschwindet auch der Gefäßspasmus. Diagnostische Hinweise ergeben sich besonders aus der Anamnese.

Der akute Gefäßverschluß ist ein kardiovaskulärer Notfall.

Ziel der Therapie ist entweder die schnellstmögliche Öffnung der Strombahn (Entfernung von Thrombus oder Embolus) oder Ausbildung eines ausreichenden Kollateralkreislaufes.

Die Vorstellung beim Gefäßchirurgen muß in der Regel innerhalb der ersten 3–6 h nach dem akuten Ereignis erfolgen, besonders wenn es sich um Verschlüsse in der Aortenbifurkation, im Becken- oder Oberschenkelbereich bis zur Unterschenkelgefäßgabel handelt. Bei weiter distal gelegenen akuten Obliterationen entfällt diese Therapie häufig.

Rasche Vorstellung im nächstgelegenen gefäßchirurgischen Zentrum und operative Desobliteration stellen auch in höherem Lebensalter zumutbare und notwendige Maßnahmen dar, wobei Ringstripper nach Vollmar oder Fogarty-Ballonkatheter benutzt werden. Tritt ein akuter Gefäßverschluß bei jüngeren Patienten ohne Hinweise auf eine bereits vorher bestehende Arteriosklerose auf, und bestehen anamnestisch Hinweise auf eine Herzerkrankung, so ist eine *arterielle* Embolie sehr wahrscheinlich. Befindet sich das nächste gefäßchirurgische Zentrum weit entfernt, sollte in diesen Fällen der Allgemeinchirurg konsultiert werden, da eine *Embolektomie* bei typischer Lokalisation im Bereich von Arterienaufzweigungen (vermeintlicher Ort des Verschlusses durch klinische Untersuchung ohne Aorto-Arteriographie bestimmbar) *auch in einer peripheren Einrichtung* durchgeführt werden kann.

Tabelle 6.11 Differentialdiagnose von peripherer akuter arterieller Thrombose und Embolie

Merkmale	Embolie	Thrombose
Beginn	akut	subakut
Initialschmerz zunehmend	peitschenhiebartig, heftig	langsam
Entwicklung zur kompletten Ischämie	schnell	langsamer
Kollateralkreislauf	fehlt	vorhanden
Ausgangsherd	Herz	Gefäß
gleichzeitiges Bestehen anderer arterieller Durchblutungsstörungen	selten	immer
Traumen, Gewebs- oder Gefäßentzündungen	fehlend	vorhanden
angiographisches Bild	glattkonturiertes Gefäß, scharfer Kontrastmittelabbruch, Kuppelbild des Embolus, keine Kollateralen	Zuckergußgefäß, Wandeinlagerungen, Kollateralen

Vor einem Transport sollten Patienten mit akuten Gefäßverschlüssen – unabhängig von dem Ausgang der Vorstellung in der Gefäß- oder Allgemeinchirurgie – 10 000 IE Heparin i. v. sowie Analgetika oral oder i. v. erhalten. Vasodilatantien sind kontraindiziert. Der Patient muß horizontal gelagert werden (Beintieflagerung, keine Beinabwinkelungen) und das Bein durch einen lockeren Watteverband vor Abkühlung und mechanischer Verletzung (Drucknekrosen) geschützt werden (keine exogene Wärmeapplikation!). Gegebenenfalls ist eine *Schocktherapie* durchzuführen. *Keinesfalls dürfen i. m.- oder i. a.-Injektionen erfolgen*, da hierdurch eine *Blutungsgefahr* bei ggf. folgender Thrombolysetherapie provoziert wird.

Ist ein gefäßchirurgischer Eingriff nicht möglich, sollte auch an eine transluminale lokale fibrinolytische Therapie über einen intraarteriellen Katheter gedacht werden (z. B. Streptokinase, Urokinase, rt-PA). Im Anschluß daran gibt man Heparin und stellt dann auf orale Antikoagulantien (z. B. Marcumar®) um.

6.1.2.3 Nichtobliterative arterielle Angiopathien

Zu den organischen, nichtobliterativen Gefäßerkrankungen gehören die Aneurysmen und arterio-venösen Fisteln.

Aneurysma

Aneurysmen sind mehr oder weniger dauerhafte, lokale Wandausbuchtungen arterieller Gefäße infolge pathologischer Gefäßwandveränderungen.

Unterschieden werden:

- *„echte“ Aneurysmen* (A. verum): umschriebene Aufdehnung der Arterie unter Einbeziehung aller Wandschichten einer Arterie, häufig teilweise thrombosiert (Emboliequelle!);
- *„falsche“ Aneurysmen* (A. spurium): nach traumatischer Schädigung der Arterienwand (bei diagnostischen oder therapeutischen Punktionen und unzureichender nachfolgender Kompression) gelangt Blut ins perivaskuläre Gewebe. Es läßt sich immer ein offener Kanal zwischen Arterie und pulsierendem Hämatom nachweisen.
- „dissezierende“ Aneurysmen (A. dissecans): durch habituelle (z. B. Mediasclerosis aortae bei Marfan-Syndrom) oder andere lokale Schädigungen (Hypertonus, Trauma, Entzündung) „wühlt“ sich der Blutstrom subintimal ein neues Bett in die Media. Häufig wird das echte Lumen verschlossen, bei distalem Wiedereinbruch ins echte Lumen kommt es zur Ausbildung eines Doppellumens.

Ätiologie und häufige Lokalisationen werden in Tab. 6.12 dargestellt.

Die Prognose von über 5 cm großen Aneurysmen der Bauchaorta ist ohne gefäßplastische Operation außerordentlich schlecht. 2 Jahre nach Diagnosestellung sind 50 %, nach 5 Jahren 90 % der Aneurysmen rupturiert. Die Operationsletalität beträgt bei symptomlosen Aneurysmen etwa 4–7 %, bei Bestehen von Symptomen bereits 30 %. Lediglich das A. spurium der Extremitätenarterien kann durch duplexsonographisch kontrollierte Kompessionstherapie beeinflußt werden.

Tabelle 6.12 Mögliche Zusammenhänge von Ursachen und Lokalisation von Aneurysmen

Ursache	Lokalisation
Arteriosklerose	Abdominalarterien, A. femoralis, A. poplitea, 60 % der Aneurysmen von Leber, Niere und Milz
Endangiitis	A. poplitea, A. axillaris
Panarteriitis und nekrotisierende Arterütis	kleine und mittelgroße Arterien
Syphilis	Aorta ascendens, Aortenbogen, A. pulmonalis
„Mykosen“ (bakterielle Gefäßwandschädigung)	A. pulmonalis, viszersale und periphere Arterien
Arrosionen	Arterien im Bereich von Tumoren, Entzündungen und Traumen
angeborene Schäden	A. carotis interna, Circulus Willisii und Äste, 30 % der Aneurysmen der Leber, Milz und Niere
Traumen	alle Gefäßprovinzen möglich

Die Symptomatik und der Beschwerdebeginn hängen weitgehend vom Sitz des Aneurysmas und dem Zustand des Gefäßsystems ab. Deshalb kann das Aneurysma lange symptomlos bleiben oder nur uncharakteristische Beschwerden verursachen (Tab. 6.13).

Eine *akute*, vom Aneurysma ausgehende *Symptomatik* ist

- Folge einer *Ruptur mit Blutung* oder
- entspricht dem Bild des akuten *Gefäßverschlusses durch periphere Embolie* oder
- ist bedingt durch eine vom Aneurysma ausgehende *Thrombose des gesamten Gefäßes*.

Bei der *Ruptur des Aneurysmas* (wichtigster Risikofaktor: Hypertonie) tritt ein plötzlich einsetzender, heftiger, andauernder Schmerz im Bereich des Aneurysmas auf, der in die Umgebung ausstrahlt. Hinzu kommen Zeichen des Schocks (Blutdruckabfall, hohe Pulsfrequenz, Schweißausbruch).

Fakultative Warnzeichen vor der Ruptur sind einige Tage anhaltende, penetrierende Oberbauch- oder Rückenschmerzen.

Nach der Ruptur besteht andauernder, konstanter Schmerz von gleicher Stärke, lokalisiert in das Abdomen, die Flankengegend und den Rücken, gelegentlich in Testes oder Leistenbeuge ausstrahlend.

Die Diagnose des rupturierten Bauchaortenaneurysmas begründet sich auf Schocksymptomatik und einen abdominellen, pulsierenden und schmerzhaften Tumor, der bis in die Flankengegend reichen kann. Blutdruckabfall, hohe Pulsfrequenz, kalter Schweiß, Übelkeit, Oligurie, und Leukozytose treten auf. Hb, Erythrozytenzahl und Hämatokrit sind initial normal.

Die Differentialdiagnose umfaßt u. a. Nierenkolik, Dünndarmobstruktion, Divertikulitis, akute Pankreatitis, perforiertes Ulkus, akute Appendizitis und Cholezystitis, Peritonitis, Bandschei-

Tabelle 6.13 Symptomatik des Aneurysmas in ausgewählten Gefäßregionen

Merkmale	Aorta thoracalis	Aorta abdominalis	Extremitätengefäße (A. femoralis, A. poplitea)
Schmerzen	hinter Sternum, persistierend	Mittelbauch	lokal oder im gesamten Bein
Schmerzausstrahlung	Hals, Rücken, Schulter,Arme, Bauch, Sakralzone	Rücken, kleines Becken, Extremitäten	entlang der Nervenstränge, ischialgieform
Schmerzcharakter	ähnlich schwerem Angina-pectoris-Anfall, aber länger anhaltend	anhaltender oder intermittierender Penetrations- oder Dehnungsschmerz	wie Claudicatio intermittens und Ruheschmerz bei arterieller Insuffizienz
Kompressionszeichen	Dyspnoe, Dysphagie, Husten, Heiserkeit, Erbrechen, Lähmungen durch Kompression supraaortaler Arterien	neurologische Symptome bei Wirbelkompression oder -arrosion	Nervenkompression, Ödeme der V. tibialis
„Tumoren“	im Röntgenbild „Mediastinal-Tumor“, in TEE falsche Lumina und Dissektionsmembranen	oft palpabel links der Mittellinie	palpabel
Systolische Wirbelgeräusche (wenn Aneurysma nicht thrombisiert)	hinter dem Sternum und links davon, ausstrahlend in große Aortenbogenäste	im gesamten Abdomen, besonders über der Aorta	über palpablem Tumor
Diagnostik	Rö-Thorax, transösophageale Echokardiographie (TEE), Aortographie, CT	US-Abdomen, CT-Abdomen, Angiographie	Sonographie, Angiographie, CT

benprolaps, Herzinfarkt, Lungenembolie und andere akute schmerzhafte Prozesse.

Therapie und Prognose. Zwischen dem Beginn der Rupturzeichen und dem Tod besteht ohne Behandlung meist ein Intervall von mehr als 10 h. Allein ein *sofortiger gefäßchirurgischer Eingriff* kann das Leben des Patienten retten. Die Operationsmortalität ist je nach Operationszeitpunkt unterschiedlich hoch und liegt durchschnittlich bei 50 %.

Das *Aneurysma* dissecans hat als mehrzeitige Ruptur einen akut einsetzenden (Dissektion < 2 Wochen) oder chronischen (> 2 Wochen) Verlauf. Als Symptomatik findet man plötzlich beginnenden, heftigen, substernalen oder abdominalen *Schmerz*, ausstrahlend in Rücken, Schulter, Hals und Beine. Häufig kommen *Schock* und *Erbrechen* hinzu. Bei ungünstiger Lage am Aortenbogen können *neurologische Zeichen* mit Kopfschmerz, Bewußtseinstrübung, Paresen und Plegien auftreten. Tritt eines dieser Zeichen bei gleichzeitig starken Schmerzen in Brust oder Abdomen auf, ist immer an ein Aneurysma dissecans zu denken. *Dyspnoe* ist die häufigste kardio-respiratorische, *Hämaturie* die häufigste nephrologische Manifestation, ein *akuter Bauch* die häufigste abdominale Erscheinung. Oft findet sich präkordial ein systolisches Geräusch. Pulse in der Peripherie fehlen meist.

Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind akute Kopfschmerzen vaskulärer und nichtvaskulärer Genese. Bei akuten Schmerzen im Brustraum ist an Angina pectoris, Herzinfarkt, Lungenembolie oder Pneumothorax zu denken. Auch bei einem akuten Abdomen kommt differentialdiagnostisch ein abdominales Aortenaneurysma in Betracht.

Die Therapie der Wahl ist die operative Rekonstruktion, präoperativ ist immer eine unverzügliche Behandlung der Hypertonie wichtig.

Prognose. Die Letalität ohne operativen Eingriff liegt bei etwa 90 % innerhalb des 1. Jahres.

Arterio-venöse Fisteln

Arterio-venöse Fisteln sind abnorme, zumeist traumatisch entstandene Verbindungen zwischen arteriellem und venösem Gefäßsystem, durch welche das arterielle Blut unter Ausschaltung des Kapillarsystems direkt in die Venen gelangt.

AV-Fisteln kommen solitär oder multipel im Bereich herznaher oder Extremitätengefäße, in der Lunge, im Gehirn, in den Nieren u. a. Organen vor. Das Shuntvolumen hängt von Größe, Anzahl und Lokalisation der Fisteln ab.

Die Symptomatik wird bei angeborenen AV-Fisteln oft erst nach dem 30. Lebensjahr deutlich. Es finden sich Prallfüllung und Schwirren benachbarter Venen *(„Maschinengeräusch über der Fistel")*, Stauungsödeme und Zeichen arterieller Insuffizienz wie Claudicatio intermittens, Ruheschmerzen und Gangrän. Als Zeichen venöser Insuffizienz sind Venendrucksteigerung, Varizen und Ulcus cruris vorhanden.

Diagnostik. Varizen an atypischer Stelle und atypisch lokalisierte Ulzera bei jugendlichen Patienten können auf AV-Fisteln hinweisen. Hinweisend ist eine periphere Zyanose, die beim Anheben der Extremität abblaßt. Weitere Merkmale der AV-Fisteln sind gehäufte teleangiektatische Naevi einer Extremität, Hypertrichosis, Hyperhidrosis und Temperaturdifferenzen bis zu 6 °C zwischen den Extremitäten, wobei die betroffene Extremität eine höhere Temperatur aufweist. Im Oszillogramm finden sich Seitendifferenzen, wobei die kranke Stelle höhere Oszillationen zeigt. Im Bereich der AV-Fistel ist bei Auskultation ein deutliches Schwirren vernehmbar, das bei Kompression schwächer wird oder aufhört. *Als diagnostische Probe ist daher über Stellen mit Pigmentierung und über atypisch lokalisierten Varizen Auskultation erforderlich.*

Bei Kompression der Fistel kommt es zur relativen Bradykardie und zum Blutdruckanstieg (Nikoladoni-Branham-Test).

In der farbcodierten Duplexsonographie bzw. in der Angiographie läßt sich der Kurzschluß direkt nachweisen.

Die Differentialdiagnose umfaßt primäre oder sekundäre Varikosis, postthrombotisches Syndrom, chronische arterielle Durchblutungsstörungen, Aneurysmen, Akrozyanose, M. Raynaud und Raynaud-Syndrom.

Die Therapie der Wahl ist die operative Beseitigung des abnormen Gefäßkurzschlusses (aus hämodynamischen Gründen obligat bei Lage proximal von Ellenbeuge oder Kniekehle).

Prognose. Wesentliche Spätfolge ausgeprägter AV-Fisteln ist die Herzinsuffizienz, wobei durch Volumenbelastung zuerst die Rechtsherzinsuffizienz, dann auch die Linksherzinsuffizienz auftritt.

Ebenso besteht eine Gefährdung durch Ausbildung von Aneurysmen mit Rupturgefahr infolge Gefäßwanddegeneration. Die Prognose quoad vitam ist in der Regel gut.

6.1.3 Funktionell bedingte Durchblutungsstörungen der Arterien und Kapillaren

Funktionelle Durchblutungsstörungen sind Erkrankungen mit gestörter peripherer Vasomotorik, die eine intermittierende oder andauernde Ischämie der Extremitäten durch Befall der kleinen Arterien, Arteriolen und Kapillaren hervorrufen kann.

6.1.3.1 Funktionelle Krankheiten mit Gefäßverengung

Morbus Raynaud
(primäre funktionelle Durchblutungsstörung)

Der Morbus Raynaud ist eine ätiologisch unklare Erkrankung, die durch intermittierende, kurz dauernde symmetrische Anfälle von Blässe, Zyanose und Kälte der Finger 2–5 charakterisiert ist. Auslösende Faktoren für den reversiblen Spasmus der Digitalarterien sind Kälteexposition der Extremität, mäßige Abkühlung des Körpers oder Emotionen.

Die Diagnose des M. Raynaud ist aus dem charakteristischen Anfallsgeschehen, dem Kaltwassertest, Allen- und Fingerkompressionstest (Abb. 6.2 d, e) und aus anamnestischen Angaben gut zu stellen. Kältegefühl der Extremitäten, Parästhesien, Schmerzen, Ulzera ohne die typische Farbveränderung der Hände (blaß bis weiß – blau – zyanotisch – rot – normale Ausgangsfarbe) schließen den M. Raynaud aus, das gleiche gilt für den Nachweis von größeren Gefäßverschlüssen – angiographisch wie funktionsdiagnostisch.

Differentialdiagnose. Schwierigkeiten kann eine Abgrenzung des M. Raynaud von anderen funktionellen Durchblutungsstörungen bereiten.

Funktionelle Durchblutungsstörungen sind bei Patienten nach dem 30. Lebensjahr fast stets sekundärer Natur, so bei unilateralem Befall von Daumen oder nur ein bis zwei Fingern, bei schnellem Auftreten von Gangrän nach den ersten Symptomen, bei Fehlen der Pulse der A. radialis, ulnaris, tibialis posterior oder dorsalis pedis, ferner bei gleichzeitig bestehendem Fieber, Anämie und anderen Entzündungszeichen. Bei der Abgrenzung des M. Raynaud gegenüber der Endangiitis obliterans ist zu beachten, daß die Endangiitis meist junge Männer, der M. Raynaud dagegen junge Frauen betrifft. Phlebitis migrans kommt bei Endangiitis, nicht aber bei M. Raynaud vor. Eine Obliteration größerer Arterien mit entsprechender Klinik tritt bei M. Raynaud nicht auf.

Therapie. Prophylaktischer Schutz vor Kälte und Nässe ist notwendig. Der akute Anfall läßt sich meist mit Erwärmung rasch kupieren. Die Ergebnisse der Pharmakotherapie sind bislang überwiegend enttäuschend – in Einzelfällen hat sich die niedrigdosierte Gabe von Calciumantagonisten (Nifedipin-Typ), ACE-Hemmern, Nitropräparaten oder Alpha-Rezeptorenblokkern (Prazosin) bewährt. Dagegen sind gute Therapieerfolge mit Prostaglandinen (PGE1) durch Studien belegt. Bei schwer Erkrankten ist eine Sympathektomie gerechtfertigt. Gute Erfolge wurden teilweise durch Hämodilution und Plasmapherese beschrieben, ebenso durch psychosomatische Therapieformen.

Digitus mortuus (primäre Form)

Der Digitus mortuus oder „hereditär kalter Finger" betrifft nur einen oder selten zwei Finger und kommt familiär gehäuft vor.

Differentialdiagnose zu M. Raynaud: beide Geschlechter sind gleichmäßig mit einem Maximum während der Pubertät befallen. Emotionen können den Zustand nicht auslösen. Oft wird der Digitus mortuus als milde Form des M. Raynaud angesehen. Die Prognose ist günstig.

Livedo

Zum Krankheitsbild der Livedo gehören funktionelle angiospastische Gefäßstörungen, die unter dem klinischen Bild von L. reticularis und L. racemosa verlaufen.

Symptomatik. Fischnetzartige bläulich-rötliche Fleckung der Haut bildet sich besonders deutlich in der Kälte an Stamm und Extremitäten aus. Füße und Beine sind häufiger betroffen als Unterarme und Hände.

Die Diagnose ist in der Regel durch die typischen Zeichen zu stellen. Hyperhidrose, Parästhesien und fehlende Schmerzen sind charakteristisch für das Krankheitsbild. Bei der Livedo racemosa bestehen blutrote, baum- und blitzfigurenartige Gefäßzeichnungen. Treten Ödeme auf, sind sie oft von blauroten, kleinen Nekrosen über Knöchel, Fußrücken und Fußsohle gefolgt. Typische Ulzera bei der Livedo reticularis und racemosa sind die „Sommerulzera" der Frauen, die sehr schmerzhaft und relativ therapieresistent sind und im Winter spontan abheilen.

Differentialdiagnostisch ist zu beachten, daß bei der Akrozyanose nur die Akren befallen sind, bei Livedo Akren und Stamm. Die Akrozyanose zeigt eine diffuse Blaufärbung, die Livedo musterartige bläulich-rötliche Verfärbungen. Beim M. Raynaud kommt es zu typischen Anfällen; bei der Livedo bestehen konstante Hautverfärbungen. Arterielle Durchblutungsstörungen werden durch Pulspalpation abgegrenzt.

Eine kausale Therapie ist nicht bekannt.

Akrozyanose

Die Akrozyanose wird durch eine lokale Schädigung der Arterienwand und Dysfunktion des sympathischen Nervensystems hervorgerufen (Dauerspasmus von Arteriolen und präkapillären Sphinkteren).

Symptomatik. Betroffen sind fast nur Kinder und Frauen mit Hypotonus. Ständiges Kältegefühl ohne Schmerzen und symmetrische Zyanose der distalen Extremitäten sind charakteristisch. Die Hautverfärbungen sind besonders stark im Winter vorhanden. Subjektive Beschwerden fehlen. Lediglich bei kaltem Wetter sind schmerzhafte Schwellungen der Extremitäten möglich.

Diagnostisch verwertbar ist auch, daß niemals Ulzera oder Nekrosen auftreten.

Differentialdiagnostisch sind kongenitale Vitien mit Rechts-Links-Shunt auszuschließen. Bei der Akrozyanose fehlen Trommelschlegelfinger und pathologische Herzgeräusche. Die O_2-Sättigung ist normal. Abgrenzung vom M. Raynaud: Die Akrozyanose ruft keine Schmerzattacken her-

vor, ebenso keine anfallsweise Hautverfärbung der Akren.

Therapie. Die Patienten sollten über die Harmlosigkeit der Erkrankung unterrichtet werden; eine medikamentöse Therapie erübrigt sich.

Sekundäre funktionelle Durchblutungsstörungen mit Raynaud-Phänomen

Sekundäre Raynaud-Phänomene sind funktionelle Gefäßstörungen ähnlich dem M. Raynaud, die im Rahmen anderer Grundkrankheiten auftreten.

Im Gegensatz zum M. Raynaud ist die *Arteriosclerosis obliterans* eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Auch im Rahmen dieser Erkrankungen können raynaudartige Phänomene auftreten.

Neurogene Erkrankungen (Neuritis, Poliomyelitis, Kausalgie, Tumoren u. a.) treten ebenfalls mit Zyanose, Blässe und Kälte in Erscheinung, jedoch vermißt man die für den M. Raynaud typischen Anfälle.

Im Rahmen von *posttraumatischen Verläufen* (Sudeck-Syndrom) finden sich Zeichen der Minderdurchblutung mit Parästhesien, Zyanose und teilweise heftigen Schmerzen. Die posttraumatischen Vasomotorenstörungen können erst Wochen oder Monate nach dem akuten Ereignis einsetzen.

Die Differentialdiagnose bereitet bei bekanntem Grundleiden keine Schwierigkeiten.

Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen führen gelegentlich über das berufsbedingte *chronische Erschütterungstrauma* ebenfalls zu funktionellen raynaudartigen Durchblutungsstörungen. Im Rahmen von *Kälteeinwirkungen* oder *längerer Feuchtigkeitsexposition* kann man ebenfalls flekkige, zyanotische, kalte und ödematöse Extremitäten beobachten. Infolgedessen können Blasenbildung, Purpura, Zyanose oder Ulzerationen auftreten, wodurch eine Abgrenzung gegenüber M. Raynaud, Akrozyanose und Erythrozyanose erforderlich wird.

Die Differentialdiagnose gegenüber Kältesensibilitätssydromen bei Kryoglobulinämie und Kryofibrinogenämie ist klinisch manchmal schwierig. Alle Formen der Kryopathien sind mit deutlicher Kälteintoleranz gekoppelt. Dabei sind jahreszeitliche Exazerbationen und Remissionen hinweisend.

Eine besonders wichtige Krankheitsgruppe stellen die *Kollagenkrankheiten und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises* dar.

Bei Verdacht auf funktionelle Durchblutungsstörungen ist auf jeden Fall eine Ausschlußdiagnostik in Bezug auf Kollagen- und rheumatische Krankheiten durchzuführen. Mit funktionellen Durchblutungsstörungen gekoppelt sind insbesondere der Lupus erythematodes, die rheumatoide Arthritis, die *Sklerodermie*, die *Panarteriitis nodosa* und die *Dermatomyositis* (s. Kap. 19).

Die anderen klinischen Zeichen dieser Erkrankungen sowie die Serochemie, Immunologie und Histologie führen in diesen Fällen zur exakten Abgrenzung gegenüber primären funktionellen Durchblutungsstörungen.

Eine weitere Gruppe von sekundären funktionellen Durchblutungsstörungen ist durch neurovaskuläre Kompression im Bereich des Plexus brachialis, der Schulter- und Axillargefäße durch Teile des Schultergürtels oder der akzessorischen Atemmuskulatur bedingt (neurovaskuläre Schultergürtelsyndrome, „thoracic-outlet-Syndrom“).

Zu unterscheiden sind Störungen bei Persistenz einer Halsrippe (langer Querfortsatz des 7. HWK), bei Hypertrophie und anomalem Ansatz der Skalenusmuskeln oder einem zu engen Spalt zwischen Klavikula und erster Rippe (Halsrippen-, Skalenus-anterior-, Kostoklavikular- und Hyperabduktions-Syndrom). Hinzu kommen posttraumatische Zustände (vor allem Zustand nach Schleudertrauma) und orthopädisch bedingte Haltungsanomalien.

Die Symptomatik umfaßt Parästhesien, Taubheit, Schmerz, Schwäche der oberen Extremität (Claudicatio brachialis bei Überkopfarbeiten), oft auch der Hände und Finger, sowie andere Zeichen venöser und arterieller Insuffizienz mit Kälte, Zyanose und Blässe bei entsprechender Körperhaltung. Zur Diagnose siehe Abb. 6.14 (vgl. auch Abschn. 1.2).

Die Differentialdiagnose der neurovaskulären Kompressionssyndrome umfaßt: Karpaltunnel-Syndrom, Neuritis, Bursitis, Arthrose, Arthritis, Rheumatoidarthritis, Bandscheibenerkrankungen, M. Raynaud, Aortenbogensyndrom, chronische Erschütterungstraumen, Endangiitis obliterans, Brachialgia paraesthetica nocturna.

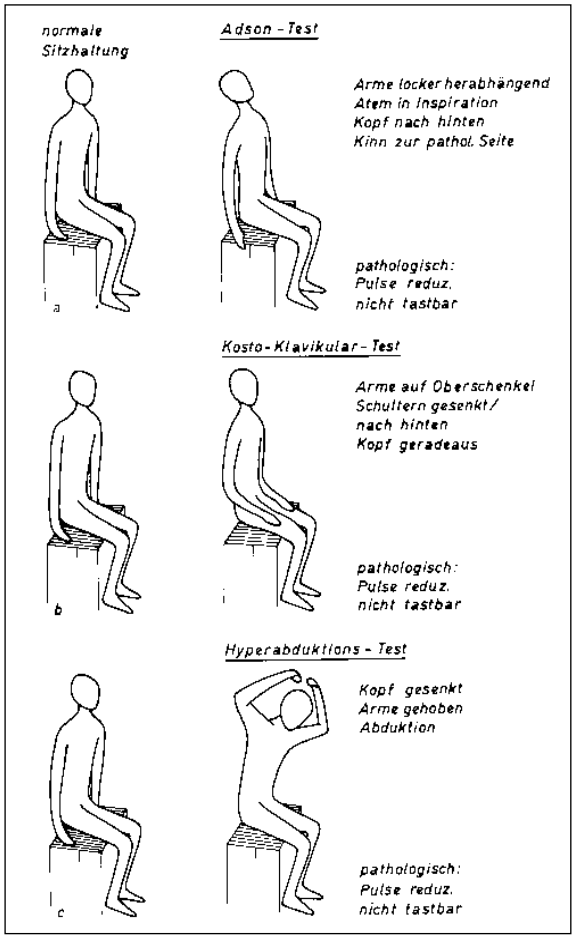


Abb. 6.14 Schema der Durchführung von Funktionstests bei neurovaskulären Schultergürtelbeschwerden
a) Adson-Test
b) Kosto-Klavikular-Test
c) Hyper-Abduktions-Test

Therapie. Behandlung der Grunderkrankung, soweit möglich. Symptomatische Therapie wie beim primären Raynaud-Syndrom.

6.1.3.2 Erythromelalgie (Weir-Mitchell-Syndrom)

Die seltene Erythromelalgie äußert sich durch Hautröte, Brennen und Jucken der Füße und Unterschenkel und tritt bei steigender Umgebungstemperatur auf. Man unterscheidet eine primäre Erythromelalgie, deren Ursache unklar ist, von einer sekundären Form, die als Begleiterkrankung bei Endangiitis, Hypertonie, Polyzythämie, Diabetes mellitus, Gicht, Schwermetallvergiftungen, Frostbeulen (Perniones), Autoimmunerkrankungen und nach lumbaler Sympathektomie vorkommt.

Die Symptomatik wird durch Erhöhung der Hauttemperatur auf 32°–36°C provoziert. Es kommt zu Hautrötung und -schwellung sowie anfallsweisem Auftreten von Brennen, Kribbeln und Juckreiz insbesondere an den Fußsohlen, seltener an Unterschenkeln und Händen.

Diagnostisch ist verwertbar, daß durch Anheben und besonders durch Kühlen der Extremitäten die Beschwerden abnehmen, dagegen bei herabhängenden Extremitäten oder Wärmeapplikation (warmes Bad, Bettruhe) Anfälle ausgelöst werden.

Differentialdiagnostisch sind organische arterielle Durchblutungsstörungen im Stadium III bis IV abzugrenzen. Dabei findet man stark schmerzende, gerötete, aber kühle Extremitäten (Erythromelalgie: warm) ohne Pulse in der Peripherie. Kausalgie, Perniones, Polyneuropathien und Plantarerythem bei Leberzirrhose sind ebenfalls auszuschließen.

Bei der Therapie ist zwischen den primären und sekundären Formen zu unterscheiden. Während bei der letzteren die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund steht, sind bei ersteren therapeutische Maßnahmen meist erfolglos.

6.2 Erkrankungen der Venen
H. Riess

6.2.1 Vorbemerkungen

Die Venen stellen kein passives System zur Rückführung gesammelten Blutes zum Herzen dar, vielmehr reguliert der Venenwandtonus den Anteil des Venenbluts am Blutvolumen. Venenklappen bestimmen die mögliche Blutstromrichtung, und das Endothel kann die Blutgerinnung sowohl fördern als auch hemmen.

Insbesondere der Rückstrom des Blutes aus den Beinvenen stellt einen aktiven Vorgang dar, mit dessen Hilfe der hydrostatische Druck von etwa 90 mmHg zwischen Fuß und Herzen in aufrechter Körperposition des Erwachsenen überwunden wird. Daran sind der angemessene *Venentonus*, die korrekte *Klappenfunktion* und die *Muskelpumpe* wesentlich beteiligt.

Im Gehen sinkt der venöse Druck im Fußbereich normalerweise auf weniger als 25 mmHg und steigt in weniger als 1 Minute in ruhigstehender Position wieder auf 90 mmHg an. Aufgrund un-

terschiedlicher Funktion und Lokalisation unterscheidet man die innerhalb der Muskelkompartimente und von deren Faszie umgebenen *tiefen Beinvenen* von den außerhalb der Muskelfaszie liegenden *oberflächlichen Venen* unter Einschluß der Hautvenen (Abb. 6.15). Diese beiden Systeme sind durch die *Perforansvenen* verbunden, welche für die relative Verteilung des venösen Blutrückstroms in ein oberflächliches und tiefes Beinvenensystem bedeutsam sind.

Störungen der Venenfunktion durch Lumenobstruktion, Dilatation oder Verlust der Venenklappenfunktion, die im Rahmen von Venenerkrankungen resultieren, sind epidemiologisch von großer Bedeutung für Morbidität und Mortalität. So wird die jährliche *Inzidenz der tiefen Phlebothrombose* mit etwa 1‰ angegeben und diese ist für etwa 30 000 Todesfälle an Lungenembolien in der Bundesrepublik Deutschland verantwortlich. Abhängig von der Ausdehnung und Lokalisation der tiefen Venenthrombose resultiert in ihrem Gefolge die *chronisch venöse Insuffizienz* bzw. das *postthrombotische Syndrom* mit Hautödem, sekundärer Varikosis und trophischen Störungen der Haut bis hin zum Ulcus cruris (Abb. 6.16). Insgesamt wird geschätzt, daß 15% der Bevölkerung an symptomatischen Venenerkrankungen leiden.

Die Lokalisation der erkrankten Venen bestimmt die Symptomatik, wobei insbesondere im Bereich der Extremitäten Erkrankungen der tiefen und oberflächlichen Venen unterschieden werden und von Erkrankungen der Organvenen abgetrennt werden.

6.2.2 Diagnostische Methoden

Oberflächliche Thrombophlebitis. Diese ist normalerweise durch die rot entzündete, strangartig verhärtete, lokal überwärmte, druckempfindliche Vene zu diagnostizieren.

Thrombose einer tiefen Extremitätenvene. Sie ist bei der Mehrzahl der Patienten zunächst asymptomatisch.

Nicht selten ist die Lungenembolie das erste Zeichen einer tiefen Venenthrombose. Daneben sind Schweregefühl und Schmerz im Bereich der betroffenen Vene sowie Schwellung distal der Venenobstruktion die führenden Symptome.

Dies kann zur Umfangvermehrung gegenüber der gesunden Extremität sowie zu zyanotischen Verfärbungen, erhöhter Hauttemperatur, oberflächlicher Hautvenendilatation und Blutsenkungsbeschleunigung führen.

Organvenenthrombose. Die Symptome einer Organvenenthrombose sind wesentlich von der Ausdehnung des Thrombosierungsprozesses und der lokalen Kompensationsfähigkeit des Gefäßsystems geprägt. So führt die komplette *Zentralvenenthrombose* rasch zur Amaurosis, während lokalisationsabhängig die zentrale *Sinusvenenthrombose* oder *Mesenterialvenenthrombose* zunächst uncharakteristische Symptome verursacht.

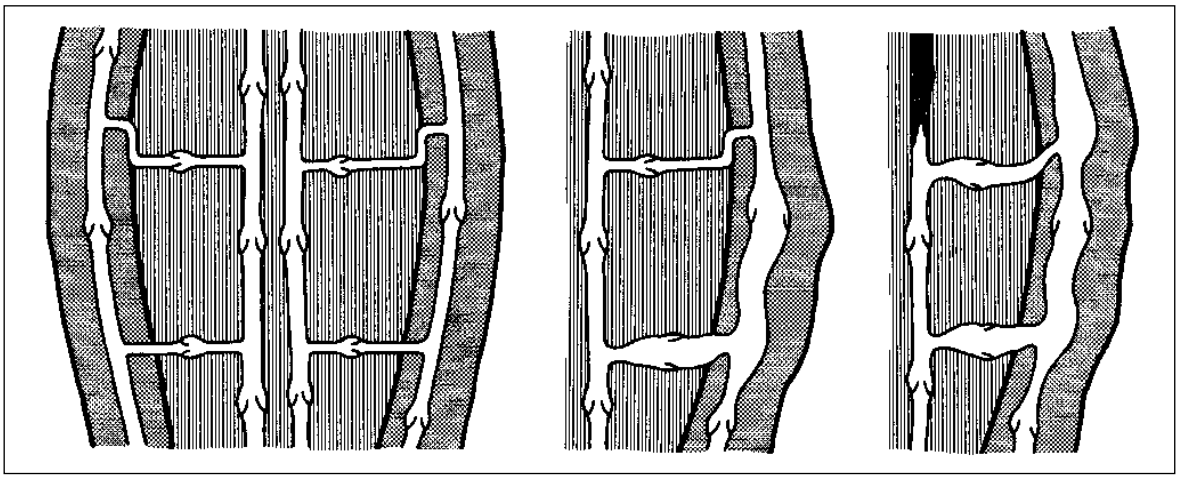


Abb. 6.15 Schematische Darstellung von tiefem und oberflächlichem Venensystem
Links: Intakte Klappenfunktion
Mitte: Klappeninsuffizienz von Perforans und suprafaszialer Vene (z. B. familiäre, primäre Varikosis)
Rechts: Sekundäre Klappeninsuffizienz bei Leitvenenthrombose

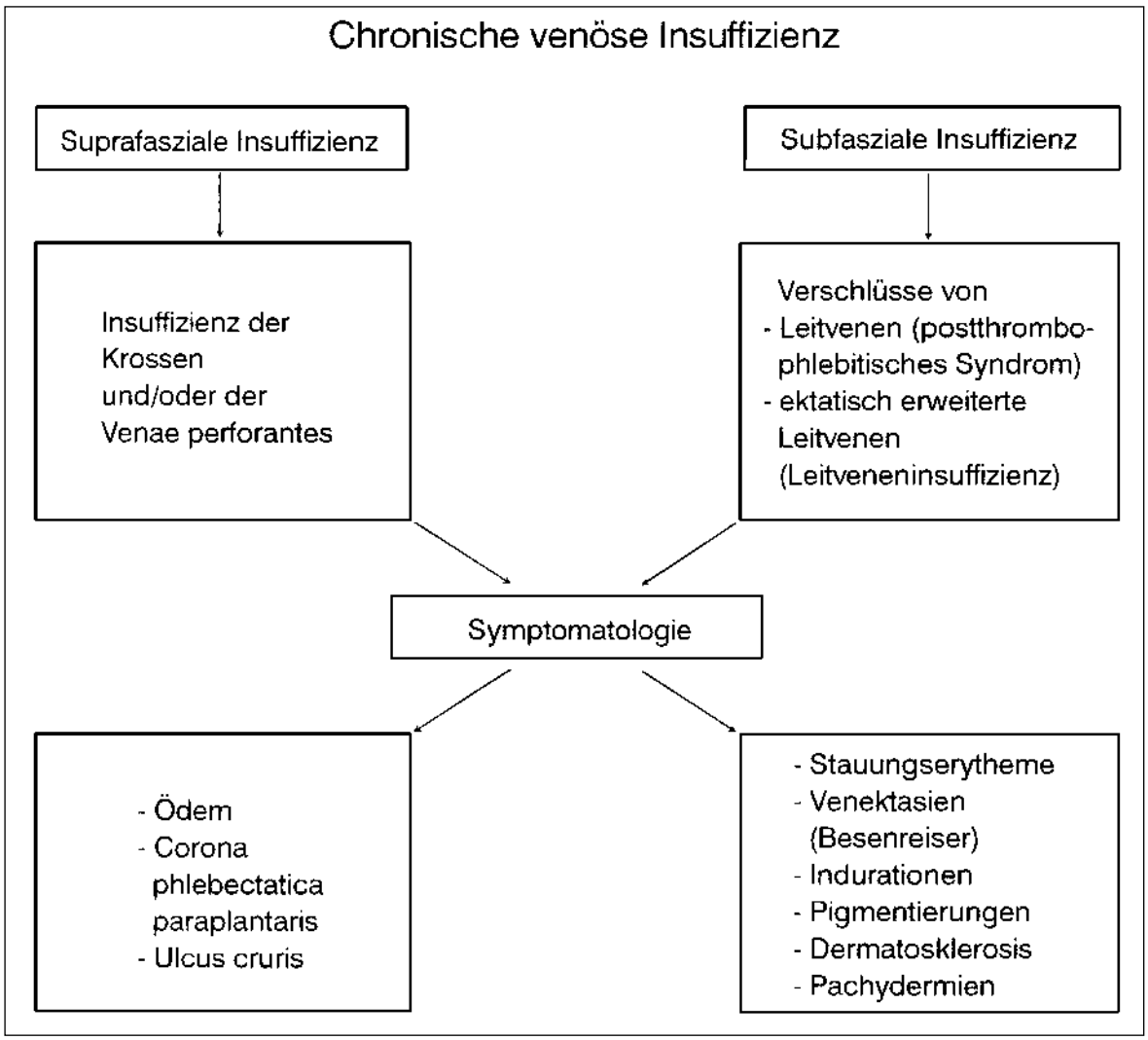


Abb. 6.16 Symptomatik und Pathogenese der chronischen venösen Insuffizienz (nach N. Klüken)

Die Diagnosesicherung von Thrombosen der tiefen Extremitäten- oder Organvenen erfolgt mittels technischer Untersuchungen, wobei die Gefäßdarstellung in Form der d*irekten Venographie* der betroffenen Extremität vom Fußrücken aus bzw. in Form der *indirekten Venographie* bei Organvenen unverändert den Goldstandard der Diagnosesicherung darstellt.

Nach Kontrastmittelapplikation zeigt sich die Obstruktion der Vene als Füllungsdefekt.

Alternativ sind an dieser Stelle aber auch die *farbkodierte Duplexsonographie* und für große Venen (z. B. des Beckens) *Computertomogramm* und/oder *Kernspintomogramm mit Kontrastmittel* zu nennen. Bei der *Duplexsonographie* wird simultan ein Ultraschallschnittbild mit dem Prinzip der richtungsabhängigen Dopplersonographie kombiniert, so daß die interessierenden Venen visualisiert und gleichzeitig die Richtung und Geschwindigkeit des Blutflusses erfaßt werden können.

Die *Venenverschlußplethysmographie* erfaßt Unterschiede des Blutvolumens von Extremitäten, indem sie Änderungen der elektrischen Impedanz des Gewebes registriert. Diese Untersuchungsmethode fordert eine deutliche proximale Einschränkung des venösen Blutflusses zur positiven Sicherung einer Venenthrombose und besitzt somit nur beschränkte Aussagekraft.

Die Art des durchzuführenden Tests hängt einerseits von der Verfügbarkeit, andererseits von den Konsequenzen der Diagnosesicherung für die Therapieentscheidung ab.

Im Rahmen klinischer Untersuchungen zur primären – meist perioperativen – Thromboseprophylaxe haben *Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Fibrinogen (Radiofibrinogentest)* praktische Bedeutung erlangt.

Der laboranalytische Nachweis der bei Spontanlyse aus quervernetztem Fibrin entstehenden D-Dimere zeigt keine ausreichende Spezifität für den Nachweis venöser thromboembolischer Erkrankungen. Normale D-Dimer-Plasmaspiegel schließen allerdings klinisch relevante Thrombosen mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

6.2.3 Erkrankungen der peripheren Venen

6.2.3.1 Oberflächliche Thrombophlebitis

Bei der oberflächlichen Thrombophlebitis handelt es sich um eine lokalisierte entzündliche Erkrankung meist varikös veränderter Venen, die gehäuft bei Schwangeren, Patienten mit Endangiitis obliterans, parainfektiös und paraneoplastisch auftritt.

Die oft gleichzeitige Manifestation der oberflächlichen Thrombophlebitis an mehreren Stellen sowie der rasche Wechsel der Lokalisationen sind typische Befunde der Thrombophlebitis migrans.

Die Symptomatik ist durch lokale Schmerzen, druckdolente harte Venenstränge oder Varizenknoten sowie die entzündliche Umgebungsreaktion charakterisiert.

Die Diagnose ist aufgrund von klinischen Befunden, Leukozytose, Blutsenkungsbeschleunigung und subfebrilen Temperaturen leicht zu stellen.

Die Differentialdiagnose zu einer Lymphangitis, einem Erysipel oder einer Zellulitis ist klinisch in der Regel möglich; an eine begleitende tiefe Venenthrombose muß gedacht werden.

Die Behandlung besteht in lokaler Kompression, Fortführen der normalen Bewegungsaktivität und systemischer Antiphlogistikagabe (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin). Im weiteren Verlauf ist eine spezifische Therapie der Grundkrankheit einzuleiten; bei zugrundeliegender Varikosis die Verödung oder das Venenstripping zu diskutieren.

6.2.3.2 Thrombose der tiefen Beinvenen

Die tiefe Beinvenenthrombose ist eine häufige Komplikation anderer Grundkrankheiten, insbesondere bei *behindertem venösem Rückstrom* (z. B. Herzinsuffizienz), *veränderter Blutzusammensetzung* (Hyperkoagulabilität) oder *verletzter Venenwand* (z. B. Hüftgelenksersatz) (Virchow-Trias).

Von großer praktischer Bedeutung ist das gehäufte perioperative Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen im Rahmen der perioperativen Hämostaseänderungen und postoperativ eingeschränkten körperlichen Aktivität.

Symptomatik.

Schweregefühl, belastungsabhängige Schmerzen und Umfangsvermehrung der betroffenen Extremität führen die Patienten zum Arzt.

Die postoperativen Thrombosen entstehen meist im Unterschenkelbereich, sind oligosymptomatisch und dehnen sich nach proximal in den Popliteal-, Femoral- und Iliakalvenenbereich aus. Bei anhaltender körperlicher Inaktivität ist die sich bildende Thrombose häufig klinisch stumm. Nicht selten sind die Beinschwellung nach Mobilisation oder die Lungenembolie erste klinische Zeichen.

Die Diagnose bereitet bei einseitiger Symptomatik wie livider Verfärbung des Beines, Umfangsdifferenz, Druckschmerz im Bereich der tiefen Venen und erhöhter Hauttemperatur keine Schwierigkeiten. Bei unspezifischen Beschwerden ist die Indikation zur nichtinvasiven Untersuchung großzügig zu stellen.

Differentialdiagnostisch sind Lymphangitis, Lymphödem oder externe Venenkompression (z. B. durch Leistenlymphome) meist einfach abgrenzbar.

Die Therapie besteht bei proximaler Ausdehnung bis in und über die Poplitealregion hinaus in Bettruhe, Kompression und systemischer Antikoagulation – letztere meist für drei bis sechs Monate.

Die Dauer der Bettruhe wird allgemein mit fünf bis sieben Tagen empfohlen. Bei Beschränkung der Venenthrombose auf den Unterschenkel kann auf die Immobilisation gänzlich verzichtet werden.

Alternativ zur Antikoagulation ist die Wiedereröffnung der tiefen venösen Strombahn durch *chirurgische Intervention oder Thrombolysetherapie* zu erwägen. Die Indikationsstellung zu einem dieser beiden Therapieverfahren orientiert sich an der Wahrscheinlichkeit für den individuellen Patienten, ein postthrombotisches Syndrom zu entwickeln. Somit wird in der Regel eine Thromboseausdehnung in die singulär angelegten Venen der Popliteal-, Femoral- und/ oder Iliakalregion, eine Lebenserwartung von mehr als fünf Jahren und das Fehlen von Kontraindikationen für die jeweiligen Therapiemodalitäten gefordert. Nur bei etwa der Hälfte der Patienten gelingt mit diesen Verfahren die längerfristige Wiedereröffnung der Venenstrombahn. Im Vergleich zur Antikoagulanzientherapie wird die Rate komplizierender Lungenembolien nicht sicher reduziert. Auch bei erfolgreicher Wiedereröffnung der tiefen Venenstrombahn ist eine anschließende mehrmonatige Antikoagulanzientherapie indiziert.

Das paraneoplastisch vermehrte Auftreten von Venenthrombosen sollte Anlaß zu einer individuell angepaßten Tumorsuche bei Venenthrombose sein. Insbesondere bei jüngeren Patienten oder positiver Familienanamnese ist laboranalytisch nach dem Vorliegen einer hereditären Hyperkoagulabilität zu fahnden, die ggf. Anlaß sein kann, die Antikoagulation lebenslang fortzuführen (z. B. bei Antithrombin III-Mangel).

Phlegmasia coerulea dolens

Unter der Phlegmasia coerulea dolens versteht man eine akut auftretende, exzessive Thrombose tiefer und oberflächlicher Beinvenen unter Einschluß der Beckenvenen.

Symptomatik. Aufgrund des weitgehend aufgehobenen venösen Abflusses der Extremität entwickelt sich rasch eine schmerzhafte, violette, pralle Ödembildung, die zum Verlust tastbarer peripherer Arterienpulse und zu Parästhesien führen kann.

Neben der Gefahr des Volumenmangelschocks droht der Extremitätenverlust durch Ischämie im Sinne einer venösen Gangrän.

Therapie. Die Phlegmasie stellt eine *Indikation zur notfallmäßigen Intensivbehandlung* mit Flüssigkeitszufuhr, Schmerzbekämpfung und allen Anstrengungen zur Wiedereröffnung der peripheren Strombahn primär mittels *Thrombektomie* unter Umständen auch mittels *Thrombolyse* dar. Nicht selten lassen sich Infektion und Amputation nicht vermeiden.

6.2.3.3 Arm- und Axillarvenenthrombose, Paget-von-Schroetter-Syndrom

Die Venenthrombose der oberen Extremitäten tritt in der Regel akut auf.

Ätiologisch kommen Überanstrengungen bei ungewohnter Tätigkeit im Arm- Schultergürtelbereich („thrombose par éffort“), prädisponierende anatomische Verhältnisse („thoracic outlet syndrome“) und mechanische Ursachen für spontane Thrombosen wie Tumoren in Betracht. Zahlenmäßig im Vordergrund stehen heutzutage iatrogen induzierte Armvenenthrombosen bei zentralen Zugängen, die zur Thrombosierung der Vena axillaris und/oder Vena subclavia führen.

Die Symptomatik besteht in ödematöser, zyanotischer Schwellung des Armes mit Schmerzen und Schweregefühl sowie der frühzeitigen Ausbildung von gut sichtbaren Kollateralvenen im Schultergürtelbereich.

Die Diagnose ist aufgrund der Klinik weitestgehend sicher und läßt sich durch Phlebographie und/oder Duplexsonographie erhärten.

Differentialdiagnostisch muß eine Venenkompression, z. B. durch Tumoren, ausgeschlossen werden.

Therapie.

Unter Antikoagulation für etwa zwei bis drei Monate zeigt sich in der Regel ein günstiger Verlauf. Das Lungenembolierisiko ist sehr gering.

Ein der unteren Extremität vergleichbares, postthrombotisches Syndrom entwickelt sich selten. Dementsprechend bleiben wiedereröffnende Therapieverfahren, in der Regel die Thrombolysetherapie, ausgewählten Fällen vorbehalten. Dies wird dann notwendig sein, wenn eine öfters verbleibende geringgradige Schwellneigung bei Belastung eine tagtäglich notwendige Feinstmotorik der Finger beeinträchtigt (Feinmechaniker, Musiker).

6.2.4 Erkrankungen von Organvenen

In der Ätiologie von Organvenenthrombosen sind lokale Faktoren wie Tumorkompression und entzündliche Veränderungen einerseits sowie Hyperkoagulabilitätszustände (im weiteren Sinn des Begriffes) andererseits bedeutsam. Zusätzlich zu den bekannten Hyperkoagulabilitätszuständen wie Antithrombin- oder Protein-C-Mangel ist hier das Vorliegen eines Lupusinhibitors, eines myeloproliferativen Syndroms oder einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie zu erwähnen.

6.2.4.1 Pfortaderthrombose

Ätiologie.

> Entzündliche oder neoplastische Veränderungen im Bereich des Oberbauches (wie Cholangitis, Gastroenteritis, Pankreaskarzinom, Lymphome), die Strömungsveränderungen bei Leberzirrhose und Stauungsleber sowie Hepatomegalie bei myeloproliferativen Veränderungen disponieren zur Pfortaderthrombose. Dabei spielt auch die häufig mit diesen Krankheitsbildern verbundene Hyperkoagulabilität eine Rolle.

Die Symptomatik entspricht dem Bild des „akuten Abdomens“ mit konsekutiver Milzvergrößerung und Aszitesbildung.

Die Diagnose ist durch die duplexsonographische Pfortaderdarstellung, ggf. durch die indirekte Splenoportographie zu sichern.

Die Differentialdiagnose schließt die anderen, einem „akuten Abdomen“ möglicherweise zugrunde liegenden Erkrankungen ein.

Prognose und Therapie orientieren sich an der Grundkrankheit. Nur in Ausnahmefällen der akuten Pfortaderthrombosen ist die Thrombolyse und Antikoagulanzientherapie zu diskutieren. Die sich entwickelnden Kollateralen bestimmen in ihrem Ausmaß und in ihrer Lokalisation (z. B. Ösophagusvarizen) die längerfristige Prognose.

6.2.4.2 Mesenterialvenenthrombose

Auch hier kommt lokalen „mechanischen“ Ursachen wie Tumoren und Infektionen neben Gerinnungsstörungen ursächliche Bedeutung zu.

Die Symptomatik wird geprägt durch einen allmählich einsetzenden, kontinuierlichen, nur selten kolikartigen, heftigen Schmerz mit verzögertem Auftreten der venösen Darmnekrose.

Diagnostik. Bei klinischem Verdacht sind Sonographie und Gefäßdarstellung notwendig. Meist erfolgt die Diagnosestellung erst im Rahmen einer Probelaparotomie bei „akutem Abdomen“.

Auch hier sind differentialdiagnostisch die ursächlichen Entitäten eines „akuten Abdomens“ in Betracht zu ziehen.

Bei rechtzeitiger chirurgischer Intervention ist die Prognose akut gut, längerfristig jedoch abhängig von der Grundkrankheit.

6.2.4.3 Milzvenenthrombose

Ätiologisch unterscheidet sich dieses Krankheitsbild nicht von der Mesenterial- und Pfortaderthrombose.

Symptomatisch stehen Druck- und Völlegefühl im linken Oberbauch, Übelkeit, Brechreiz und Abdominalschmerzen im Vordergund. Die palpatorisch und sonographisch festzustellende Splenomegalie ist diagnostisch führendes Symptom, differentialdiagnostisch sind andere abdominelle Gefäßerkrankungen, Malignome u. ä. in Betracht zu ziehen.

Die Prognose entspricht der des Grundleidens.

Als Therapie ist die Splenektomie zu erwägen.

6.2.4.4 Nierenvenenthrombose

Ätiologie. Die Nierenvenenthrombose tritt meist komplizierend im Rahmen eines nephrotischen Syndroms auf. Von praktischer Bedeutung ist auch ihr Auftreten im Rahmen der Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation.

Symptomatik. Die Nierenvenenthrombose ist meist oligosymptomatisch. Die diagnostisch häufig wegweisende Proteinurie ist jedoch bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms schwer verwertbar.

Diagnostisch geben die Ultraschalluntersuchung und die Duplexsonographie Hinweise. Die Diagnosesicherung erfolgt durch die angiographische Darstellung.

Therapeutisch ist die Antikoagulanzientherapie allgemein akzeptiert. Die Thrombolysetherapie

ist ungesichert; sie wird insbesondere bei drohendem Funktionsverlust einer Transplantatniere vereinzelt empfohlen.

6.2.4.5 Sinusvenenthrombose und Thrombosen der Hirnvenen

Ätiologie.

Thrombosen der Hirnsinus- und Hirnvenen treten paraneoplastisch, parainfektiös, posttraumatisch, im Rahmen von Enzephalomenigitiden und spontan auf.

Die Symptomatik ist meist uncharakteristisch und besteht in Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie Hirnnervenausfällen und Stauungspapillen als Ausdruck des gesteigerten Hirndrucks. Bei septischen Thrombophlebitiden kommen die Infektionszeichen wie Temperaturerhöhung, Schüttelfrost, Leukozytose, Meningismus hinzu.

Die Diagnose läßt sich durch Computertomographie, Kernspintomographie und/oder zerebrale Angiographie sichern.

Die Prognose ist abhängig von der Grundkrankheit sowie der Ausdehnung der Thrombose. Die therapeutische Antikoagulation scheint eine Verbesserung der Prognose gegenüber dem Verlauf ohne Antikoagulation zu bewirken.

Die Therapie besteht in der therapeutischen Antikoagulation; nur ausnahmsweise im Versuch der Thrombolysetherapie. Bei septischer Thrombophlebitis ist eine breite antibiotische Therapie indiziert.

6.2.5 Venöse Insuffizienz

Ätiologie.

Grundlage der venösen Insuffizienz ist die gestörte Venenklappenfunktion (Abb. 6.15 und 6.16). Dies kann die oberflächlichen, tiefen oder Perforansvenen betreffen und führt zur Drucksteigerung im venösen Schenkel des betroffenen Gefäßabschnitts.

Ursächlich sind Bindegewebsschwäche mit primärer, familiärer Varikosis sowie die sekundäre venöse Insuffizienz nach tiefer Venenthrombose zu unterscheiden. Die primäre oberflächliche Veneninsuffizienz mit weiblicher Geschlechtsbevorzugung manifestiert sich meist initial an Vena saphena magna und Vena saphena parva.

Diagnostik. Neben der klinischen Untersuchung sind Doppler- und Duplexsonographie bei der Beurteilung hilfreich.

Therapeutisch sind die *externe Kompression* durch elastische Strümpfe sowie die Obliteration oder das *Stripping* der befallenen Vene anwendbar.

Postthrombotisch führt auch die spontan mögliche Rekanalisation regelhaft zum V*erlust der Venenklappenfunktion* im betroffenen Venenabschnitt. Bei fortbestehender thrombotischer Venenobstruktion führt die Kollateralenbildung zur Venendilatation und damit zur Insuffizienz der entsprechenden Venenklappen. Dieser Zustand ist in seiner klinischen Ausprägung von Lokalisation, Ausmaß, individueller Disposition und zeitlichem Abstand vom thrombotischen Prozeß abhängig. Die tiefe Venenthrombose einer paarig angelegten Unterschenkelvene führt praktisch nie zur symptomatischen venösen Insuffizienz, während dies bei einer die Beckenetage mit einschließenden Mehretagenthrombose nach fünf Jahren in etwa 40–60 % der Fälle zu erwarten ist.

Die Symptomatik der chronischen venösen Insuffizienz der unteren Extremitäten ist durch die Varikosis der oberflächlichen Venen, die fleckige Hautpigmentation und die teigig-holzige Schwellung charakterisiert. Die fortschreitenden trophischen Störungen resultieren häufig in Hautulzerationen, meist oberhalb der Knöchel lokalisisert. Diese spontanen oder sich bereits nach minimalem Trauma ausbildenden Ulzerationen sind äußerst schwierig zur Abheilung zu bringen.

Die Diagnose ist in der Regel aufgrund anamnestischer Angaben und der klinischen Untersuchung zu stellen. Eine Phlebographie ist zur weiteren Therapieplanung oft hilfreich und notwendig.

Therapie. Abgesehen von den seltenen Fällen, bei denen venenrekonstruktive Maßnahmen, Unterbindungen insuffizienter Perforansvenen oder Varizenstripping sinnvoll erscheinen, stehen nur unspezifische Maßnahmen zur Verfügung.

Die Verbesserung des venösen Rückstroms mit Ödembeseitigung durch externe Kompression ist die Voraussetzung zur Besserung der trophischen Situation.

Komplizierende Ulkusinfektionen bedürfen der antibiotischen Behandlung. Die längerfristige Beinhochlagerung kann zur Ulkusabheilung beitragen. Dies gilt auch für die topische Applikation von Wachstumsfaktoren. Darüber hinaus fördert die Reduktion von Übergewicht sowie die Einstellung von Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus die Heilung.

6.2.6 Lungenembolie

Unter der Lungen(arterien)embolie versteht man den embolischen Verschluß einer Arterie durch – in der Regel thrombotisches – Material.

Aufgrund der Zweifach-Gefäßversorgung der Lunge durch die Pulmonalarterien (rechter Ventrikel) und Bronchialarterien (linker Ventrikel), kommt es meist nicht zur Lungenparenchymnekrose („Lungeninfarkt“). Neben Thromben führen wesentlich seltener auch Tumorzellklumpen, Fett, Luft oder Katheterteile zum Verschluß von pulmonalen Arterien.

Symptomatik. Abhängig vom Ausmaß der pulmonalen Gefäßobstruktionen, vorbestehender kardiopulmonaler Erkrankungen und dem Ausmaß der reflektorischen Vasokonstriktion sind die klinischen Manifestationen sehr unterschiedlich ausgeprägt und reichen von weitgehend fehlenden Symptomen bis hin zum akuten – mit plötzlichem Tod – oder protrahierten Rechtsherzversagen. Brustschmerzen, atemabhängige pleuritische Beschwerden, Dyspnoe, Husten, Hämoptoe und/oder Tachykardie sind unspezifisch.

Diagnostik. Im EKG und in der Echokardiographie können sich Zeichen der (akuten) Rechtsherzbelastung ergeben. Die Röntgenuntersuchung des Thorax kann unauffällig oder hinweisend (Pleuraerguß, Lungeninfiltrat u. a.) sein.

Die Kombination eines Ausfalls in der Lungenperfusionsszintigraphie mit unauffälliger Röntgen-Thoraxaufnahme bzw. erhaltener Ventilation in der Ventilationsszintigraphie sind hochverdächtig für das Vorliegen einer Lungenembolie.

Abhängig von den therapeutischen Konsequenzen der weitergehenden Diagnosesicherung ist die Indikation zur Pulmonalisangiographie, auch in Form der digitalen Subtraktionsangiographie, zu stellen. Dies ist die Methode mit der höchsten diagnostischen Sicherheit.

Im Normbereich liegende D-Dimer-Plasmaspiegel schließen eine klinisch relevante Lungenembolie weitestgehend aus.

Wesentliche Differentialdiagnosen sind Asthmaanfall, Hyperventilationssyndrom, Pneumothorax, Lungenödem, Pneumonie, Pleuritis, Herzinfarkt, Perikarditis, Aortenaneurysma und Ösophagitis.

Die Therapie der Lungenembolie richtet sich im wesentlichen nach dem Ausmaß der pulmonalen Gefäßobstruktion und dem hämodynamischen Zustand des Patienten sowie dem Vorliegen von Kontraindikationen.

Eine individualisierte Nutzen/Risiko-Abwägung für die verschiedenen Therapiemodalitäten ist zu fordern. Basismaßnahmen betreffen die – ggf. intensivmedizinische – Aufrechterhaltung ausreichender Kreislauf- und Gasaustauschfunktionen.

Neben der bedarfsadaptierten Gabe von Analgetika, Sedativa und Sauerstoff ist bereits im Verdachtsfall die sofortige therapeutische Antikoagulation indiziert.

Die *medikamentöse Thrombolyse* zur raschen Wiedereröffnung der pulmonalen Strombahn bei schweren Lungenembolien hat die Indikationsstellung zur chirurgischen Embolektomie weitgehend verdrängt.

Bei hämodynamisch stabilen Patienten, Kontraindikationen gegen die Thrombolysetherapie und/oder geringem Ausmaß der Lungenobstruktion ist die alleinige Antikoagulation für mindestens drei Monate ausreichend (Tab. 2.5).

Bei absoluten Kontraindikationen zur Antikoagulation schwerer Blutungskomplikation während therapeutischer Antikoagulation bzw. Rezidivembolie trotz adäquater Antikoagulation, ist die perkutane *Einbringung eines Schirmfilters* in die Vena cava inferior notwendig.

Die Embolektomie bleibt bei Verfügbarkeit den schweren Formen der Lungenembolie mit protrahierter Hypotension und absoluter Kontraindikation zur Thrombolyse bzw. bei fehlen-

der Zustandsbesserung unter thrombolytischer Therapie vorbehalten.

Die Prognose der Erkrankung richtet sich nach dem Ausmaß der Gefäßobstruktion, kardiopulmonalen Begleiterkrankungen und der rechtzeitigen Diagnosestellung.

6.3 Erkrankungen der Lymphgefäße

S. Brehme, K.-L. Schulte

6.3.1 Vorbemerkungen

Im oberflächlichen Lymphgefäßsystem der Kutis und Subkutis sowie im tiefen Lymphgefäßsystem (subfasziale Lymphgefäße, lokale Lymphknoten, Ductus thoracicus, Ductus lymphaticus dexter) wird proteinreiche Lymphflüssigkeit transportiert (etwa 2–3 l/d).

Die Lymphgefäße stellen ein „Drainagesystem“ für interstitielles Wasser, eingedrungene Erreger, Fremdkörper und die aus den Blutkapillaren abfiltrierten und teilweise nicht im venösen Kapillarschenkel reabsorbierten Plasmaeiweiße dar und leiten diese letztlich ins venöse Stromgebiet zurück.

Verschiedene Transportmechanismen (u. a. Muskel- und arterielle Gegenstrompumpe, kleine Lymphgefäßklappen ähnlich den Venenklappen, thorakaler Sog, spontane Vasomotion der Lymphbahnen) sorgen für eine physiologisch antegrade Transportgeschwindigkeit von etwa 0,1 m/min in Ruhe, die jedoch kompensatorisch bis auf 1 m/min anwachsen kann (z. B. bei tiefer Beinvenenthrombose oder schwerer körperlicher Arbeit).

Neben der eingehenden *körperlichen Untersuchung* stehen eine Reihe apparativer *diagnostischer Möglichkeiten bei Lymphgefäßerkrankungen* zur Verfügung. Zur Darstellung der epifaszialen Gefäße der Extremitäten eignet sich die indirekte *Lymphographie* (trotz zahlreicher Nebenwirkungen gelegentlich indiziert u. a. bei Extremitätenödemen unklarer Genese, Lymphödem, abklärungsbedürftigen Dysplasien). Nach intradermaler Injektion eines wasserlöslichen Röntgen-Kontrastmittels lassen sich durch mehrzeitige Röntgenaufnahmen Abweichungen vom normal geradlinigen und geschlängelten Verlauf peripherer Lymphsammelgefäße darstellen und später auch Speicherbilder der Lymphknoten *(Lymphadenographie)* gewinnen.

Die visuelle *Lymphangiographie mit Patentblau* erfolgt durch interdigitale Injektion von 1 ml nach vorheriger Allergieprobe. Es lassen sich makroskopisch und intravital Veränderungen, z. B. Lymphtransportstörungen nach Trauma, Erysipel oder bei Aplasie erkennen. Ferner kommen *szintigraphische Methoden und histologische Untersuchungen nach Probebiopsien* von Lymphgefäßen und Lymphknoten zum Einsatz. Ein neues Verfahren zur Sichtbarmachung des Lymphstromes ist die *Fluoreszenzmikrolymphographie*.

6.3.2 Ausgewählte Krankheitsbilder

6.3.2.1 Lymphangitis und Erysipel

Krankhafte Zustände können durch *Aplasie, Hypo- oder Hyperplasie, lymphatikovenöse Fisteln, Verlaufsanomalien oder Ektasien* lymphatischer Gefäße verursacht sein.

Lymphangitis

Zur Symptomatik der relativ häufigen Lymphangitis gehört neben Allgemeinreaktionen (Fieber, BSG-Beschleunigung, Leukozytose) und der Lymphadenitis regionalis ein lokaler, manchmal jedoch kaum nachweisbarer Infektionsherd (z. B. Insektenstich, Panaritium, Tinea pedum, Furunkel) sowie ein von vielen Patienten als „Blutvergiftung“ gedeuteter rötlicher, subkutan sich zentripetal ausbreitender Strang (Differentialdiagnose: Thrombophlebitis).

Die Therapie besteht in der lokalen Herdsanierung sowie in der gezielten Gabe eines Antibiotikums.

Erysipel

Das Erysipel entsteht durch eine A-Streptokokken-, seltener durch B-, C- oder D-Streptokokkeninfektion, die bei Störung des lokalen Lymphtransports über oft kleinste Hautläsionen das Lymphgefäßsystem befällt.

Symptomatik. Typisch ist die flächenhafte Ausbreitung einer flammenden Rötung, die von lokalem Schmerz und oft septischem Fieber begleitet ist.

Nach Rezidiven kann es wegen der zunehmenden vernarbungsbedingten Okklusionen von *Lymphgefäßen* zu *Lymphödeme* starken Ausmaßes kommen *(Elephantiasis)*. Selten treten

Lymphfisteln posttraumatisch oder nach Punktionen auf.

Therapie. Behandelt wird das Erysipel mit hochdosierten Penicillingaben (ggf. Dauerprophylaxe mit langwirksamen Penicillinen).

6.3.2.2 Lymphödem

Das Lymphödem ist durch eine teilweise exzessive Ansammlung von lymphpflichtiger Flüssigkeit im subkutanen Gewebe gekennzeichnet. Es entsteht infolge eines Mißverhältnisses von Lymphproduktion zur Transport- bzw. Abflußkapazität des Lymphgefäßsystems.

Ätiologie. Unterschieden wird das *primäre Lymphödem* (sporadisch oder familiär auftretende Entwicklungs- und Funktionsstörungen, z. B. regionär hypoplastische Anlage von lymphatischen Sammelgefäßen, mit häufiger Erstmanifestation vor dem 35. Lebensjahr – Lymphoedema praecox) vom *sekundären Lymphödem*. Diesem liegt ursächlich eine Unterbrechung oder Kompression der physiologischen Lymphwege zugrunde. Rezidivierende Lymphangitiden (in den Tropen und Subtropen oft bei Parasitosen – z. B. Medinawurm), Malignome im Bereich des Beckens oder der Leiste sowie posttraumatische und postoperative Zustände sind die häufigsten Ursachen. Die iatrogenen Formen stellen oft ein besonderes Problem dar. Hier sind vor allem die radikale Entfernung von Lymphknotenstationen mit Tumormetastasen und Strahlentherapien (z. B. Armödeme nach aggressiver Mammakarzinombehandlung mit Lymphnodektomie; Uterus, Blase) sowie crurale Venenentnahme aus kosmetischer Indikation oder für eine koronare Bypass-Operation zu nennen.

Die Diagnose des idiopathischen, primären Lymphödems sollte erst nach sicherem Ausschluß eines sekundären Lymphödems gestellt werden. Vor allem Lymphödeme durch maligne Grunderkrankungen müssen sicher ausgeschlossen werden.

Ein *Lymphoedema tardum* (nach dem 35. Lebensjahr einsetzend) ist stets malignomverdächtig!

Symptomatik. Überwiegend sind (jüngere) Frauen betroffen. Für die Erkrankung pathognomonisch sind säulenförmig wirkende, sonst aber beschwerdearme Unterschenkel mit verstrichener Knöchelkontur (häufiger unilateral als beidseitig), tiefe Hautfalten über den einbezogenen Gelenken, wulstige Zehen und gut palpable Induration des Integuments sowie retromalleoläre Polster und aufgetrieben wirkende Fußrücken. Die Beschwerden verstärken sich bei warmer Witterung, langem Stehen sowie prämenstruell. Es lassen sich meist keine chronisch-venösen Insuffizienzzeichen finden. Das Ödem zeigt nach Eindrücken keine bleibenden Dellungen, ist eher derb sowie normalfarben. Die bindegewebigen Verdickungen sind als Falte nicht abzuheben (positives Zeichen nach *Stemmer*). Verrukosis und Mykosen treten häufig auf. Nach den *Ödem-Schweregraden* werden klinisch die Stadien I (latentes Ödem), II (reversibles Ödem), III (irreversibles Ödem) und IV (Elephantiasis) unterschieden.

Lokalisierte Lymphödeme treten häufig im Knöchel- und Fußrückenbereich auf und sind als Folge einer lokalisierten Läsion von Hautlymphgefäßen nach Traumen oder Entzündungen zu deuten.

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist neben den venös, kardial oder nephrogen bedingten Ödemen das familiär gehäuft vorkommende, konstitutionelle *Lipödem*, das Frauen besonders mediterraner Herkunft betrifft und nie eine definitive Lymphabflußstörung erkennen läßt. Der Fußrücken ist dabei gewöhnlich relativ schlank, die lokal betonten, druckdolenten Fettpolster sind an beiden Beinen symmetrisch angelegt und überlappen typischerweise oft die Fußknöchel. Hinweisend ist die generalisierte Gewebeschmerzhaftigkeit, die nicht an den Verlauf einer Vene gebunden ist.

Therapie. Grundsätzlich ist jedes Lymphödem nach Klärung der Ursache zu behandeln. Besonders wichtig ist die Mitarbeit des Patienten. Dieser muß, sehr ähnlich wie bei venösen Erkrankungen, alle potentiellen Verletzungsgelegenheiten und Hautirritationen meiden und konsequent die nach der manuellen Entstauung folgende Kompressionsstrumpfbehandlung einhalten.

Vor allem ist auf Prophylaxe und Therapie von lokalen Infektionen (bakteriell, mykotisch) zu achten.

Physikalische Entstauungsmaßnahmen gehören nur in die Hand des lymphologisch ausgebildeten Physiotherapeuten. Diuretika sind bei isolierten Lymphödemen wirkungslos!

Bei allen ärztlichen Manipulationen an den betroffenen Extremitäten aus anderweitiger Indikation (außer onkologische Fragestellungen) ist Vorsicht angezeigt!

In Einzelfällen der Stadien III und IV ist eine operative Entfernung des subkutanen Gewebes in spezialisierten Kliniken zu erwägen.

Prognose. Der Verlauf ist grundsätzlich progredient. Häufig treten rezidivierende Erysipele auf. Indolente, hämatomartige Areale bei ausgeprägtem, ungenügend oder unbehandeltem Lymphödem sind stets verdächtig auf ein *Hämangiosarkom*.

Etwa die Hälfte aller radikal mastektomierten Frauen bekommt nach Monaten bis Jahren ein Lymphödem des Armes. Zunächst ist immer ein Tumorrezidiv auszuschließen. Vorbeugend sollte bereits wenige Tage nach der Operation mit Massagen und Lymphdrainagen begonnen und langfristig ein Armkompressionsstrumpf getragen werden. Die Patientinnen sind anzuhalten, den Arm vor Verletzungen, Überanstrengungen und Hautirritationen zu schützen und sich gegebenenfalls einer physikalischen Entstauungstherapie zu unterziehen.

Weiterführende Literatur

American Heart Association: Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia. Suppl. Circulation 84 (1991)

Bounameaux, H., de Moerloose P., Perrier, A. et al.: Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: An overview. Thromb. Haemost. 71(1):1–6 (1994)

Carter, C. J.: The natural history and epidemiology of venous thrombosis. Prog Cardiovasc Dis, 36(6) : 423–438 (1994)

Eckstein, R., Riess, H., Siegert, W.: Hämatologie. Kohlhammer, Stuttgart 1991

Eichlisberger, R., Frauchinger, B., Jager, K.: Neue Trends in der Behandlung der tiefen Venenthrombose. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 83 (7) (1994) 183–188

Kappert, A.: Lehrbuch und Atlas der Angiologie. 12. Aufl., Huber, Bern – Stuttgart – Toronto 1989

Klose, G. (Hrsg.): Arteriosklerose: Molekulare und zelluläre Mechanismen; Sicherheit von Prävention und Therapie. Springer, Berlin – Heidelberg – New York u. a. 1989

Martin, M.: Phlebologische Krankheitsbilder. Entstehung, Diagnostik, Therapie. Huber, Stuttgart 1990

Milne, A. A., Ruckley, C.V.: The clinical course of patients following extensive deep venous thrombosis. Eur. J. Vasc. Surg. 8 (1): (1994) 56–59

Müller-Bühl, U., Diehm, C.: Angiologie. Praxis der Gefäßerkrankungen. Kohlhammer, Stuttgart – Berlin – Köln 1991

Rudofsky, G.: Kompaktwissen Angiologie. 2. Aufl., perimed-Verlagsgesellschaft Erlangen 1988

Schmidt, H., Heine, H., Mach, H. : Arterielle Durchblutungsstörungen, Aortenbogensyndrom und ischämische Herzkrankheit. Akademie-Verlag, Berlin 1980

Sulyma, M. G.: Lexikon Angiologie und Phlebologie. 2. Aufl., Medikon-Verlag, München 1992

Weihrauch, T. R.: Internistische Therapie. 10. Aufl., Urban & Schwarzenberg, Wien – München 1995

7 Krankheiten der Atmungsorgane

B. WIESNER

7.1	Einführung	349
7.1.1	Anatomie	349
7.1.2	Physiologie der Atmung	352
7.1.3	Pulmonale Symptomatik	355
7.1.4	Pathophysiologie der Atmung	356
7.1.5	Untersuchungsmethoden	357
7.2	Bronchopulmonale Erkrankungen	364
7.2.1	Akute Bronchitis	364
7.2.2	Pneumonien	365
7.2.3	Chronische unspezifische Lungenkrankheiten	370
7.2.3.1	Chronische Bronchitis	370
7.2.3.2	Asthma bronchiale	372
7.2.3.3	Lungenemphysem	375
7.2.4	Bronchiektasen	377
7.2.5	Endomykosen des Atemtraktes	378
7.2.6	Aktinomykose, Nokardiose	380
7.2.6.1	Aktinomykose	380
7.2.6.2	Nokardiose	380
7.2.7	Lungenfibrosen, Alveolitiden	380
7.2.8	Staublungenkrankheiten (Pneumokoniosen)	382
7.2.8.1	Vorbemerkungen	382
7.2.8.2	Silikose	382
7.2.8.3	Asbestose	384
7.2.9	Sarkoidose	386
7.2.10	Bronchialkarzinom	389
7.2.11	Mißbildungen, Anomalien	392
7.3	Erkrankungen der Pleura	394
7.3.1	Pleuritis	394
7.3.2	Pneumothorax	396
7.3.3	Pleuratumoren	397
	Weiterführende Literatur	398

7.1. Einführung

7.1.1 Anatomie

Alle an der äußeren Atmung beteiligten Organe, deren Zusammenwirken den Gasaustausch an der Lunge ermöglichen, werden als Atmungsorgane bezeichnet.

Dazu gehören:

- die luftzuführenden oberen und unteren Atemwege
- das respiratorische Epithel der Lunge.

An der Atmung beteiligt sind aber auch die Atemmuskulatur sowie das Atemzentrum, über das die Atmungsorgane mit anderen Regelkreisen, insbesondere mit dem Kreislaufzentrum, verbunden ist.

Die Lunge besteht rechts aus drei und links aus zwei Lappen. Diese sind bis zur Lungenwurzel durch die Pleura visceralis getrennt und stellen eine anatomische Einheit dar.

Jeder Lungenlappen besteht aus mehreren Segmenten, die jeweils von einem Bronchus und von einer Arterie und Vene versorgt werden.

Die weitere Aufgliederung in Lobuli entsteht durch bindegewebige Septen. Die Segmentaufteilung der Lunge ist für die Röntgendiagnostik und für bronchologische Untersuchungen bedeutungsvoll, da sie eine genaue Lokalisation von pulmonalen Veränderungen erlaubt (Abb. 7.1).

Die Aufteilung der Bronchien erfolgt bis in die Peripherie hinein dichotom.

Für die klinische Diagnostik ist auch die

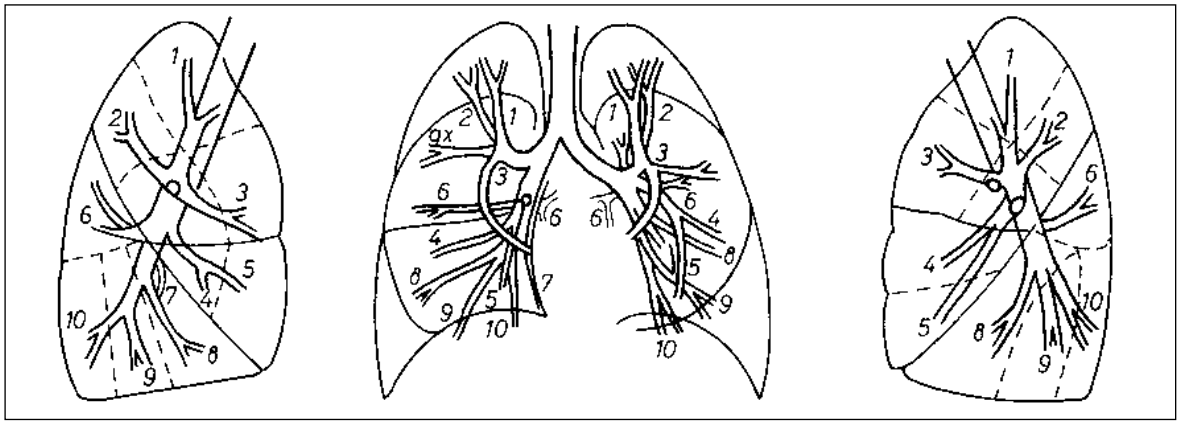
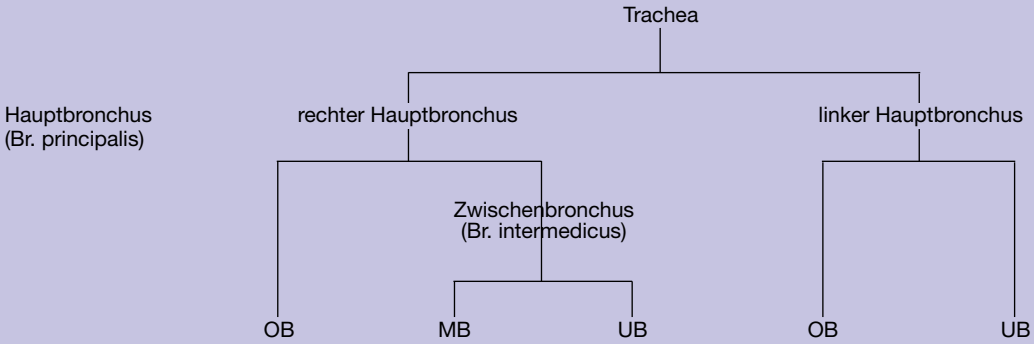


Abb. 7.1 a Schematische Darstellung des Bronchialsystems bis zu den Aufzweigungen in die Segmentbronchien

Schema und internationale Nomenklatur des Tracheobronchialbaumes



Lappenbronchus (Br. lobaris)	Br. lobi superioris	Br. lobi medii	Br. lobi inferioris	Br. lobi superioris	Br. lobi inferioris
Segmentbronchus	1. B. apicalis 2. B. posterior 3. B. anterior	4. B. lateralis 5. B. medialis	6. B. apicalis (superior) 7. B. basalis medialis (cardiacus) 8. B. basalis anterior 9. B. basalis lateralis 10. B. basalis posterior	1. und 2. B. apicalposterior 3. B. anterior 4. B. lingularis sup. 5. B. lingularis inf.	6. B. apicalis (superior) 7. B. basalis medialis 8. B. basalis anterior 9. B. basalis lateralis 10. B. basalis posterior

Abb. 7.1 b Schema zu Abb. 7.1a

Kenntnis der Projektion der Lungenlappen und ihre Grenzen auf die Körperoberfläche von Bedeutung (Abb. 7.2).

Die Grenze zwischen Ober- und Mittellappen verläuft rechts etwa vom 3. Brustwirbeldornfortsatz entlang der 4. Rippe zum Sternum. Die Grenze zwischen Mittel- und Unterlappen sowie zwischen Ober- und Unterlappen links verläuft ebenfalls vom 3. Brustwirbeldornfortsatz schräg nach ventral und kaudal und projiziert sich in der Medioklavikularlinie etwa auf den Ansatz der 6. Rippe.

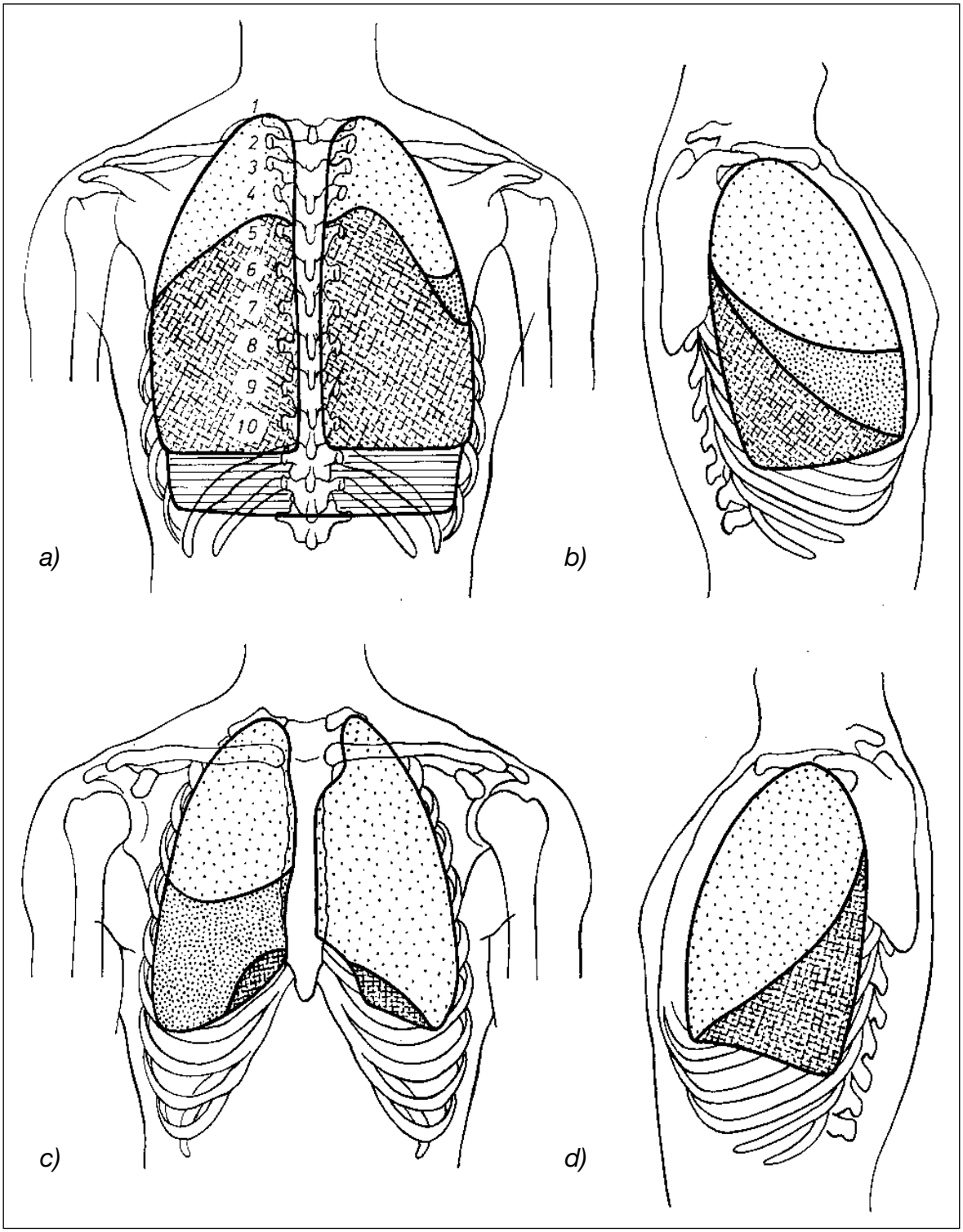


Abb. 7.2 Schematische Darstellung der Lungen- und Lappengrenzen und ihrer Projektion auf den knöchernen Thorax a) von dorsal (mit Darstellung der Atemverschieblichkeit) b) von rechts c) von ventral d) von links

7.1.2 Physiologie der Atmung

Der Begriff Atmung umfaßt alle Faktoren und Funktionen , die am Gasaustausch im Organismus beteiligt sind.

Unter äußerer Atmung verstehen wir den Transport der Atemgase bis zu den Alveolen mit dem Gasaustausch über die diffusible alveolo- kapilläre Membran.

Dazu gehören:

- die *Ventilation* (Belüftung der Alveolen im Wechsel von In- und Exspiration)
- die *Perfusion* (Durchblutung der Lungenkapillaren, angepaßt an die Ventilation)
- die *Diffusion* (Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe über die alveolo-kapilläre Membran)
- die *Konvektion* (Gastransport im Blut).

Die Lungenvolumina sind in den Abb. 7.3 und 7.4 schematisch dargestellt.

Der *Gasaustausch* zwischen den Alveolen, die von einem dichten Kapillarnetz umgeben sind, und dem Blut erfolgt nach physikalischen Gesetzen vom Ort des höheren zum Ort des geringeren Gaspartialdruckes auf einer Gesamtfläche von 90 bis 120 m^2. Dabei werden in 24 Stunden unter Ruhebedingungen etwa 10 000 Liter Luft ventiliert und mit einer Blutkörperchenoberfläche von 116 000 m^2 in Kontakt gebracht. Damit stellt die Lunge das weitaus größte Kontaktorgan unseres Körpers zur atmosphärischen Umwelt dar.

Die den Erfordernissen angepaßte Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe verlangt ein gut abgestimmtes Zusammenwirken von Ventilation, Distribution, Perfusion und Diffusion. Konstante Belüftungs- und Durchblutungsverhältnisse und die Gleichmäßigkeit der Verteilung in allen Lungenbezirken sind wichtige Voraussetzungen für eine ungestörte Respiration.

Von der mit jedem Atemzug aufgenommenen Luftmenge von etwa 500 ml gelangen 2/3 in die Alveolen, während der Rest im sogenannten *Totraum der Atemwege* (Mundhöhle, Nasen-Rachenraum, Trachea, Bronchien) verbleibt. In den Alveolen wird die inspirierte Luft mit dem

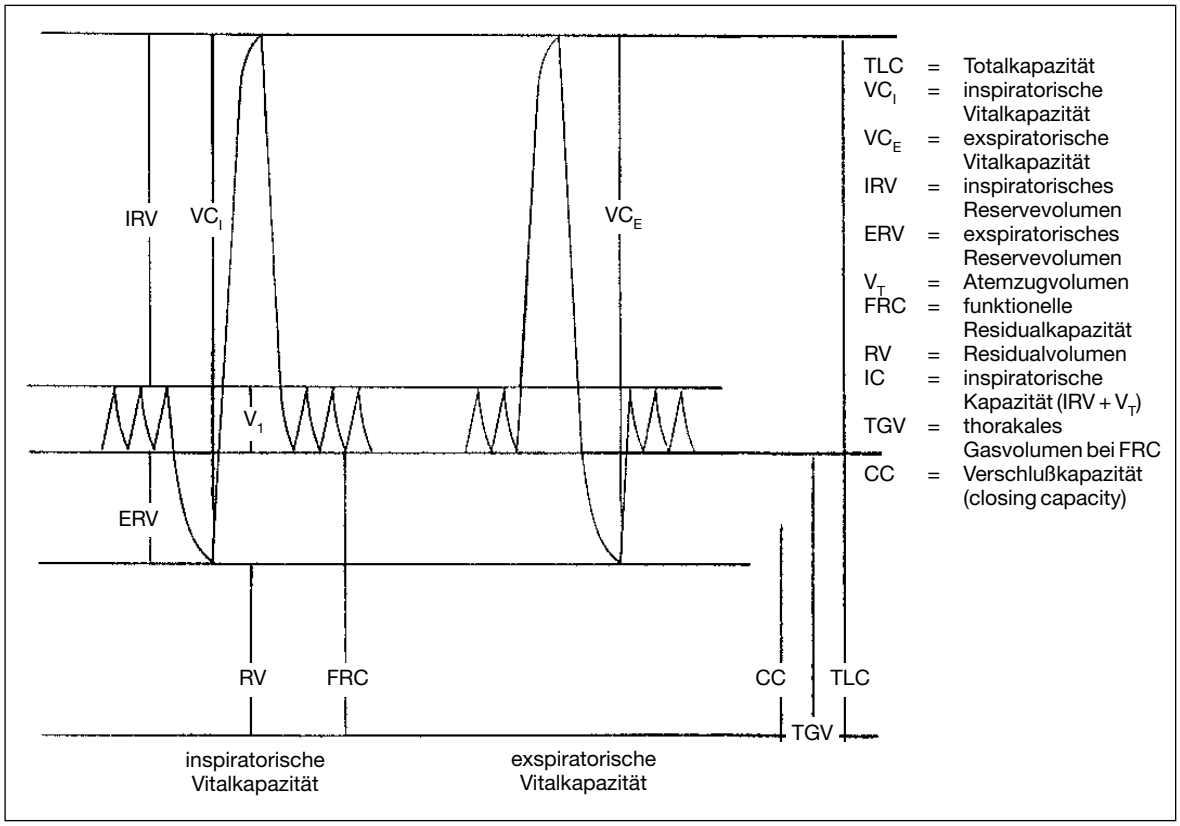


Abb. 7.3 Statische Lungenvolumina

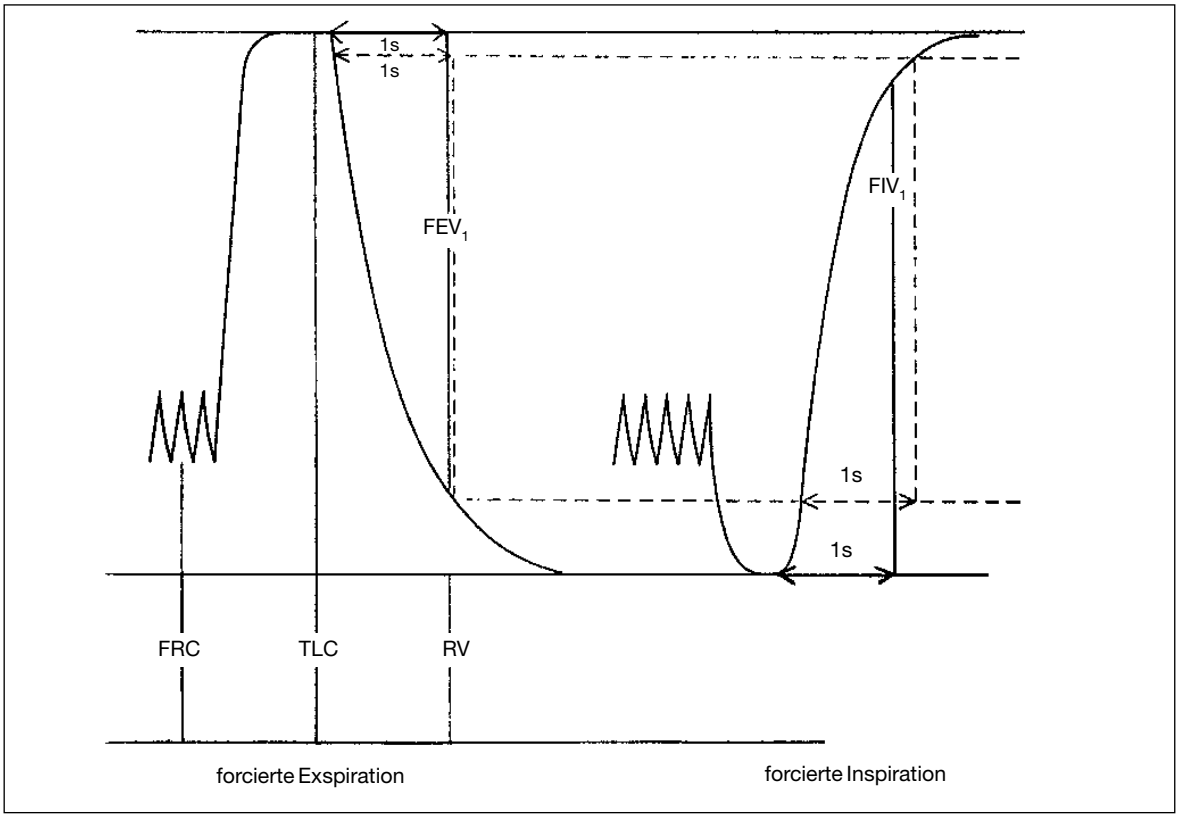


Abb. 7.4 Dynamische Lungenvolumina
FEV_1 = forciertes exspiratorische Volumen in 1 Sekunde (exspiratorische Einsekundenkapazität);
FIV_1 = forciertes inspiratorisches Volumen in 1 Sekunde (inspiratorische Einsekundenkapazität)

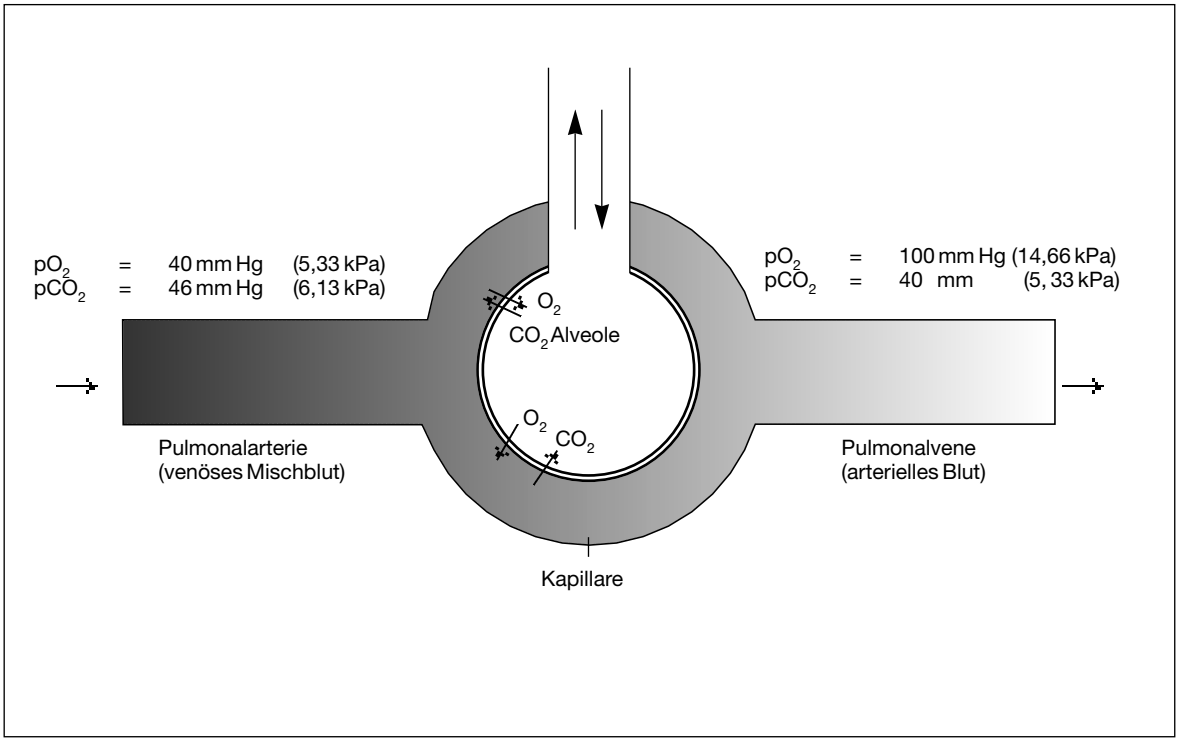


Abb. 7.5 Gasaustausch zwischen Alveolarluft und Kapillarblut

Rest der Alveolarluft, bestehend aus exspiratorischem Reservevolumen und Residualvolumen, gemischt und mit dem venösen Kapillarblut in Kontakt gebracht (Abb. 7.5).

Bei einem alveolaren O_2-Partialdruck von 14,66 kPa (100 mm Hg) und einem atmosphärischen Druck von 101,3 kPa (760 mm Hg) wird die Bildung von 98 % HbO_2 entsprechend der Sauerstoffdissozationskurve ermöglicht. Außerdem bestehen Beziehungen zwischen dem O_2-Aufnahmevermögen, dem pH-Wert sowie dem CO_2-Druck des Blutes. Umgekehrt ermöglicht das Druckgefälle für CO_2 zwischen venösem Schenkel der Lungenkapillaren einerseits und Alveolen andererseits die Diffusion des CO_2 in die Alveolen. Gleichzeitig kommt dem CO_2-Spiegel im Blut mittels des CO_2-Bikarbonatpuffersystems die wichtige Rolle der Konstanterhaltung des Blut-pH zu.

Jede Erhöhung des CO_2-Drucks im Blut bzw. die Erniedrigung des Blut-pH (Azidose) führt zu einer Stimulierung des Atemzentrums mit Zunahme von Atemtiefe und Atemfrequenz.

Allerdings erlischt die Ansprechbarkeit des medullären Zentrums bei chronischer CO_2-Überlastung des Blutes. In diesem Falle übernimmt ein auf O_2-Mangel reagierendes Zentrum im Glomus caroticum die Steuerung der Atmung. Bestimmte Pharmaka verringern die Empfindlichkeit des Atemzentrums (Morphin, Barbiturate). Eine sichere Stimulierung des Atemzentrums durch Pharmaka ist bisher nicht bekannt. Die Wirkung solcher Mittel wird kontrovers diskutiert.

Die *Inspiration* ist ein aktiver Vorgang, an dem das Zwerchfell und die Interkostalmuskulatur, sowie bei angestrengter oder pathologisch gesteigerter Atmung auch die Atemhilfsmuskulatur beteiligt sind.

Während das sich kontrahierende Zwerchfell tiefer tritt, wird gleichzeitig der gesamte Brustkorb durch die Mm. intercostales externi gehoben und erweitert. Für beide Bewegungsvorgänge bildet die Wirbelsäule den Fixpunkt. Infolge des Unterdrucks in den Pleurahöhlen folgt die Lunge diesen Bewegungen passiv und erfährt zwangsläufig eine Dehnung.

Der Unterdruck zwischen den Pleurablättern beträgt 0,4 bis 0,5 kPa (4 bis 5 cm H_2O) und erhöht sich während der Einatmung auf 0,8 bis 1 kPa (8 bis 10 cm H_2O).

Zusätzlich kommt es durch den intrathorakalen Druckabfall während der Inspiration auch zu einer Rückwirkung auf die großen Venen mit dem Effekt des Ansaugens und der Erleichterung des Blutrückflusses zum Herzen.

Die *Exspiration* ist ein vorwiegend passiver Vorgang und erfolgt durch das Erschlaffen des Zwerchfells, die Elastizität der Lunge mit hilusgerichtetem Zug, die Schwere des Brustkorbs, den auf eine Senkung des Brustkorbs gerichteten Zug der Rippenknorpel und -bänder und die aktive Arbeit der Mm. intercostales interni und der Mm. subcostales.

Bei angestrengter Ausatmung können zusätzlich die Bauchdecken und die Mm. transversi thoraces und Mm. serrati dorsales caudales in Aktion treten. Der pleurale Unterdruck vermindert sich während der Exspiration. Beim Husten, Pressen und Niesen kann ein Überdruck bis zu 30 kPa (20 cm H_2O) auftreten.

Ein wichtiges Prinzip zur Aufrechterhaltung der Atmung stellen oberflächenaktive Substanzen dar, die einen beschränkten Kollaps der Alveolen in der Exspirationssphase und ihre Ausdehnung in der Inspirationsphase erlauben. Diese Oberflächensubstanzen werden unter dem Begriff *Surfactant* (surface active agent) zusammengefaßt. Surfactant (auch Antiatelektasefaktor genannt) wird in den Pneumozyten II gebildet und an die Oberfläche abgegeben. Es besteht zu 90 % aus Phospholipiden, Proteinen und Kohlenhydraten.

Ein Mangel an Surfactant führt zu Atelektasenbildung.

Dieser Surfactantmangel ist die Ursache für das Atemnotsyndrom der Neugeborenen (Infant respiratory distress syndrome – IRDS). Auch das Atemnotsyndrom des Erwachsenen (Adult respiratory distress syndrome – ARDS) basiert auf einem Surfactant-Mangel. Es kann bei Schockzuständen verschiedener Art auftreten.

Zwei physiologische Typen der Atmung werden unterschieden:

- *Zwerchfellatmung* (vorwiegend bei Männern sowie unter pathologischen Bedingungen bei infiltrativen Lungenprozessen, bei Pleuritis sicca)
- *kostale Atmung* (vor allem bei Frauen, besonders in der Schwangerschaft sowie unter pathologischen Gegebenheiten bei Behinderung der Zwerchfellbewegung).

Die Zahl der Atemzüge pro Minute (Atemfrequenz) liegt zwischen 12 und 22, ist altersabhängig (bei Kindern höher) und im Liegen niedriger als im Sitzen und Stehen.

Die *innere Atmung* (Zellatmung) charakterisiert die Bereitstellung energiereicher Phosphate durch Oxydation von Kohlenhydraten und Fetten in den Mitochondrien der Zellen.

7.1.3 Pulmonale Symptomatik

Pulmonale Symptome geben wichtige Hinweise auf das vorliegende Krankheitsbild und auf die diagnostischen Erfordernisse. *Husten* entsteht durch plötzliches, willkürliches oder unwillkürliches Auspressen der Luft aus den Lungen durch die relativ enge Stimmritze.

Husten ist in erster Linie ein Schutzreflex, stellt aber in den meisten Fällen ein pathologisches Symptom dar.

Bei Patienten mit hyperreaktivem Bronchialsystem ist er durch äußere Reize leicht auslösbar. Die Hustenrezeptoren liegen in der Trachea und in den großen Bronchien. Husten kann aber auch über die Pleura, das Lungenparenchym und extrathorakal ausgelöst werden.

Mittels Rezeptoren kommt es über den N. vagus (afferenter Reflexbogen) zur Hustenauslösung über den N. phrenicus (efferenter Reflexbogen). Beim Husten kann ein intrathorakaler Druck bis zu 30 kPa entstehen. Durch die Kompression der Trachea (durch plötzliches Vorschnellen der Pars membranacea tracheae) entstehen Spitzengeschwindigkeiten bis zu 300 m/ sec.

Ein Husten, der längere Zeit besteht und therapieresistent ist, muß unbedingt abgeklärt werden (21 Tage-Huster !).
Husten mit Auswurf (produktiver Husten) tritt besonders bei akut entzündlichen Lungenkrankheiten auf.

Auswurf entsteht, wenn größere Sekretmengen im Bronchialsystem produziert werden (Bronchitis, Bronchiektasen, unspezifische Reize).

Beim Gesunden beträgt die Sekretproduktion etwa 150 bis 300 ml (bis 1,5 l) täglich, ohne daß dieses normale Sputum expektoriert würde. Es wird im Bronchialsystem teilweise rückresorbiert, teilweise über den Ösophagus dem Körper wieder zugeführt.

Sputum ist ein wichtiges Material für bakteriologische und zytologische Untersuchungen.

Makroskopisch werden Sputumqualitäten unterschieden, die gewisse Hinweise auf die Krankheit und den Behandlungserfolg zulassen. Zu unterscheiden ist zwischen serösem (meist Speichel), muköse m und eitrigem Sputum. Geruch, Menge und Konsistenz (besonders zähes Sekret bei Asthma und Mukoviszidose) lassen ebenfalls Rückschlüsse auf die Krankheit zu. So werden bei Bronchiektasen große Eitermengen entleert, die sich beim Stehenlassen in Schichten absetzen (Schleim, flüssiges Sekret, Eiter). Die Sputumfarbe ist abhängig von der Zusammensetzung. Seröses Sputum ist klar bis trüb, muköses Sputum trüb und fadenziehend, eitriges Sputum ist gelblich, grünlich oder rötlich-trüb. Blutbeimengungen sind besonders zu beachten (Hinweis auf Tumoren, Tuberkulose, Pneumonie). Graues bis schwarzes Sputum findet man bei Kohlenstaubbeimengungen, aber auch bei Rauchern. Bei Herzkranken kann das Sputum rostbraun verfärbt sein (Herzfehlerzellen).

Dyspnoe (Atemnot) ist nicht nur ein Zeichen pulmonaler Erkrankungen, sondern kommt auch bei Herzkrankheiten und anderen Krankheitzuständen vor (muskuläre Krankheiten, zentrale Erkrankungen, psychogene Ursachen).

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen *Dyspnoe in Ruhe* und *Dyspnoe bei Belastung*. Letztere kommt vorwiegend bei Herzkrankheiten vor, meist in Verbindung mit anderen kardialen Dekompensationszeichen. Die Abklärung der Dyspnoe ist zur Therapieentscheidung dringend erforderlich.

Bei obstruktiven Lungenkrankheiten ist eine antiobstruktive Therapie einzuleiten.

Chronische Dyspnoe (z. B. bei Fibrosen) wird von den Patienten leichter ertragen als akute Atemnotszustände (z. B. bei Asthma).

Akute Atemnotszustände sind dringlich abzuklären und erfordern meist intensivmedizinische Maßnahmen (Status asthmaticus, Fremdkörperaspiration).
Thoraxschmerzen können sowohl durch Pleura- und Lungenprozesse als auch kardial und durch Thoraxwandprozesse bedingt sein.

Klinisch bedeutsame pulmonale Erkrankungen mit Schmerzsymptomatik sind die Pleuritis sicca, der Pancoast-Tumor, Pneumothorax,

Lungenembolie. Bei den kardialen Ursachen steht der Herzinfarkt neben Angina pectoris und Aneurysmen im Vordergrund. Tumoren im Mediastinum können Schmerzen verursachen. Häufig läßt sich der Schmerz auf Thoraxwandprozesse bzw. Wirbelsäulenveränderungen mit Schmerzausstrahlung in den Thoraxbereich zurückführen. Schmerzen sind häufig bei akuten Erkrankungen ein Symptom, das zusammen mit anderen Symptomen wichtige Hinweise auf die diagnostischen Erfordernisse gibt.

Eine Hämoptoe (Plural: Hämoptysen) ist immer ein alarmierendes Zeichen, das dringend abklärungsbedürftig ist. Je nach Massivität der Hämoptoe sind therapeutische Maßnahmen einzuleiten, wobei die Ruhigstellung der Patienten, die ausreichende Sauerstoffversorgung und blutstillende Maßnahmen im Vordergrund stehen.

7.1.4 Pathophysiologie der Atmung

Die klinische *Terminologie der Atmungstypen und Dyspnoeformen* unterscheidet folgende Begriffe:
Eupnoe: Zustand der normalen ruhigen Atmung bei regelrechter Innervation des Atemzentrums unter physiologischen Bedingungen.
Bradypnoe: Verlangsamte Atmung.
Tachypnoe: Beschleunigte Atmung.
Apnoe: Kurzdauernder Atemstillstand, ausgelöst auf reflektorischem Wege oder durch Verminderung des CO_2-Gehaltes im Blut bzw. in der Alveolarluft bei Hyperventilation. Kein willkürlicher Atemstillstand.
Hyperventilation: Beschleunigte und vertiefte Atmung.
Dyspnoe (Atemnot): Erschwerte, angestrengte Atmung.

Klinisch bedeutungsvoll ist die Kenntnis und Unterscheidung der Dyspnoeformen (siehe oben).

Neben den genannten Atmungstypen gibt es solche mit periodisch wechselnder Atmung (Abb. 7.6).

Die respiratorische Insuffizienz ist Ausdruck der Unfähigkeit der Atmungsorgane, ein optimales O_2-Angebot für den Organismus bei gleichzeitig ausreichender CO_2-Elimination zu gewährleisten.

Die Ursachen sind vielfältig. Sie reichen von mechanischen Behinderungen der Atmung mit Verkleinerung des atmungsfähigen Lungenparenchyms (z. B. Lungenresektionen) über Einengungen der Atemwege durch entzündliche, allergische oder raumfordernde Prozesse im Bronchialsystem (z. B. Asthma bronchiale) bis zu Störungen im Belüftungs-Durchblutungsverhältnis von Lungenabschnitten (Atelektasen) und Störungen der Diffusion (Fibrosen, Lungenemphysem).

Außerdem kommen die Herzinsuffizienz, mangelnder Antrieb des Atemzentrums (Schlafmittelvergiftungen!), erniedrigter O_2-Partialdruck der atmosphärischen Luft (Hochgebirge) oder mangelhafte O_2-Transportkapazität (Anämien) als Ursachen der respiratorischen Insuffizienz in Betracht. Nach dem Verhalten des arteriellen O_2- und CO_2-Partialdruckes lassen sich verschiedene Grade der respiratorischen Insuffizienz unterscheiden:

▶ *Eine respiratorische Partialinsuffizienz liegt vor, wenn ein Teil der Alveolen hypoventiliert, ein anderer kompensatorisch hyperventiliert wird.*

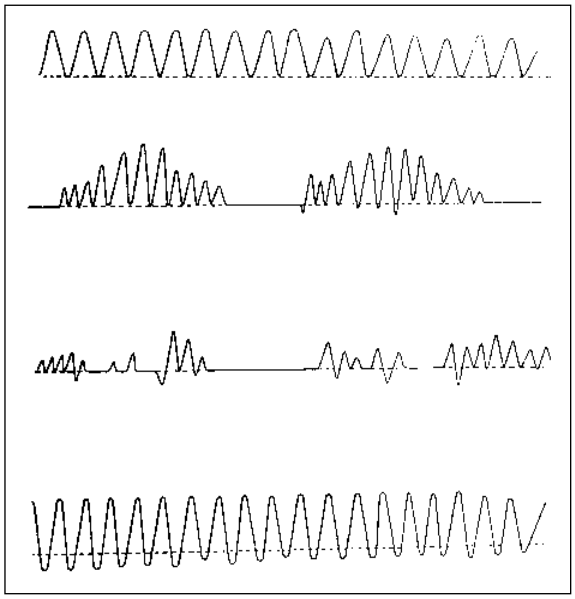


Abb. 7.6 Atmungstypen mit periodischer Atmung
a) normale Atmung
b) Cheyne-Stokes-Atmung: An- und abschwellende Atmung mit Atemstillstand. Empfindlichkeitsstörung des Atemzentrums gegenüber CO_2 (z. B. bei Läsionen des Atemzentrums)
c) Biot-Atmung: Gleichmäßige Atemzüge, die durch kürzere oder längere Apnoephasen unterbrochen sind. Ausfall der CO_2-Ansprechbarkeit des Atemzentrums
d) Kußmaul-Atmung: Große Atemzüge mit gleichmäßigen vertieften Atemzügen. Vorkommen bei azidotischer Stoffwechsellage (Coma diabeticum, Coma uraemicum). Erhöhte Abatmung von CO_2 zur Wiederherstellung einer normalen Stoffwechsellage

Die arterielle O_2-Spannung ist vermindert, die CO_2-Spannung jedoch normal. Typische Beispiele sind ventilatorische Verteilungsstörungen, Diffusionsstörungen sowie intra- bzw. extrakardialer Rechts-Links-Shunt.

- *Eine respiratorische Globalinsuffizienz ist durch verminderten O_2-Partialdruck bei gleichzeitigem Anstieg des CO_2-Druckes gekennzeichnet und die Folge allgemeiner alveolärer Hypoventilation.*

Für die klinische Bewertung hat sich folgende von funktionellen Gesichtspunkten ausgehende *Einteilung der respiratorischen Insuffizienz* bewährt:

- *Restriktive Ventilationsstörungen* sind Ausdruck einer Verminderung des respirationsfähigen Lungenparenchyms unterschiedlicher Genese.
- *Obstruktive Ventilationsstörungen* entstehen bei erhöhten Strömungswiderständen in den Atemwegen.
- *Diffusionsstörungen* sind in erster Linie Folge eines alveolo-kapillären Blocks.
- *Perfusionsstörungen* (zirkulatorische Verteilungsstörungen) sind Ausdruck eines Mißverhältnisses der Belüftung und Durchblutung von Lungenabschnitten.

Die *manifeste respiratorische Insuffizienz* tritt bereits unter körperlichen Ruhebedingungen in Erscheinung. Sie läßt sich daher leicht erkennen und ist als prognostisch ernst einzuschätzen.

Die *latente respiratorische Insuffizienz* wird erst im Belastungsversuch (Ergooxymetrie) erkennbar. Sie kommt häufiger vor, läßt sich aber schwerer diagnostizieren. Ihre Prognose ist günstiger zu bewerten.

Von besonderer Bedeutung ist das *Schlafapnoesyndrom*.

Bei Menschen mit obstruktiven Lungenkrankheiten mit Veränderungen im oberen Respirationstrakt sowie bei Schnarchern kommt es zu nächtlichen Apnoeepisoden, die zu Störungen im Befinden der Betroffenen mit Konzentrationsschwäche und Müdigkeit führen.

Diese Patienten sind in höchstem Grade durch die vorübergehende Hypoxämie gefährdet. Erkannt werden kann dieses Syndrom durch Registrierung der Schnarchepisoden, des Pulsverhaltens, der Sauerstoffsättigung und der Apnoephasen. Mit einem Polysomnographen können diese Parameter, einschließlich der Schlaftiefe, aufgezeichnet und berechnet werden.

Zur Therapie eignet sich eine Behandlung unter kontinuierlichem positiven Druck (CPAP = continuous positive airway pressure). Damit werden die Apnoephasen überwunden.

7.1.5 Untersuchungsmethoden

Am Anfang jeder Untersuchung steht die Inspektion.

Die verschiedenen Konstitutionstypen (Kretzschmer) weisen unterschiedliche *Brustkorbformen* auf:

- den gedrungenen, fleischigen, gut gewölbten, aber kurzen Oberkörper des *Pyknikers* mit einem stumpfen epigastrischen Winkel als Hauptmerkmal,
- den schlanken, hageren und flachen Oberkörper des *Asthenikers* mit einem spitzen epigastrischen Winkel und
- den kräftigen, muskulösen und breiten Oberkörper des *Athleten* mit einem epigastrischen Winkel um 90 °.

Abweichend von diesen Grundformen gibt es zahlreiche Mischtypen in graduellen Abstufungen, übersteigerte und dysplastische Varianten.

Unter pathologischen Bedingungen können verschiedene krankhafte Verformungen des Thorax auftreten, die das Augenmerk des Untersuchers von vornherein in eine bestimmte Richtung lenken.

So führt das Lungenemphysem zum *Glokkenthorax* mit entsprechender Verformung der unteren Thoraxapertur. Der Asthmatiker besitzt einen starren *Faßthorax* mit breiten Interkostalräumen.

Die äußere Form des knöchernen Thorax wird auch durch Veränderungen an der Wirbelsäule (Kyphose, Skoliosen) besonders geprägt. Dabei sind die normalen Lungengrenzen oft stark verschoben, so daß bei Perkussion und Auskultation die Aussage über den Zustand einzelner Lungenanteile eingeschränkt wird.

Bei schweren *Kyphoskoliosen* ist fast regelmäßig eine Einschränkung der Atemfunktion sowie eine Überlastung des rechten Herzens zu erwarten.

Eine besondere Ausprägung der Kyphose ist die Gibbusbildung der Wirbelsäule. Auch der versteifte Rundrücken beim Morbus Bechterew ist auf den ersten Blick hin auffällig. Anomalien des

Sternums sind die angeborene *Trichterbrust* und die *Hühnerbrust*. Einseitige Vorwölbungen der vorderen Brustwand kommen als sogenannter Herzbuckel bei starken Hypertrophien des rechten und linken Ventrikels sowie bei konnatalem Lungenemphysem vor.

Neben der äußeren Form ist auf die *Atembewegungen des Brustkorbes* (Frequenz, Tiefe und Art der Atmung) zu achten.

Die Bewegungsfähigkeit und das Ausmaß der Atemexkursionen lassen sich am Umfang des Brustkorbes messen (Messung in Höhe der Mamillen bzw. des unteren Schulterblattwinkels).

Die maximale *Atembreite* (Differenz des Brustumfanges bei stärkster Ein- und Ausatmung) beträgt bei gesundem elastischen Thorax für Männer 6 bis 12 cm, für Frauen 4 bis 9 cm. Seitendifferenzen in den Exkursionen des Thorax weisen auf pathologische Veränderungen der Pleura oder der Lunge der nachhinkenden Seite hin (Pleuris sicca, Pleuritis exsudativa, Pleuraschwarten, Pneumonien, andere Lungeninfiltrationen oder Atelektasen).

Die breiten, vorgewölbten oder eingezogenen Zwischenrippenräume beim Emphysem, bei Lungenentzündung oder Pleuraergüssen und das Pulsieren der Interkostalarterien bei Aortenisthmusstenose können bereits bei der bloßen äußeren Betrachtung auffallen. Neben der Form des Thorax interessieren die Hautbeschaffenheit und -farbe, die Durchblutung und das Unterhautfettgewebe als Ausdruck des Ernährungszustandes oder als Hinweis auf Erkrankungen anderer Organe.

Die Palpation erlaubt, oftmals besser als die Inspektion, die Atembewegungen zu erfassen. Die sichtbaren Veränderungen der Interkostalräume (Einziehungen oder Vorwölbungen) lassen sich gleichzeitig auch gut tasten. Auch die Hautbeschaffenheit (kalte oder warme Schweiße) kann gefühlt werden.

Die Prüfung des *Stimmfremitus* ist ebenfalls eine Tastprobe. Dabei wird die Handkante an den Thorax gelegt und der Patient aufgefordert, möglichst tief die Zahl 99 zu sprechen. Die hierbei auftretenden Schwingungen werden der Thoraxwand mitgeteilt, vorausgesetzt, daß sie im Bereich der Eigenschwingungen des Lungengewebe zwischen 100 und 200 Hz liegen. Dieser Effekt kann gefühlt werden und ist abgeschwächt oder aufgehoben bei Pleuraergüssen, Schwarten und vermehrtem Luftgehalt der Lungen (Emphysem), verstärkt bei abnehmendem Luftgehalt der Lungen, vor allem bei entzündlichen Prozessen (Pneumonien).

Das Prinzip der Perkussion besteht darin, daß die durch Beklopfen der Körpergewebe oder ihrer Hohlräume auftretenden Schwingungen ausgewertet werden können (Auenbrugger, 1761).

Nach der Art der Perkussion wird die mittelbare (direkte) und die unmittelbare (indirekte) Perkussion unterschieden. Bei der *mittelbaren Methode* werden die Schwingungen durch die lose fallenden Finger einer Hand erzeugt. Dieses Vorgehen ist vor allem zur schnellen Orientierung über den Zustand der Thorax und Lungenverhältnisse gebräuchlich. Bei der heute vorwiegend geübten *indirekten Perkussion* trifft der perkutierende Finger nicht direkt den Körper des Patienten, sondern einen zwischengeschalteten Finger (Finger-Finger-Perkussion) bzw. ein sogenanntes Plessimeter.

Am häufigsten wird vom Kliniker die Finger-Finger-Perkussion mit leiser oder mittelstarker Schallgebung angewandt, da hiermit die besten diagnostischen Resultate erwartet werden können.

Der *bei der Perkussion auftretende Ton* ist durch Lautstärke, Dauer, Höhe und Klangcharakter gekennzeichnet. Die Lautstärke wird durch die Amplitude der Schwingung bestimmt. Die Qualitäten sind laut oder leise, die Dauer wird durch die Zeitspanne des Tones angegeben und ist lang oder kurz, die Höhe des Tones wird durch die Frequenz gekennzeichnet und ist hoch oder tief und der Klangcharakter entsteht durch die Zusammensetzung der Schwingungen und kann ton- oder geräuschartig sein. Je lufthaltiger ein Gewebe ist desto besser wird der Schall fortgeleitet. Die perkutorisch über der Lunge erzeugten Töne sind lang, laut und tief. Im klinischen Sprachgebrauch werden diese Schallqualitäten auch als sonor oder voll bezeichnet.

Je kompakter die untersuchten Organanteile sind, um so kürzer, leiser und höher werden die Töne. Im extremen Fall spricht man von Schenkelschall. Je nach Beschaffenheit des Gewebes dringen die Schwingungen unterschiedlich tief in den Körper ein (über den Lungen bis zu 5 cm). Lungenveränderungen, die mehr als 5 cm Abstand zur Körperoberfläche haben oder deren

Durchmesser weniger als 3 cm beträgt, lassen sich perkutorisch nicht erfassen.

Eine Erhöhung des Luftgehaltes in der Lunge (Emphysem) oder eine Luftansammlung im Pleuraraum (Pneumothorax) führt zur Verstärkung der Schallqualitäten, das heißt, der erzeugte Ton ist ungewöhnlich laut, abnorm tief und sehr lang.

Über größeren lufthaltigen Körperhöhlen (Darm, Magen) verstärken sich diese Schallqualitäten durch Verschiebung einzelner Frequenzen zum paukenähnlichen (tympanitischen) Ton. Über kleineren Hohlräumen entsteht durch das Hervortreten hoher Töne bei tiefem Unterton ein als Metallklang bezeichnetes Tongemisch.

Eine Abnahme des normalen Luftgehaltes führt zur Dämpfung des Klopfschalls.

Je nach dem Grad der Dämpfung sind die Bezeichnungen leicht, mittelstark oder stark gebräuchlich.

In der Lunge führen vor allem entzündliche Infiltrationen, Geschwülste und schrumpfende Prozesse zur Dämpfung.

Im Pleurabereich finden sich Schalldämpfungen bei Ergüssen, Schwarten und Geschwülsten. Bei der *vergleichenden Perkussion* werden beide Thoraxseiten untersucht und der Schall der einen Seite mit den Schallqualitäten korrespondierender Stellen der anderen Seite verglichen.

Mit Hilfe der *abgrenzenden Perkussion* lassen sich verschiedene Organteile einer Seite miteinander vergleichen. An Stellen, wo Lungengewebe andere Organteile bedeckt (Leber, Herz, Zwerchfell) wird die abgrenzende Perkussion durchgeführt. Hierbei perkutiert man vom lufthaltigen zum luftleeren Bezirk und zurück, bis man sich über die tatsächliche Grenze schlüssig geworden ist. Auf diese Weise kann auch die *Atemverschieblichkeit* der Lungengrenzen geprüft werden. Dabei werden in Inspirations- und Exspirationsstellung des Thorax die hinteren unteren Lungengrenzen festgestellt. Die Atemverschieblichkeit beträgt normalerweise 4 bis 6 cm.

Die Auskultation (Laennec, 1819) umfaßt das Abhören körpereigener Geräusche, die bei der Ein- und Ausatmung durch die strömende Luft im Bronchialsystem zustandekommen, Geräusche der Herzklappen und des Herzmuskels während der Herztätigkeit, Geräusche des Blutflusses sowie Geräusche, die bei der Darmtätigkeit auftreten.

Die Schwingungen zeigen trotz einer durch die individuelle Körperbeschaffenheit bedingten Variationsbreite einen weitgehend gleichartigen Charakter. Unter pathologischen Bedingungen verändern sich diese Geräusche jedoch außerordentlich stark. Ihre Erkennung läßt sich nur durch praktisches Üben erlernen.

Die Qualität von *Atemgeräuschen* entsteht durch unterschiedliche Mechanismen:

- *Vesikulär- oder Bläschenatmen.* Obwohl der Begriff irreführend ist, wird er weiter in der klinischen Praxis aufrechterhalten. Das Geräusch entsteht sowohl auf Grund von Strömungsturbulenzen in den großen Luftwegen als auch durch Wirbelbildung in den mittleren und kleinen Bronchien.
  Der laminare Flow in den terminalen Bronchien und Alveolen ist nahezu geräuschlos.

  Das Geräusch ist leise, niederfrequent und ist in der Inspiration sowie zu Beginn der Exspiration zu hören. Das Frequenzspektrum liegt zwischen 200 bis 500 Hz. Beim Gesunden hört man Vesikuläratmen über allen Lungenpartien.

  Über starken Fett- und Muskelmassen, bei Pleuraprozessen und beim Lungenemphysem ist das Geräusch leiser als normal oder sogar völlig aufgehoben.
- *Bronchialatmen.* Durch ein breites Frequenzspektrum mit deutlicher vortretenden hohen Tönen klingt das Bronchialatmen lauter und schärfer als das Vesikuläratmen. Es ist sowohl während der Einatmung als auch während der Ausatmung zu hören. Die Wellenlänge der Schwingungen ist von der Weite des Röhrensystems abhängig. Über der Trachea, die den größten Durchmesser aufweist, hat es einen tieferen Klang (Trachealatmen). Über den großen Bronchien ist es in der Frequenz deutlich höher.

  Bronchialatmen ist besonders dann zu hören, wenn große Bronchien der Thoraxwand näher liegen (Fibrosen, Bronchiektasen) oder wenn das Lungengewebe zwischen den zentralen Bronchien und der Brustwand luftleer ist (Infiltrationen, Atelektasen).

Pueriles Atmen. Bei Kindern und mageren Jugendlichen treten die höheren Frequenzen des Vesikuläratmens mehr in den Vordergrund.

- *Amphorisches Atmen*. Beim Vorliegen glattwandiger Höhlen mit einer gewissen Wandspannung können in diesen regelmäßige Schwingungen erzeugt werden, die dem Atemgeräusch einen musikalischen Beiklang geben. Der Klang ist tiefer als Bronchialatmen. Es können auch metallische Obertöne auftreten.

Bei der Auskultation ist auf *Nebengeräusche* zu achten, die ihren Ursprung im Bereich der Bronchien oder der Pleura haben können. Die bronchitischen Nebengeräusche entstehen im Bronchialsystem. Es gibt *trockene Nebengeräusche*, die sich durch einen musikalischen Gehöreindruck auszeichnen. Sie sind nieder- oder hochfrequent, laut oder leise, sie können sowohl exspiratorisch als auch inspiratorisch gehört werden. Ihre Frequenz schwankt zwischen 60 und 2000 Hz.

Trockene Nebengeräusche entstehen durch Schwingungen im Bereich von Bronchialverengungen durch die rasche Bewegung der ein- und ausgeatmeten Luft. Es handelt sich um laute Geräusche, die einem Pfeifen, Giemen, Brummen oder Knarren ähnlich sind.

Nach Husten werden sie im allgemeinen geringer oder verschwinden.

Die *feuchten Nebengeräusche*, die auch Rasselgeräusche genannt werden, haben einen nichtmusikalischen Charakter. Sie zeichnen sich durch einen kurzdauernden, explosionsartigen Gehöreindruck aus.

Sie sind nieder- oder hochfrequenz, laut oder leise und sind in- und exspiratorisch zu hören. Dazu kommt die Charakterisierung in fein-, mittel- oder grobblasig. Sie entstehen, wenn in den großen Bronchien oder in der Trachea Luft durch Sekret hindurchperlt oder in den kleinen Bronchien durch den Lufteinstrom beim tiefen Einatmen ein plötzlicher Druckausgleich entsteht, wodurch ein feinblasiges explosionsartiges Knacken hervorgerufen wird. In Abhängigkeit vom Leitvermögen des umgebenden Gewebes können uns die feuchten Rasselgeräusche klingend und ohrnahe oder nichtklingend und ohrfern erscheinen. Bei vermindertem oder aufgehobenem Luftgehalt werden nämlich die hohen Frequenzen im umgebenden Gewebe nicht gedämpft sondern gut fortgeleitet.

Bei entzündlichen Prozessen der Lunge sind vorwiegend klingende, ohrnahe Geräusche festzustellen, während die nichtklingenden, ohrfernen Rasselgeräusche typische bronchitische Rasselgeräusche sind.

Das *Entfaltungsknistern* ist auf das Auseinanderreißen von verklebten oder aneinanderliegenden Alveolarwänden bei tiefer Inspiration zurückzuführen. Es wird in erster Linie bei bettlägerigen Patienten beobachtet, wenn die ersten tiefen Atemzüge bei der Auskultation durchgeführt werden. Es verschwindet danach.

Die *pleuritischen Nebengeräusche* entstehen bei Rauhigkeiten der Pleurablätter, die vor allem durch Fibrinauflagerungen bei entzündlichen Prozessen vorkommen.

Dabei kann das sogenannte Lederknarren oder das Schneeballknirschen hörbar werden. Die Geräusche sind im Inspirium und Exspirium etwa gleich laut und gleich lang und unterscheiden sich dadurch von den ähnlich klingenden bronchitischen Rasselgeräuschen. Die pleuritischen Nebengeräusche verschwinden bei der Bildung von Ergüssen im Pleuraraum.

Die Bronchophonie dient zur Prüfung der Leitfähigkeit des Lungengewebes für höhere Frequenzen.

Über normalen Lungenpartien hört man nur ein undeutliches, ohrfernes Geräusch, wenn der Patient mit hohen Frequenzen spricht (am besten stimmlos die Zahl 66), weil das Gewebe nur eine geringe Leitfähigkeit besitzt. Ist das Lungengewebe infiltriert, so steigt die Leitfähigkeit an, und die Zahl 66 ist deutlich und ohrnah zu hören.

Positive Bronchophonie und Bronchialatmen sind bei pathologischen Prozessen in der Regel gleichzeitig nachweisbar.

Die mikroskopische Untersuchung des Sputums dient der Bestimmung von geformten Beimengungen aller Art, ferner der Auffindung und Differenzierung von Bakterien- und Pilzarten.

Für die mikroskopische Unterscheidung zwischen Speichel und Sputum aus der Tiefe des Bronchialsystems ist der Nachweis von typischen Bronchialepithelien (Flimmerzellen) bedeutungsvoll.

Besonders wichtig ist die mikroskopische Sputumuntersuchung zum Nachweis von Tuberkelbakterien, weil damit die Infektiosität bestimmt wird.

Mikrobiologische Untersuchungen von Sputum dienen der Typendifferenzierung und der Resistenzbestimmung gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika. Entscheidend ist, daß für diese Untersuchungen Schleim bzw. Eiterflocken eines mehrmals gewaschenen Sputums verwendet werden. Gut bewährt hat sich bei Sekretverhaltung die Sputumgewinnung mittels Aerosolen.

Die Röntgenuntersuchung ist für Diagnostik, Verlaufsbeobachtung und Beurteilung des Behandlungserfolges zahlreicher Lungenerkrankungen unentbehrlich. Die klinischen Symptome werden durch den röntgenologischen Befund in wichtigen, oft entscheidenden Details ergänzt.

Die Indikation zur Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane erwächst aus der klinischen Untersuchung einschließlich der Anamnese.

Alle Symptome, welche den begründeten Verdacht auf einen Tumor, eine Tuberkulose, einen infiltrativen Lungenprozeß oder eine andere Lungenkrankheit erwecken, sollten unmittelbar die Durchführung einer Röntgenuntersuchung veranlassen.

Darüber hinaus ergibt sich bei einem ungeklärten Krankheitsgeschehen, vor operativen Eingriffen und im Rahmen routinemäßiger Reihenuntersuchung (z. B. bei beruflicher Exposition gegenüber fibrogenen Stäuben) oftmals die Notwendigkeit, eine Erkrankung der Thoraxorgane auszuschließen. Sowohl die Indikationsstellung als auch die Durchführung der Röntgenuntersuchung müssen verantwortungsbewußt erfolgen, da es sich um die Einwirkung energiereicher, ionisierender Strahlungen handelt.

Vor allen Dingen sind unnötige und zu häufige Wiederholungen bei Verlaufskontrollen zu vermeiden. Für den Patienten ist, ebenso wie für das Untersuchungspersonal bei allen röntgendiagnostischen Maßnahmen ein optimaler Strahlenschutz zu fordern.

Für die Röntgenuntersuchung der Atmungsorgane werden folgende *Methoden* angewandt:

- Thoraxübersichtsaufnahme im Großformat
- Thoraxübersichtsaufnahmen im Mittelformat
- Durchleuchtungen bei besonderen Fragestellungen
- konventionelle Tomographie
- Computertomographie
- Bronchographie
- Pulmangiographie
- Magnetresonanztomographie (nur bei gezielter Fragestellung indiziert).

Thoraxübersichtsaufnahmen im Großformat oder Mittelformat werden in aufrechter Körperhaltung und Inspirationsstellung bei dorsoventralem Strahlengang angefertigt. Die Bilder müssen die Lungenspitzen, die Zwerchfellkonturen, die Zwerchfellrippenwinkel, die Lungenzeichnung und Details im Mittelschatten erkennen lassen. Standardaufnahmen werden in Hartstrahltechnik angefertigt, die den Informationsgehalt der Bilder erhöht, die Absorption der Rippen vermindert und sehr kurze Belichtungszeiten ermöglicht. *Seitliche Aufnahmen* erlauben zusätzliche Aussagen über Lokalisation und räumliche Ausdehnung krankhafter Prozesse und sollten immer als Ergänzung der pa-Thoraxaufnahme zur genauen Befundlokalisation angefertigt werden. *Röntgenschirmbildaufnahmen* im Mittelformat werden am häufigsten bei Reihenuntersuchungen in der präventiven Medizin angewandt. Dieses Verfahren ist ökonomisch sehr vorteilhaft. Außerdem können die Geräte mit Hilfe mobiler Einrichtungen die zu Untersuchenden am Arbeitsplatz oder Wohnort erreichen.

Die *Durchleuchtung* erfolgt mit Röntgenbildverstärker- Fernsehsystemen. Sie ist im Ausnahmefall erforderlich zur Beobachtung von Funktionsabläufen, z. B. der Zwerchfellbewegungen und der Pulsation des Herzens und der Gefäße sowie zur topographischen Ausdeutung anders nicht abklärbarer pathologischer Befunde. Im Hinblick auf die Strahlenbelastung ist die Durchleuchtung so kurz wie möglich zu gestalten. Wegen der geringeren Detailerkennbarkeit und anderer Nachteile ist das Durchleuchtungsverfahren der Röntgenaufnahme unterlegen und kann diese nicht ersetzen.

Bei der *konventionellen Tomographie* werden alle Objekte in der Schichtebene während des Belich-

tungsvorganges an die gleiche Stelle des Films projiziert und dort scharf abgebildet. Alle schichtfernen Objekte werden verwischt. Zur Beurteilung vieler Lungenerkrankungen und zur genauen topographischen Klärung pathologischer Prozesse ist die Tomographie außerordentlich wertvoll.

Die *Computertomographie* ist eine wesentliche Ergänzung der konventionellen Röntgendiagnostik. Sie zeichnet sich durch sehr hohe Kontrastauflösung aus. Sie ist insbesondere indiziert zur Abklärung mediastinaler Prozesse und zur Darstellung von pulmonalen Infiltrationen, die im Übersichts-Röntgenbild nicht eindeutig gesichert werden können. Mit ihr sind Aussagen über die Tumorinfiltration von Thoraxwand und Mediastinum möglich. Die spezielle Methode der High Resolution CT (HR-CT) ermöglicht die Differenzierung von interstitiellen Veränderungen wie z. B. bei Sarkoidose, Asbestose, Lungenfibrosen und Pneumonien.

Bei der *Bronchographie* wird der Bronchialbaum mit Hilfe jodhaltiger Kontrastmittel dargestellt. Die Untersuchung wird im allgemeinen als Halbseitenbronchographie durchgeführt.
Es sind aber auch gezielte Kontrastmittelfüllungen einzelner Segment- oder Lappenbronchien möglich. Die Bronchographie erfolgt vorwiegend in Intubationsnarkose. Durch Lokalanästhesie vereinfacht sich das Verfahren und kann dann auch ambulant durchgeführt werden.

Die *Pulmangiographie* ist insbesondere zur Abklärung von Lungenembolien erforderlich. Dabei wird über einen Herzkatheter Kontrastmittel in die Arteria pulmonalis oder deren Äste injiziert. Durch die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist die Indikation zur Pulmangiographie erweitert und in der Durchführung erleichtert worden.

Die Sonographie hat eine gewisse Bedeutung zur Diagnostik von Pleuraergüssen und Pleuratumoren erlangt. Bei mediastinalen Prozessen kann sie hilfreich sein.

Intrapulmonal liegende Befunde können wegen der Rippen und dem echoarmen Lungengewebe nicht erfaßt werden. Mit der intraluminalen Sonographie können peribronchiale Infiltrationen nachgewiesen werden.

Die Bronchoskopie, die endoskopische Untersuchung des Bronchialsystems, wird in Lokalanästhesie oder in Allgemeinnarkose (kurzwirkendes Barbiturat, Muskelrelaxans) durchgeführt.

Die Methode der *Beatmungsbronchoskopie* in Allgemeinnarkose (Beatmung mit reinem Sauerstoff) hat besondere Bedeutung erlangt (Friedel). Inzwischen wurde die *Jet-Ventilation* entwickelt, die gegenüber der Beatmungsbronchoskopie Vorteile bietet (ständige Beatmung auch bei offenem Bronchoskop während instrumenteller Eingriffe). Die Entscheidung, welche Anästhesiemethode angewandt werden soll, ist abhängig vom Befund, von der zu erwartenden Dauer der Untersuchung und von der Erfahrung der Untersucher. Sie ist unabhängig vom Alter und vom Zustand des Patienten.

Neben starren Bronchoskopen stehen flexible Fiberskope zur Verfügung, mit denen man bis in die Bronchien 5. Ordnung vordringen kann. Inzwischen sind auch sogenannte Babyskope entwickelt worden, die über ein normales Fiberskop bis in die Lungenperipherie vorgeführt werden können.

Die Entscheidung zur Bronchoskopie muß von der Möglichkeit nachfolgender therapeutischer Maßnahmen abhängig gemacht werden. Die bronchoskopische Untersuchung gehört ausschließlich in die Hand eines in der Methodik eingehend geschulten Arztes.

Zwingende *Indikationen zur Bronchoskopie* sind Fremdkörper- und Flüssigkeitsaspiration, Blutungen aus dem Bronchialsystem, tumorverdächtige Röntgenbefunde, chronische und therapieresistente Pneumonien, Bronchitiden und Atelektasen, deren Ursachen Tumoren, unbemerkt aspirierte Fremdkörper, Bronchiektasen, Ösophago-Bronchialfisteln, zentrale Lymphknotenvergrößerungen oder tuberkulöse Veränderungen sein können.

Kontraindikationen sind Herzinsuffizienz, schlechter Allgemeinzustand, Stoffwechseldekompensationen und Aneurysmen der Aorta oder der Lungengefäße.

Mit der Bronchoskopie kann die Trachea und das Bronchialsystem inspiziert werden. Es können Probeexzisionen und gezielte Absaugungen zur Gewinnung von Gewebematerial für die histologische, zytologische und bakteriologische Diagnostik gewonnen werden.

Herde in der Lungenperipherie, die endoskopisch nicht mehr beurteilt werden können, sind mit flexiblen Zangen (*transbronchiale Lungenbiopsie*) und Kathetern (*Katheterbiopsie*) bzw.



Abb. 7.7 Transbronchiale Lungenbiopsie bei disseminiertem Lungenbefund (Interstitielle Lungenfibrose)

Bürsten erreichbar. Auch bei disseminierten Herdbefunden kann mit der transbronchialen Lungenbiopsie Material entnommen werden. Perihiläre Lymphknoten können mit Punktionskanülen (*perbronchiale Lymphknotenpunktion*) erreicht werden (Abb. 7.7).

Eine wichtige neue Methode zur Materialgewinnung ist die *bronchoalveoläre Lavage* (BAL), bei der zelluläre und humorale Bestandteile aus den Alveolen ausgespült werden.

Die *Videobronchoskopie* hat beim instrumentellen Arbeiten (Probeexzisionen, Tumorabtragungen mit und ohne Lasereinsatz, Stentimplantationen) besondere Bedeutung, weil die Befundlokalisation dadurch erleichtert wird.

Lungenfunktionsprüfungen stellen eine wichtige Methode in der Pneumologie dar. Man gewinnt damit einen Einblick in die Leistungsbreite der Atmungsorgane.

Wegen der engen morphologischen und funktionellen Beziehungen im kardiopulmonalen System spiegeln die Atemfunktionsprüfungen in einem gewissen Grad auch die Herz-Kreislaufverhältnisse wider. Je nach Fragestellung und technischem Aufwand gelingt es, nicht nur globale Aussagen über die Leistungsreserven der Atmungsorgane zu treffen, sondern auch detailliert Einsicht in die Teilfunktionen der Respiration zu erhalten.

Die *Ventilation* läßt sich ohne größeren technischen Aufwand messen. Anspruchsvollere Verfahren wie *Pneumotachographie* und *Ganzkörperplethysmographie* gestatten einen Einblick in Volumina, Kapazitäten sowie ventilatorische Leistungsfähigkeit der Lunge und die klinisch bedeutsame Unterscheidung von restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen.

Zu beachten sind die erhebliche Streubreite und die Abhängigkeit der Werte vom Alter und Geschlecht. Die prozentuale Einschränkung der Vitalkapazität und des Atemstoßtestes gegenüber den Sollwerten gibt den Grad der Restriktion oder der Obstruktion an.

Von großer Bedeutung für den Effekt der Ventilation ist die gleichmäßige Verteilung (Distribution) der Atemgase in den Lungen und die Aufrechterhaltung eines optimalen Belüftungs-Durchblutungs-Verhältnisses von 5:4. Verteilungsstörungen können grundsätzlich ventilatorisch, zirkulatorisch oder diffusionsbedingt sein. Ihr Vorliegen kann klinisch-röntgenologisch nur vermutet werden. Objektiv nachweisbar sind sie mit der *N_2-Auswaschmethode* oder der *CO_2-Einatemmethode*. Distributionsstörungen können auch angenommen werden, wenn die in Ruhe erniedrigte arterielle Sauerstoffspannung unter Belastung ansteigt.

Die *Beurteilung der Perfusion ist mittels Mikrokatheter* problemlos möglich und sehr aussagefähig, sowohl unter pneumologischen (latentes oder manifestes Cor pulmonale) als auch kardiologischen Aspekten (a-v-Differenzen). Ferner kann durch Pulmangiographie, Perfusionsszintigraphie (Ermittlung der Lungendurchblutung mit Radioisotopen) und spirographisch (in geschlossenen Systemen mit Fremdgas) die Perfusion beurteilt werden.

Störungen der alveolo-kapillären Diffusion betreffen immer den Sauerstoff, da das Diffusionsvermögen für CO_2 so gut ist, daß diffusionsbedingte Anstiege des arteriellen CO_2-Drucks praktisch nicht vorkommen. Diffusionsstörungen sind entweder die Folge einer Verdickung der alveolo-kapillären Membran (alveolo-ka-

pillärer Block), z. B. bei Fibrosen, einer Verkleinerung der Diffusionsfläche, z. B. bei Emphysem, oder der Verkürzung der Kontaktzeit zwischen Kapillarblut und Alveole. Die Messung der Diffusionskapazität der Lunge erfolgt mittels *Einatemzugsmethode für* CO_2. Diffusionsstörungen können auch bei verringertem O_2-Partialdruck des arteriellen Blutes vermutet werden.

Die Bestimmung der *Konzentration der Blutgase* und des *pH-Wertes* ist bei Diffusions- und Verteilungsstörungen bei alveolärer Hypoventilation, Rechts-Links-Shunt im Bereich des Herzens oder der großen Gefäße, aber auch bei metabolischer Alkalose und Azidose diagnostisch richtungsweisend.

Je nach Art und Ausmaß der Störung sind entweder nur der Sauerstoff oder sowohl Sauerstoff als auch Kohlendioxid betroffen.

Die Atemarbeit ist das Produkt aus ventiliertem Luftvolumen und dem Druck, der bei Inspiration und Exspiration zu überwinden ist. Ausdruck der elastischen Eigenschaften der Lungen ist die statische bzw. dynamische Compliance, der reziproke Wert der Elastance (Dehnbarkeit).

Neben den elastischen Widerständen des Lungen-Thorax-Systems sind bei der Atemarbeit die bronchialen Strömungswiderstände zu überwinden, deren Maß die Resistance ist. Diese läßt sich mittels Ganzkörperplethysmographie oder oszillometrisch bestimmen. Die Darstellung der atemmechanischen Parameter erfolgt in Druckvolumendiagrammen. Die Untersuchungen sind zur Früherfassung und Differenzierung von Lungenfunktionsstörungen, zur Beurteilung der Operabilität bei thoraxchirurgischen Eingriffen sowie für Begutachtungszwecke wichtig.

Die *Ganzkörperplethysmographie* ist das schnellste und aussagefähigste Verfahren in der Lungenfunktionsdiagnostik.

Mit der Ergooxymetrie kann relativ einfach die Leistungsgrenze des kardiorespiratorischen Systems ermittelt werden. Die Kenntnis dieser Grenze spielt bei der Begutachtung von Lungenkrankheiten eine wichtige Rolle.

Das Ausmaß der Leistungseinbuße wird durch die Höhe der Minderung der Erwerbsfähigkeit ausgedrückt.

7.2 Bronchopulmonale Erkrankungen

7.2.1 Akute Bronchitis

Bei der akuten Bronchitis handelt es sich um einen einfachen fieberhaften Katarrh der Luftwege ohne Beteiligung der Lunge.

Ätiologisch ist sie meistens Folge eines Infektes mit Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken oder Viren. Häufig ist die gleichzeitige Beteiligung der Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raumes im Rahmen eines Erkältungsinfektes. Andererseits ist die akute Bronchitis Begleitsymptom mancher Infektionskrankheiten wie Masern, Scharlach, Windpocken und Typhus. Epidemiologisch gehören akute Infekte der Atemwege zu den häufigsten Erkrankungen.

Pathologisch-anatomisch finden sich Entzündungszeichen mit gesteigerter Sekretbildung, Abstoßung von Epithelzellen und Austritt von Leukozyten. Die Entzündung kann vorwiegend katarrhalisch, später auch eitrig sein. Ausnahmsweise kann es in schweren Fällen zu ulzerierenden Veränderungen kommen. Je peripherer die Entzündung im Bronchialbaum liegt, um so schwerer ist in der Regel der klinische Verlauf.

Als Komplikation kann es über eine Peribronchitis zu einer Bronchopneumonie kommen, wobei das umgebende Lungengewebe in mehr oder weniger großer Ausdehnung in die Entzündung mit einbezogen ist.

Bei unkomplizierter akuter Bronchitis bleibt das Krankheitsgeschehen ohne wesentliche pathophysiologische Auswirkungen auf den Gasaustausch. Bei gleichzeitigen Erkrankungen der Lunge oder anderer Organe, vor allem des Herz- und Kreislaufsystems, kann die Lungenfunktion durch die akute Bronchitis zusätzlich bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen beeinträchtigt werden.

Symptomatik. Erstes Symptom der akuten Bronchitis ist ein trockener, kurzer Husten, allgemeine Mattigkeit und Kopfschmerzen sowie Temperaturen bis 39 °C. Es stellt sich ein spärlicher, meist glasig-zäher oder eitriger Auswurf ein. Durch den Husten treten Wundgefühl und Schmerzen in der Brust auf. Bei einer Tracheitis werden Schmerzen unmittelbar hinter dem Brustbein angegeben.

Für die Diagnose ist neben Anamnese, Husten und Auswurf, der Auskultationsbefund mit trockenen Geräuschen sowie nichtklingenden, fein- bis mittelblasigen Rasselgeräuschen kennzeichnend. Das Atemgeräusch selbst bleibt unverändert.

Jede Änderung seiner Qualität (Bronchialatmen) oder das Auftreten von klingenden Rasselgeräuschen deuten auf eine Infiltration des umgebenden Gewebes im Sinne einer Bronchopneumonie hin. Der Perkussionsbefund bleibt gleichfalls normal.

Röntgenologisch sind bei der unkomplizierten akuten Bronchitis keine pathologischen Veränderungen nachzuweisen.

Die Blutsenkungsreaktion kann erhöht sein. Eine Leukozytose kann ebenfalls vorliegen. Bei älteren Menschen können Fieber, Leukozytose und erhöhte BSR fehlen.

Bei komplikationslosem Verlauf ist nach einem akuten Stadium bis zu 8 Tagen ein Abklingen des Hustens und der allgemeinen Symptome zu erwarten. Im allgemeinen dauert die Bronchitis etwa zwei Wochen.

Länger als 8 Tage dauerndes Fieber oder anhaltender Husten deuten auf eine Komplikation hin und verlangen sorgfältige diagnostische Abklärung.

Die Behandlung umfaßt Bettruhe, ein möglichst kühles Zimmer und frische, feuchte Luft, weiterhin Expektorantien zur Lösung der Verschleimung und Maßnahmen zur Milderung des Hustenreizes (Codein). Bei Herz- und Kreislauf-Gefährdeten muß eine Stützung mit Herz-Glycosiden und Kreislaufmitteln in Erwägung gezogen werden.

Im Verlauf können sich folgende Komplikationen entwickeln:

Die *Bronchopneumonie* stellt als wesentlichste und häufigste Komplikation der akuten und chronischen Bronchitis eine Übergangsform zwischen den Erkrankungen der luftzuführenden Wege und der Lungen dar.

Das *akute Lungenemphysem* bildet sich aus, wenn durch reichliches, zähes Sekret in den kleineren Bronchien zwar Luft während der Inspiration in die Alveolen eindringt, jedoch während der Exspiration nicht wieder vollständig entweichen kann. Sind größere Lungenbezirke betroffen, so kommt es zur Dyspnoe und Zyanose. Klinisch findet man hypersonoren Klopfschall, leises Atemgeräusch und geringe Zwerchfellverschieblichkeit. Röntgenologisch fällt eine Aufhellung der Lungenfelder und ein Tiefertreten des Zwerchfells auf. Ohne Aufschub sind Antibiotika und Expektorantien indiziert.

Die *Bronchiolitis* ist durch entzündliche Veränderungen in den Endabschnitten des Bronchialbaums gekennzeichnet und tritt besonders im Kindesalter auf.

Das chronisch rezidivierende Stadium führt zu bindegewebiger Obliteration der Bronchiolen (*Bronchiolitis obliterans*). Die Schwere des Krankheitsbildes wird vom Ausmaß der Veränderungen bestimmt. Bei Beteiligung größerer Lungenabschnitte stehen Atemnot und Zyanose im Vordergrund. Die Prognose ist schlecht. Neben einer ausreichenden Antibiotikatherapie erfolgt die Behandlung der Bronchiolitis obliterans mit Sauerstoffgaben und Infusionsbehandlung zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes. Die dabei auftretenden tödlichen Ausgänge sind in der Regel Folgen einer respiratorischen Insuffizienz.

7.2.2 Pneumonien

Pneumonien sind akute oder chronische entzündliche Veränderungen der Lunge, die sowohl das Interstitium als auch die Alveolen erfassen.

Folgende Charakteristika bestimmen das Krankheitsbild:

- *Ort der Infektion*: Im häuslichen Milieu oder im Krankenhaus (nosokomiale Infektion) erworben.
- *Alter*: Frühgeborene oder sehr alte Menschen.
- *Vorbestehende Grundkrankheiten*: Chronische Bronchitis, Herzinsuffizienz, Geschwulstleiden, AIDS.
- *Art und Symptomatik der klinischen Manifestation*: Typische oder atypische Pneumoniesymptome.
- *Lokalisation und Röntgenmorphologie*: Lobär- oder Bronchopneumonie; alveolär-interstitiell; nekrotisierend, abszedierend, konfluierend, poststenotisch; Pleurabeteiligung.
- *Erreger*: Pneumokokken, Staphylokokken, Legionellen, Enterobakterien, Viren, Parasiten, Pilze.

Die anamnestischen Hinweise auf den Ort der Infektion sind von allergrößter klinischer Bedeutung, weil sich daraus therapeutische Schlußfolgerungen ziehen lassen (Tab. 7.1).

Exakte Angaben über die Ätiologie der ambulant erworbenen Pneumonien sind nicht möglich, weil die Sputumgewinnung und -untersuchung problematisch ist und ätiologische Zusammenhänge erst nach einer Verlaufsbeobachtung und der Kenntnis serologischer Befunde möglich ist.

Häufigste Erreger der ambulant erworbenen Pneumonien sind Pneumokokken, Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien und Viren (Tab. 7. 2).

Bei Patienten mit Risikofaktoren verschiedener Art (Alkoholkranke, Patienten unter Immunsuppression) werden auch andere Keime beobachtet (Klebsiellen, Haemophilus influenzae).

Bei den nosokomialen Infektionen spielen gramnegative Keime eine entscheidende Rolle.

Die Kolonisation dieser Keime im oberen Respirationstrakt ist die Ursache für die Infektion der Lunge. Besonders gefährdet sind Patienten auf Intensivstationen und in anderen Intensivpflegebereichen sowie Patienten unter Immunsuppression.

Im folgenden werden einzelne Pneumonien entsprechend ihrer Ätiologie beschrieben.

Pneumokokken-Pneumonien stellen sich im Röntgenbild meist als umschriebene, gut abgegrenzte homogene Infiltrationen dar, die eine segmentale oder lobäre Verteilung aufweisen.

Tabelle 7.1 Symptome ambulant erworbener Pneumonien (n. Lode)

	typische Pneumonie	atypische Pneumonie
Beginn	akut	langsam
Schüttelfrost	häufig	selten
Fieber	hoch	mäßig hoch
Tachykardie	häufig	ungewöhnlich
Tachypnoe	häufig	ungewöhnlich
Thoraxschmerzen	häufig	selten
Sputum	purulent reichlich	mukös spärlich
Pulmonale Infiltrationen	häufig	ungewöhnlich
Pleuraexsudat	relativ häufig	ungewöhnlich
Leukozytose	häufig	selten

Sie können zu einem schweren Krankheitsbild führen. Klinisch sind eine Tachypnoe, eingeschränkte Atemexkursionen der erkrankten Thoraxseite und besonders bei Kindern Nasenflügelbewegungen zu beobachten. Auskultato-

Tabelle 7.2 Häufigste Erreger bei Pneumonien und antibiotische Therapie

Streptococcus pneumonica	Penicillin G Penicillin V Erythromycin Roxithromycin oder Clarithromycin
Staphylokokken	
– β-*Lactamase neg.*	Penicillin
– β-*Lactamase pos.*	Flucloxacillin Dicloxacillin Methicillin
– *Methicillin resist.*	Vancomycin Cefotiam
Haemophilus influenzae	Ampicillin Amoxicillin Cefotaxim Chinolone
Mycoplasma pneumoniae	Erythromycin Acithromycin Clarithromycin Tetracykline Chinolone
Klebsiella spec.	Cefotiam, Cefazolin Gentamycin Ceftazidim Carbapenem Chinolone
Pseudomonas aeruginosa	Azlocillin, Ticarcillin Ceftazidim, Cefpirom Chinolone
Escherichia coli	Amoxicillin, Ampicillin Gentamycin Cefotiam, Cefuroxim Carbapenem, Ceftazidim Chinolone
Proteus mirabilis	Amoxicillin, Ampicillin Cefotiam, Cefuroxim Ceftazidim Chinolone
Branhamella catarrhalis	Aminobenzylpenicillin + β-Lactamase-Inhibitor Erythromycin
Legionella pneumophila	Erythromycin (evtl. Rifampicin) Chinolone
Anaerobier	Penicillin G Clindamycin Metronidazol
Pneumocystis carinii	Pentamidine
Chlamydien	Erythromycin Acithromycin oder Clarithromycin

risch finden sich ohrnahe klingende Rasselgeräusche oder Bronchialatmen. Perkutorisch besteht eine Dämpfung.

Es ist eine verstärkte Bronchophonie und ein erhöhter Stimmfremitus festzustellen. Bei Pleurabeteiligung ist Pleurareiben zu hören solange noch kein Erguß vorhanden ist.

Pneumokokken-Pneumonien kommen vorwiegend bei Kleinkindern und alten Menschen vor.

Die *Mykoplasmen-Pneumonien* treten in erster Linie bei Schulkindern und jungen Erwachsenen auf.

Häufig kommt es zu Kleinepidemien innerhalb von Gruppen (Schulklassen, Militäreinheiten). Deshalb sind anamnestische Angaben besonders wichtig.

Klinisch fällt ein unproduktiver Husten, Fieber, Halsschmerzen und allgemeines Krankheitsgefühl auf.

Demgegenüber ist der Auskultationsbefund spärlich.

Röntgenologisch finden sich oft ausgedehnte doppelseitige Infiltrationen, die ebenfalls nicht zum Auskultationsbefund passen. Als wichtiger Laborbefund kann der Nachweis von Kälteagglutininen gelten. Mögliche Komplikationen sind hämolytische Anämie, Lymphadenitis, Pleuraerguß, Myokarditis und Perikarditis.

Bei der *Legionellen-Pneumonie* (Erstbeobachtung 1976) handelt es sich um ein Krankheitsbild, das in seiner epidemiologischen Bedeutung offenbar noch unterschätzt wird. Wahrscheinlich sind Legionella-Arten (in erster Linie Legionella pneumophilia) die zweithäufigste Ursache der Pneumonien in Europa.

Nach einem plötzlichen Beginn mit Fieber kommt es häufig zu Übelkeit, Appetitlosigkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl, Myalgien, Kopfschmerzen und neurologischen Veränderungen. Es besteht ein unproduktiver Husten. Die physikalischen Zeichen sind gering, zumeist finden sich nur wenig Rasselgeräusche.

Die Röntgenbefunde dagegen sind im allgemeinen ausgedehnt. Eine Pleuritis ist relativ selten. Einschmelzungen im Infiltrationsbereich sind möglich. Neben neurologischen Zeichen können Einschränkungen der Nierenfunktion und passagerer Aminotransferasenanstieg auftreten. Im Blutbild findet sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung und Lymphozytopenie. Hyponatriämie und Hypophosphatämie kommen vor.

Aspirationspneumonien entstehen durch Aspiration von Flüssigkeiten, mit denen Keime in die Lungen verschleppt werden. Typische Komplikationen der Aspirationspneumonie sind Lungenabszesse und nekrotisierende Bronchopneumonien mit Einschmelzungen (Abb. 7. 10).

Typisch ist die Lokalisation in den dorsalen Lungenabschnitten (Differentialdiagnose Tuberkulose!). Bei den Erkrankten handelt es sich um Risikopersonen wie Alkoholiker und Patienten auf Intensivstationen bzw. nach Narkosen. Der fötide Auswurf und der faulige Geruch der Ausatmungsluft weisen auf das Vorliegen einer Aspirationspneumonie hin. Besonders gefährlich ist die akute Aspiration von Magensaft (bei Bewußtlosigkeit, bei Narkosen), die bei einem pH-Wert unter 2,5 und einer Menge von über 25 ml zu Bronchopneumonie mit Schocksymptomatik und Zerstörung der alveolo-kapillären Membran führt (Mendelson-Syndrom).



Abb. 7.8 Bronchopneumonie linker Oberlappen. Nachweis von Branhamella catarrhalis. Vollständige Rückbildung unter Erythromycin-Therapie

Hinsichtlich der Pathogenese der Pneumonie sind neben der Kolonisation der Keime vorausgehende Virusinfekte und physikalische Einwirkungen (z. B. Abkühlungen) zu diskutieren. Durch sie kommt es zu einer Verminderung der mukoziliären und der alveolären Clearance, wobei den Makrophagen eine wichtige Rolle zukommt.

Auch eine Aspiration (Mikroaspiration) wird als auslösender Faktor angesehen.

Die Symptomatik der Pneumonien ist gekennzeichnet durch Fieber, Husten, Auswurf und Thoraxschmerzen.

Röntgenologisch finden sich unterschiedliche Infiltrationen. Unscharfe, herdförmige, in unterschiedlichen Lungenpartien lokalisierte Infiltrationen sind typische Veränderungen bei Bronchopneumonien (Abb. 7.8). Lobärpneumonien sind gekennzeichnet durch eine lappen- oder segmentbegrenzte homogene Infiltration mit typischer Volumenvergrößerung der befallenen Lungenabschnitte (Abb. 7.9).

Das Verhalten der Blutsenkungsreaktion und des Blutbildes ist unterschiedlich.

Für die gezielte Behandlung der Pneumonien ist der Erregernachweis mit Resistenzbestimmung erforderlich.

Die Gewinnung eines zum Erregernachweis brauchbaren Materials ist allerdings meist problematisch. Sputum eignet sich nur bedingt zur bakteriologischen Verarbeitung, weil es durch die im oberen Atemtrakt kolonisierten Keime kontaminiert ist. Es wird daher von manchen als wertlos angesehen, zumal auch zwischen Entnahme und Verarbeitung oft längere Transportzeiten entstehen, die zu einem völlig falschen Bild führen (empfindliche Keime verschwinden, andere überwuchern). Eine gewisse Verbesserung ergibt die Waschung von Eiterflocken aus der Tiefe des Bronchialsystems.



Abb. 7.9 a Lobärpneumonie rechter Oberlappen mit Pleuraerguß (Pleuropneumonie). Akuter Beginn. Nachweis von Streptococcus pneumoniae

Sputum ist nur für die Tuberkulosebakteriologie und zum Nachweis von Legionellen sicher verwertbares Material.

Bei schwerkranken Patienten eignet sich die *transtracheale Aspiration nach perkutaner Punktion der Trachea zur sterilen Sekretentnahme*. Diese Methode wird aber nur wenig geübt. *Entnahme von Trachealsekret über den Tubus* ist bei Patienten in intensivmedizinischer Behandlung für die Verlaufsbeurteilung wichtig. Die Untersuchung dieses Materials gibt Hinweise auf die Kolonisation der Keime in den Lungen, wenn auch die Bewertung wegen der Keimbesiedlung der Tuben erschwert ist. *Bronchoskopische Untersuchungen* sind *für die Materialentnahme* am besten geeignet, wobei aber mit geschützten Absaugrohren gearbeitet werden muß.

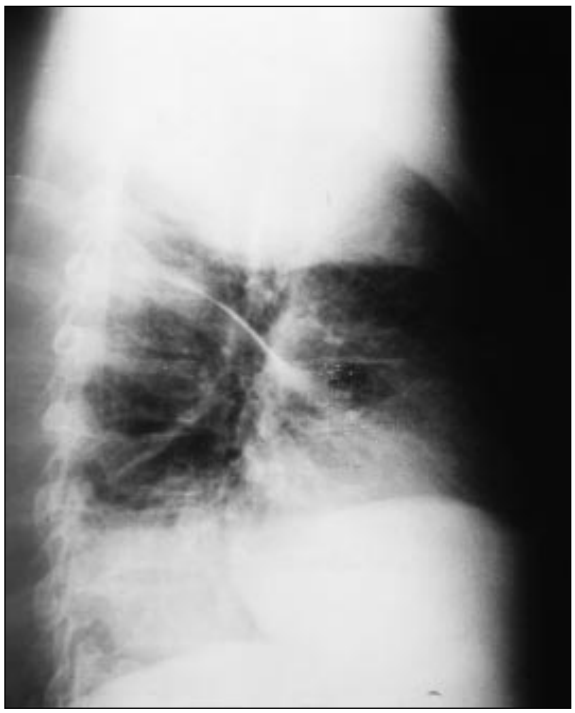


Abb. 7.9 b Seitliche Röntgenaufnahme mit segmentbegrenzter Infiltration im Oberlappen

Die Entnahme von Material mittels *bronchoalveolärer Lavage ist die beste Methode*, weil hierbei direkt aus der Lungenperipherie Material gewonnen werden kann. Für die Suche von Pneumocystis carinii ist ihr Einsatz unumgänglich. *Blutkulturen* sollten bei allen Pneumonien angelegt werden, unabhängig davon, ob Fieberattacken vorhanden sind oder nicht.

Die *Therapie der Pneumonien richtet sich nach der Empfindlichkeit der Keime*. Neben der antibiotischen Therapie ist eine Begleitbehandlung erforderlich, die sich nach dem Zustand des Patienten zu richten hat.

In jedem Falle sind körperliche Schonung, gut belüftete Räume, leichte, vitaminreiche Kost, Flüssigkeitszufuhr, physikalische Maßnahmen, Antitussiva und Antiphlogistika indiziert.

Bei ambulant erworbenen Pneumonien muß entsprechend der bekannten Häufigkeit der Erreger eine Antibiotikatherapie eingeleitet werden, auch wenn keine Keime nachgewiesen werden können (bei 90 % der ambulant erworbenen Pneumonien gelingt der Erregernachweis nicht).

Im Vordergrund steht nach wie vor der Einsatz von Penicillinen, gefolgt von Erythromycin und Cotrimoxazol. Beim Nachweis von Mykoplasmen oder Chlamydien ist der Einsatz von Tetracyclinen, bei Legionellen-Infektionen von Erythromycin angezeigt.

Bei nosokomialen Infektionen ist oftmals eine gezielte antibiotische Kombinationsbehandlung (Gentamycin, Cephalosporine) erforderlich.

Der Einsatz von Glycosiden sowie eine Infusionstherapie zur Stützung des Kreislaufs kann bei schweren Verlaufsformen und bei alten Menschen notwendig sein. Sauerstofftherapie ist erforderlich, wenn eine Hypoxämie vorliegt.

Im Verlauf der Krankheit können Komplikationen auftreten und die Behandlung erschweren.

Im Vordergrund steht dabei die *toxische Vasomotorenlähmung*, die zu einem Kreislaufversagen führt.

Durch sie ist die Letalitätsquote auch heute noch am stärksten beeinflußt. Insbesondere ältere Patienten mit Pneumonien müssen deshalb sorgfältig überwacht werden.

Die Entstehung eines *Lungenabszesses* führt zur Verschlechterung des klinischen Erscheinungsbildes. Für die Diagnose sind Fieberschübe, Husten, auffallend schlechter Allgemeinzustand und bei Anschluß eines Bronchus an die Abszeßhöhle große Mengen eines putriden Auswurfs charakteristisch (Abb. 7.10).

Im allgemeinen wird die Diagnose durch das Röntgenbild gestellt, das innerhalb eines verschatteten Lungenareals das typische Bild eines Lungenabszesses mit Flüssigkeitsspiegel mit darüberliegender Lufthaube zeigt.

Die Behandlung erfolgt auch hier mit Antibiotika und Expektorantien. Die bronchoskopische Behandlung (gezielte Sekretabsaugung, Arzneimittelinstillation) hat einen hohen Stellenwert. Bei chronischem Lungenabszeß kann ein chirurgischer Eingriff mit Resektion der betroffenen Lungenabschnitte indiziert sein.

Eine früher häufig beobachtete Komplikation stellt das *meta-bzw. postpneumonische Pleuraempyem* dar. Unter der Therapie mit Antibiotika und Chemotherapeutika ist diese Komplikation selten geworden. Eine Spülbehandlung oder eine Drainagebehandlung des Pleuraempyems ist in jedem Falle erforderlich. Eine chirurgische Intervention ist – falls erforderlich – rechtzeitig anzustreben.

Bei der Infektion mit anaeroben Keimen kann unter Bildung von Fäulnisprodukten das Lungengewebe fortschreitend zersetzt werden. Es liegt dann das Bild einer Lungengangrän vor.

Das Allgemeinbefinden ist bei diesem Krankheitsbild immer auf das schwerste beeinträch-



Abb. 7.10 Lungenabszeß im linken Unterlappen und Pneumonie im rechten Unterlappen. Nachweis von Staphylococcus aureus

tigt. Es besteht septisches Fieber, Husten, fötider, jauchig-fauliger Auswurf, der mit Lungengewebsfetzen durchsetzt ist. Frühzeitig treten toxische Symptome auf.

Die Behandlung erfordert einen schnellen Einsatz von Breitbandantibiotika, wobei der Ausgang stets ungewiß bleibt.

7.2.3 Chronische unspezifische Lungenkrankheiten

Die chronischen unspezifischen Lungenkrankheiten sind eine Gruppe von Erkrankungen mit den Leitsymptomen Husten, Auswurf und Kurzatmigkeit bei Belastung oder in Ruhe.

Die chronische Bronchitis, das Asthma bronchiale und das Lungenemphysem sind die häufigsten Krankheitsbilder.

Besonders betroffen sind Menschen im höheren Lebensalter (vom 6. Dezennium an) sowie das männliche Geschlecht. Es bestehen eindeutige Beziehungen zu Rauchgewohnheiten und zu bestimmten staubintensiven Tätigkeiten. Die Symptomatik der Erkrankungsgruppe kann sich auch im Gefolge von entzündlichen, tumorösen und berufsbedingten Lungenkrankheiten sowie von Herz-Kreislaufkrankheiten und Nierenkrankheiten entwickeln. Unter diesen Bedingungen sind die bronchopulmonalen Befunde nicht als chronische unspezifische Lungenkrankheiten sui generis, sondern als Verlaufsformen oder Komplikationen der Grundkrankheiten zu werten.

Die Unterscheidung erfolgt anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung, von Röntgenbefunden, Lungenfunktionsprüfungen, Allergen- und Hyperreaktivitätstests.

7.2.3.1 Chronische Bronchitis

Die chronische Bronchitis ist durch Husten und Auswurf oder alleinigen Husten, während mindestens dreier Monate jährlich in zwei aufeinanderfolgenden Jahren gekennzeichnet (WHO-Definition). Klinisch ist die einfache, chronisch katarrhalische Bronchitis von der komplizierten Form, der chronisch obstruktiven Bronchitis, zu unterscheiden.

Meistens besteht eine Bronchialobstruktion, die teilweise reversibel ist.

Das klinische Erscheinungsbild der chronischen obstruktiven Bronchitis hat zur Einteilung in zwei Typen geführt:

- A-Typ = Emphysemtyp (pink puffer)
- B-Typ = Bronchitistyp (blue bloater).

Im Verlauf finden sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Typen. Eine klare Abtrennung voneinander ist verständlicherweise nicht immer möglich. Die Unterschiede im Verlauf sind eindeutig. Beim A-Typ kommt es selten und erst nach häufigen Rezidiven zu einer respiratorischen Insuffizienz und zur Ausbildung eines Cor pulmonale.

Beim B-Typ dagegen kommt es schnell zu einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf und zum Cor pulmonale.

Pathologisch-anatomisch findet sich eine Hyperplasie der Bronchialdrüsen und eine Vermehrung von Becherzellen. Es liegt eine Hyperämie und lymphozytäre Infiltration der Bronchialschleimhaut sowie eine Vermehrung der glatten Muskulatur und der elastischen Fasern vor. Später kann es zur Schleimhautatrophie mit zunehmendem Verlust des Flimmerepithels kommen.

Die Ätiologie der chronischen Bronchitis ist durch vielfältige Faktoren bestimmt.

Zigarettenrauch, berufliche Schadstoffwirkungen, allergische Faktoren, Luftverschmutzung in Großstädten, bakterielle oder Virusinfekte der oberen Luftwege und andere Ursachen können einzeln oder kombiniert die Erkrankung auslösen und unterhalten.

Die Bedeutung der *„Indoor pollution“* für die Ätiologie der chronischen Bronchitis steht heute außer Zweifel.

Symptomatik.

Leitsymptom der chronischen Bronchitis ist der chronische Husten mit oder ohne Auswurf.

Liegt eine Obstruktion vor, besteht gleichzeitig auch Atemnot. Auskultatorisch können trokkene und feuchte Nebengeräusche vorhanden sein, die manchmal erst nach einem Hustenstoß erkennbar werden. Zeitweilig kann der Befund auch normal sein.

Tabelle 7.3 Lungenfunktionsparameter zur Differenzierung von einfacher chronischen Bronchitis, chronisch-obstruktiver Bronchitis und chronischer Bronchitis mit Lungenempysem (n. Konietzko, mod.)

Parameter	Symbol	Chronische Bronchitis	Chronische obstruktive Bronchitis	Chron. Bronchitis mit Lungenemphysem
Lungencompliance	C_L	normal	normal	erhöht
Atemwegswiderstand	Raw	normal	erhöht	normal bis leicht erhöht
Atemstoß in % Soll	FEV_1	normal	erniedrigt	stark erniedr.
Atemstoß in % Vitalkapazit.	FEV_1/VK	normal	erniedrigt	stark erniedr.
Atemstoß in % Broncholyse	FEV_1	normal	gebessert	unverändert
Totalkapazität d. Lunge	TLC	normal	leicht erhöht	erhöht
Sauerstoffpartial-druck (Ruhe)	PaO_2 (R)	normal	normal	normal bis leicht erniedr.
Sauerstoffpartialdruck (Belastung)	$Pa2O_2$ (B)	normal	normalisiert	normal bis leicht erniedr.
Kohlendioxidpartialdruck (Ruhe)	$PaCO_2$ (R)	normal	normal	normal
Pulmonalarterien-mitteldruck (Ruhe)	Pap (R)	normal	normal	normal bis leicht erhöht
Pulmonalarterien-mitteldruck (Belastung)	Pap (B)	normal	normal	erhöht
Herzzeitvolumen (Belastung)	Q_L (B)	normal	normal	leicht reduz.
Lungengefäßwiderstand (Belastung)	R_L (B)	normal	normal	erhöht

Die Diagnose „chronische Bronchitis“ ist grundsätzlich eine Ausschlußdiagnose, das heißt, daß alle Krankheiten, die mit einer Bronchitis einhergehen können, durch entsprechende Untersuchungsmethoden (Röntgen-Thorax, Bronchoskopie) ausgeschlossen werden müssen. Die Lungenfunktion ist anfangs unauffällig. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu zunehmender obstruktiver Ventilationsstörung bis hin zur respiratorischen Insuffizienz (Tab. 7.3).

Röntgenologisch ergeben sich keine charakteristischen Befunde. Eine bronchoskopische Untersuchung kann zur Klärung der Schleimhautsituation und gezielten Sekretentnahme zwecks bakteriologischer Diagnostik bei Rezidiven und Komplikationen erforderlich werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche allergologische, HNO-ärztliche und arbeitsmedizinische Untersuchungen erforderlich.

Die Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen Bronchitis sind breit gefächert. Bereits Allgemeinmaßnahmen wie *Rauchverbot, Regelung der Lebensweise, Abhärtung, Atemgymnastik*, aber auch die *Ausschaltung von Atemwegsirritantien* und *Allergenen* im kommunalen oder beruflichen Bereich können bei der einfachen Bronchitis erfolgreich sein. Ebenso haben *physiotherapeutische Maßnahmen und Klimakuren* sowohl für die Prophylaxe als auch für die Behandlung eine große Bedeutung.

Wichtig ist die *Sanierung der oberen Luftwege*, weil die Nase, ihre Nebenhöhlen und die tiefen Atemwege funktionell eine Einheit bilden und sich gegenseitig beeinflussen. Kernstück der Behandlung der obstruktiven und infektbedingten chronischen Bronchitis ist jedoch die *komplexe medikamentöse Therapie*.

Diese stützt sich auf:

Bronchospasmolytika: Beta2-Mimetika, Theophyllin

Expektorantien: Bromhexin/Ambroxol, N-Acetyl-Cystein

Glucocorticoide: Prednisolon, Triamcinolon, Beclometason
Antibiotika: Cotrimoxazol, Tetracykline, Ampicillin, Erythromycin, Gyrasehemmer, Cephalosporine (Penicillin ist nur von sehr begrenzter Wirksamkeit, Depotsulfonamide sind unwirksam).

Die neueren Beta2-selektiven *Sympathikomimetika* zeichnen sich durch geringe Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf aus. Es kann aber zu einer Verstärkung der pulmonalen Verteilungsstörungen mit vorübergehender Verschlechterung kommen.

Zur Lösung von Bronchospasmen, Verflüssigung von Sekreten, Anregung der Ziliartätigkeit sowie zur Lokalbehandlung von Infektionen hat sich die *Aerosoltherapie* bewährt.

Bei der Entwicklung eines Cor pulmonale ist der Einsatz von Herzglykosiden erforderlich.

7.2.3.2 Asthma bronchiale

Asthma ist eine variable und reversible Atemwegsobstruktion infolge Entzündung und Hyperreaktivität der Atemwege (s. Kap. 2.3.7).

Pathologisch-anatomisch bestimmen die Kontraktur der glatten Muskulatur, Schleimhautödem und übersteigerte Sekretproduktion das Bild.

Für die Auslösung der anfallsweise auftretenden Atemwegsobstruktion stellt die Hyperreaktivität einen wesentlichen Faktor dar. Diese ist wahrscheinlich an bestimmte Strukturelemente der Bronchialschleimhaut gebunden (Zellkontakte im Oberflächenepithel, Anordnung der Nervenendigung im Atemwegsepithel, Anordnung von immunkompetenten Zellen, vor allem Mastzellen, in der Bronchialschleimhaut). Die im Asthmaanfall auftretenden Veränderungen (exudative entzündliche Reaktion, Aktivierung der Sekretproduktion in der Bronchialschleimhaut, Änderung des Tonus der Atemwegsmuskulatur) bilden sich im Intervall weitgehend zurück.

Die Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen führt neben der sekundär ausgelösten Freisetzung anderer Mediatoren aus Eosinophilen, Neutrophilen und Makrophagen (Histamin, Serotonin, Leukotriene, Prostaglandine, Thromboxane) zu einer Entzündungsreaktion mit Hyperämie der Schleimhaut, Erhöhung der Permeabilität der Gefäßwände und ödematöse Schwellung der subepithelialen Bindegewebszone.

Weiterhin bewirken die Mediatoren eine Hyperkrinie (erhöhte Schleimproduktion) und eine Dyskrinie (Bildung eines zähen Schleimes). Dadurch entstehen Sekretpfröpfe, die durch die Zilien nicht mehr transportiert werden können. Die Zahl der Becherzellen ist vermehrt und sie befinden sich in einem hochaktiven Zustand der Sekretbildung und der Sekretabgabe. Die Infiltration mit eosinophilen Granulozyten als relativ typisches morphologisches Korrelat wird nur in der akuten Phase des Asthmas beobachtet.

Bei im schweren akuten Asthmaanfall Verstorbenen finden sich neben den beschriebenen morphologischen Veränderungen Bronchialobstruktionen durch zähen Schleim (besonders auch in den peripheren Bronchien), ein dadurch bedingtes akutes Lungenemphysem und eine akute Rechtsherzdilatation.

Ätiologie. Beim Asthma liegt ein Krankheitsbild vor, das ätiologisch nicht immer abgeklärt werden kann und bei dem unterschiedliche pathogenetische Prinzipien wirken. Die Einteilung in

1. *allergisches* (exogenes oder immunologisch induziertes) *Asthma bronchiale*,
2. *nicht allergisches* (nicht immunologisch induziertes) *Asthma bronchiale* durch
   - Medikamente (z. B. Aspirin),
   - Infekte (z. B. Virusinfekt),
   - physikalische Reize (z. B. Rauch, Gase, Staub),
   - körperliche Anstrengung (z. B. schnelles Laufen),
   - chemische Inhalationsreize (z. B. Formalindämpfe),
   - psychische Reaktionen (z. B. Angst, Aufregung)

erlaubt eine differentialdiagnostische Zuordnung.

Das *allergische Asthma* wird durch Allergene hervorgerufen. Dazu gehören:

- *Inhalationsallergene* wie Pollen, Hausstaub (Milben), Mehlstaub, Tierhaare, Schuppen, Federn, Schimmelpilzsporen
- *Ingestionsallergene* wie Fisch, Milch, Hühnereiweiß, Nüsse, Erdbeeren, Chemikalien
- *Injektions- und perkutane Allergene* (meist iatrogen).

Die Pathogenese des allergischen Asthma bronchiale basiert auf einer Sofortreaktion vom Reagin-Typ (Typ I-Reaktion nach Gell und Coombs).

Die Immunreaktion läuft nur nach einer vorher erfolgten Sensibilisierung ab. Es müssen also infolge früherer Antigeneinwirkung im Organismus bereits spezifische Antikörper vorhanden sein. Diese Antikörper gehören zur Immunglobulinklasse IgE. Bei einer erneuten Antigenexposition kommt es bei genügender Menge von spezifischen IgE-Antikörpern zu einer Antigen-Antikörperreaktion. Dabei wird durch Brückenbildung zwischen zwei benachbarten IgE-Molekülen an den sensibilisierten Mastzellen die Bildung bzw. Freisetzung verschiedener Mediatoren induziert.

Nicht allergische Asthmaformen sind nicht durch IgE und IgG vermittelt.

Hier spielen andere Mechanismen eine Rolle. Die asthmaauslösende Wirkung von Analgetika basiert auf einer Beeinflussung des Prostaglandinstoffwechsels. Sie führt zu schwersten Asthmaanfällen, die therapeutisch schlecht zu beeinflussen sind. Deshalb sind Analgetika (Acetylsalicylsäure, Pyrazolon, Indometacin) beim Asthmatiker streng kontraindiziert (Ersatzmittel: Paracetamol).

Eine Reihe von Konservierungsmitteln für Nahrungsmittel (Benzoesäureester, Sorbinsäure, Sulfite) und Nahrungsmittelfarbstoffe (Tartracin) führen zu Asthmaanfällen. In manchen injizierbaren Arzneimitteln (z. B. Doxycyclin) finden sich auch Sulfite als Konservierungsmittel. Die Injektion dieser Medikamente kann zu tödlichen Zwischenfällen führen. Daher muß die Deklaration dieser Präparate genau beachtet werden.

Die Symptomatik ist wie bei der chronisch obstruktiven Bronchitis durch die mehr oder weniger starke obstruktive Ventilationsstörung gekennzeichnet.

Auskultatorisch finden sich relativ grobblasige, nichtklingende, diffus verteilte Rasselgeräusche und trockene Nebengeräusche (Brummen, Giemen, Pfeifen). Bei der schweren Atemnot wird die Atemhilfsmuskulatur mit eingesetzt. Mit zunehmender Dauer des Leidens kann sich ein Lungenemphysem einstellen, das zur typischen Thoraxform führt und im Röntgenbild durch ein tiefstehendes abgeflachtes Zwerchfell, entfaltete Zwerchfellrippenwinkel und verbreiterte Interkostalräume durch Anhebung der Rippen imponiert. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ist möglich.

In der Diagnostik des Asthma bronchiale steht die Suche nach den auslösenden Ursachen im Vordergrund. Der Anamnese kommt im Hinblick auf allergische Erkrankungen des Patienten oder seiner Familie besondere Bedeutung zu.

Dabei ist nach möglichen Zusammenhängen zwischen der Exposition gegenüber bestimmten Allergenen (z. B. Pollen) und dem Auftreten von Asthmaanfällen zu fahnden. Zur weiteren Klärung werden allergologische und immunologische Methoden eingesetzt.

Die Feststellung einer *Hyperreaktivität des Bronchialsystems* ist beim symptomfreien Patienten die wichtigste Diagnostikmethode.

Die Reaktivität wird mittels Histamin oder cholinerger Substanzen (Acetylcholin, Metacholin, Carbachol) getestet, die eine starke bronchokonstriktorische Wirkung entfalten (Abb. 7.11).

Auch Kaltluft kann als Provokationsmittel verwendet werden. Ein Abfall der 1-Sekunden-Kapazität (FEV_1) um 20 % bzw. ein Anstieg der Resistance um 20 % der Ausgangswerte belegt eine Hyperreaktivität. Stufenweises Vorgehen bei der Provokation ergibt Hinweise auf die Schwere der Hyperreaktivität. Daraus kann die Therapiebedürftigkeit und die Prognose des Asthmas abgeleitet werden.

Inhalative Allergenteste (IAT) werden zum Nachweis einer spezifischen Hyperreaktivität verwendet, wenn nach intrakutaner Allergentestung (ICT) keine endgültige Klärung zu erzielen ist. Beim IAT gilt das Auftreten einer Bronchialobstruktion (Abfall des FEV_1 von 20 %) als Beweis für die ätiologische Bedeutung des inhalierten Allergens.

Grundsätzlich dürfen Reaktivitäts- und Allergentests nur im anfallfreien Intervall durchgeführt werden.

Als *in vitro-Methode zur Allergenbestimmung* stehen zur Verfügung

- Radio-Allergosorbent-Test (RAST): Messung des allergenspezifischen IgE
- Histaminfreisetzung aus basophilen Leukozyten: Ermittlung des Sensibilisierungsgrades von Patienten.

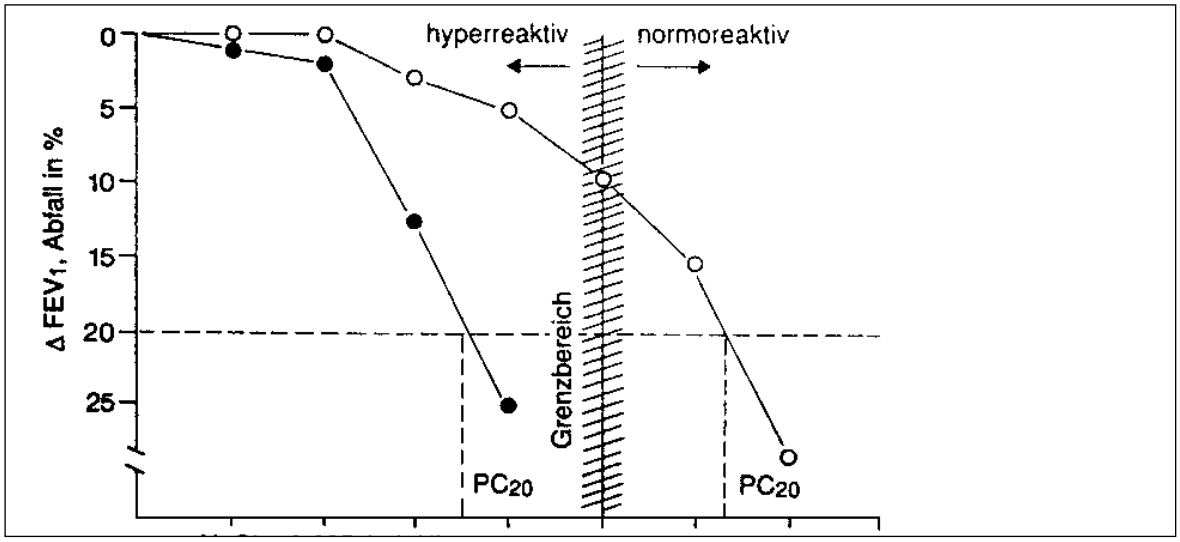


Abb. 7.11 Unspezifischer bronchialer Provokationstest mit Carbachol bei einem normoreaktiven und bei einem hyperreaktiven Patienten (PC_{20} = Carbachol-Konzentration, bei der FEV_1 um 20 % abfällt) – n. Nolte

Die Therapie des Asthma bronchiale muß die Ätiologie und den Schwergrad der Krankheit berücksichtigen. Es muß der jeweils aktuelle Wissensstand der Pathogenese ebenso in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden wie die Kenntnis der Wirkung und der Nebenwirkungen der verordneten Medikamente, die ja häufig lebenslang eingenommen werden müssen.

Die Krankheit wird in drei *Schweregrade* unterteilt (Tab. 7.4), wobei die Symptome, die Lungenfunktion und die üblicherweise ausreichende Medikation berücksichtigt wird.

Für die praktischen Belange hat sich ein *Stufenprogramm* bewährt, das das derzeit empfohlene Therapiekonzept zusammenfaßt und neue Prioritäten setzt. An erster Stelle steht natürlich der Schutz des hyperreaktiven Bronchialsystems vor unspezifischen und spezifischen Reizen. Dazu gehören:

- absolutes Rauchverbot,
- Expositionsprophylaxe gegenüber Dämpfen,

Tabelle 7.4 Einteilung des Asthma in drei Schweregrade unter Berücksichtigung von Anfallhäufigkeit, Lungenfunktion und Medikation (International Consensus Report, Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga)

Schweregrad	Symptome vor Therapie	Lungenfunktion	Üblicherweise ausreichende Medikation
Gering	– Kurzdauernd <1–2×/Woche – Nächtliche Symptome <2×/Monat – Zwischenzeitlich asymptomatisch	– PEF > 80 % Soll – PEF-Variabilität < 20 % – PEF normal nach Bronchodilatator	– Bedarfsweise inhalative kurzwirksame β-Agonisten (Monotherapie)
Mäßiggradig	– Exazerbationen > 1–2/Woche – Nächtliche Symptome > 2×/Monat – β_2-Agonist fast täglich erforderlich	– PEF 60–80 % Soll – PEF-Variabilität 20–30 % – PEF normal nach Bronchodilatator	– Antiendzündliche inhalative Medikation täglich – (Langwirksamer) Bronchodilatator täglich
Schwer	– Häufige Exazerbationen – Ständige Symptome – Häufige nächtliche Symptome – Körperliche Aktivität eingeschränkt – Stationäre Asthmatherapie im Vorjahr – Früherer Status a sthmaticus	– PEF < 60 % – PEF-Variabilität > 30 % – PEF trotz Therapie eingeschränkt	– Hochdosierte antientzündliche inhalative Medikation täglich – Langwirksamer Bronchodilatator täglich

reizenden Gasen, Stäuben, Kältereizen, körperlichen Belastungen (beim exercise induced asthma),
- Allergenkarenz (beim allergischen Asthma).

Bei unvermeidbarem Allergenkontakt kann eine spezifische Hyposensibilisierungsbehandlung versucht werden.

Als erster Behandlungsschritt kommt der *Einsatz protektiver Mittel* in Betracht, durch die die Mastzelldegranulation unterbrochen wird. Dazu gehören Dinatriumcromoglykat (DNCG), Nedocromil und Ketotifen.
Ergänzt wird diese Therapie durch kurzwirkende, nur bei Bedarf einzusetzende *Beta2-Adrenergika*. Danach folgt der Einsatz von *inhalierbaren Glucocorticoiden* in verschiedenen Dosierungen.

Der Einsatz von *Theophyllinpräparaten* ist erst beim mäßiggradigen Asthma gerechtfertigt.
Die Entwicklung von Beta2-Mimetika mit einer Langzeitwirkung und einer Beeinflussung der asthmatischen Spätreaktion sowie der Herabsetzung der Hyperreaktivität wird in Zukunft größere Bedeutung erlangen. Die hochdosierte Glucocorticoidtherapie geht von der Überlegung aus, daß die Entzündung die wesentlichste Ursache des Asthma bronchiale ist, und deshalb eine wirksame antiinflammatorische Therapie im Vordergrund stehen muß (Tab. 7.5).

Ganz wesentlich für den Therapieerfolg ist eine eingehende *Schulung der Patienten* mit dem Ziel, ihr Leben so einzurichten, daß sie auch in anfallsfreien Perioden die verordnete Therapie regelmäßig durchführen und Allergenkontakt vermeiden. Dabei werden sie in vielen Ländern von einem Pollenwarndienst unterstützt.

7.2.3.3 Lungenemphysem

Beim Lungenemphysem handelt es sich um eine umschriebene oder die gesamte Lunge betreffende Überblähung infolge einer irreversiblen Zerstörung von Lungenparenchym.

Von diesem anatomisch definierten Lungenemphysem sind die funktionellen Lungenüberblähungen bei obstruktiven Lungenkrankheiten abzugrenzen.

Die Ätiologie des Lungenemphysems ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Das durch *Proteasen-Inhibitormangel* (PI-Mangel) entstandene Emphysem kann ätiologisch zugeordnet werden. Durch entzündliche Vorgänge in den Lungen werden Granulozyten aktiviert, die Proteasen und Elastasen freisetzen, die zur Autolyse des Lungenparenchyms führen. Das Lungenemphysem kann *angeboren* sein und geht dann oft mit anderen Mißbildungen einher (z. B. McLeod-Syndrom). Beim durch PI-Mangel entstandenen Lungenemphysem handelt es sich um ein panazinäres Lungenemphysem, bei dem mehrere Azini bzw. Lobuli gleichmäßig betroffen sind.

Beim Auftreten eines Lungenemphysems im frühen Erwachsenenalter muß immer die Möglichkeit eines PI-Mangels erwogen und die Diagnostik in diese Richtung gebracht werden (Nachweis eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels).

Der *PI-Mangel* ist genetisch determiniert und wird dominant vererbt. Es gibt verschiedene Phänotypen. Wichtig für die Entstehung des Lungenemphysems ist der homozygote Phänotyp (ZZ). Heterozygote Phänotypen (MZ, SZ, MS) sind wahrscheinlich für die Emphysementstehung nicht verantwortlich zu machen.
Eine Therapie des PI-Mangels ist bei Homozygoten indiziert (PI-Infusionen). Deshalb sind bei Verdachtsfällen genetische Untersuchungen grundsätzlich erforderlich. Alpha-1-Antitrypsinmangel konnte bei 100 von 200 000 Untersuchten festgestellt werden. Der Anteil von ZZ-Trägern an der Zahl der Patienten mit PI-Mangel beträgt etwa 10 %. Das durch Rauchen und chronisch entzündliche Zustände induzierte Emphysem durch Proteasenfreisetzung ist keine Indikation für eine PI-Behandlung.

Das *zentrilobuläre Emphysem* findet sich vorwiegend in den zentralen Partien der Azini. Dabei liegen oft auch Zeichen der Entzündung und der Obstruktion vor.

Das *bullöse Lungenemphysem* zeichnet sich durch randständig liegende, über 1 cm große Emphysemblasen aus, die bei der Thorakoskopie als zartwandige durchscheinende Blasen erkennbar sind. Diese können zu einer erheblichen Größe anwachsen und dadurch Einfluß auf die Lunge und das Mediastinum nehmen. Durch Platzen der Emphysemblasen kann ein Pneumothorax entstehen. Das konnatale lobäre Lungenemphysem führt oft zu Deformierungen des Thorax.

Tabelle 7.5 Therapieempfehlungen zur Asthmatherapie bei verschiedenen Schweregraden (International Consensus Report, Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga)

Stufe 1: gering
Kurzwirksame β_2-Agonisten bei Bedarf, = 3×/Woche
Kurzwirksame β_2-Agonisten oder DNCG vor Anstrengung oder Allergenexposition

Stufe 2: mäßiggradig
Inhalative antientzündliche Medikation:
– Inh. Steroide 200–500 µg oder DNCG bzw. Nedocromil (Kinder: DNCG)
– Evtl. inh. Steroide bis 750 µg oder (nächtliche Symptome) langwirkende Bronchodilatatoren
und
kurzwirksame β_2-Agonisten bei Bedarf (= < 4×/Tag)

Stufe 3: mäßiggradig
Inhalative Steroide 800–1000 µg (>1000 µg nur durch Spezialisten)
und
Theophyllin, retardiert, p.o., oder β_2-Agonisten p.o., oder langwirkende β_2-Agonisten p.inh.;
evtl. Anticholinergika p.inh.
und
kurzwirksame β_2-Agonisten bei Bedarf (=< 4×/Tag)

Stufe 4: schwer
Inhalative Steroide 800–1000 µg
(> 1000 µg nur durch Spezialisten)
und
Theophyllin, retardiert, p.o., und/oder Agonisten, p.o., oder langw. Agonisten p.inh.;
evtl. Anticholinergika p.inh..
und
orale Steroide (jeden 2. Tag oder einmal täglich)
und
kurzwirksame β_2-Agonisten bei Bedarf (=< 4×/Tag)



Abb. 7.12 CT: Großbullöses Lungenemphysem an der Basis der linken Lunge

Nach einer Resektionsbehandlung kommt es zur Ausdehnung der Lunge mit einem *kompensatorischen Lungenemphysem*. Das *Altersemphysem* ist ein panazinäres Emphysem, das durch die Altersvorgänge der Lunge entsteht (fortschreitende Atrophie der Alveolarsepten nach dem 40. Lebensjahr, dadurch Verkleinerung der Alveolenzahl und der Alveolaroberfläche).

Die Symptomatik beim Lungenemphysem entspricht im wesentlichen der einer Bronchitis. Es kann Atemnot bestehen. Bei ausgeprägten Formen kommt es zur Ausbildung eines Faßthorax, zur Einschränkung der Atemexkursionen und zum Tiefertreten des Zwerchfells.

Auskultatorisch ist das Atemgeräusch abgeschwächt, perkutorisch findet sich ein hypersonorer Klopfschall. Im Röntgenbild imponiert der breite Thorax mit tiefstehendem Zwerchfell und breiten Interkostalräumen. Die Lungenstruktur ist vermindert, die Lungenfelder erscheinen hell.

Die Diagnostik basiert auf pathophysiologischen Parametern. Dabei steht das erhöhte Residualvolumen (RV) im Vordergrund, mit dem eine quantitative Aussage möglich ist. RV-Erhöhung wird in drei Stufen angegeben und läßt die Schwere des Emphysems erkennen.

Klinische Untersuchung und Röntgenbefund weisen bereits auf das Vorliegen eines Lungenemphysems hin. Mit einer Computertomographie können emphysematische Veränderungen sehr genau erfaßt werden (Abb. 7.12).

Eine Therapie des Lungenemphysems im Sinne einer restitutio ad integrum gibt es nicht. Mit PI-Infusionen kann die weitere Entwicklung des Emphysems bei PI-Mangel aufgehalten werden. Die Durchführung physiotherapeutischer Maßnahmen kann zur Verbesserung der Atemtechnik führen.

Das Lungenemphysem stellt im fortgeschrittenen Stadium eine Indikation zur Lungentransplantation dar. Auch die Transplantation einer Lunge bringt Verbesserungen der Lungenfunktion. Gute Ergebnisse werden mit einer volumenreduzierenden Operation berichtet. Durch das Abtragen großer, isolierter Lungenblasen können sich komprimierte Lungenabschnitte wieder entfalten.

7.2.4 Bronchiektasen

Bronchiektasen sind irreversible Erweiterungen der Bronchien, die angeboren oder erworben sind. Je nach der Form wird von sackförmigen, zylindrischen, spindelförmigen und zystischen Bronchiektasen gesprochen.

Ätiologie. Angeborene Bronchiektasen führen meist frühzeitig zu einer bronchitischen Symptomatik. Häufig sind zusätzlich andere Fehlbildungen vorhanden (z. B. Kartagener-Syndrom, dyskinetisches Immotile-cilia-Syndrom).

Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Masern, Pertussis), chronische Entzündungen der Atemwege, Inhalationsnoxen und endobronchiale Fremdkörper können zur Entwicklung von Bronchiektasen führen. Bei der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) kommt es auf Grund des zähen Sekretes in den Bronchien zur Ausbildung sekundärer Bronchiektasen.

Die Lokalisation der Bronchiektasen gibt gewisse Hinweise auf die Ätiologie. So sprechen Veränderungen in den Oberlappen eher für angeborene Bronchiektasen. Durch die erfolgreiche Bekämpfung der Infektionskrankheiten ist die Häufigkeit von Bronchiektasen erheblich zurückgegangen. Bronchiektasen sind fast stets mit Nasen-Nebenhöhlenerkrankungen vergesellschaftet.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um chronisch entzündliche, infiltrative, proliferative und deformierende Prozesse der gesamten Bronchialwand unter Einbeziehung der Bronchialmuskulatur, der Knorpelhaut und des Peribronchiums. Durch die dadurch entstehende Schwäche der Bronchialwand kommt es zur Erweiterung der befallenden Bronchialabschnitte.

Die Zerstörung der Bronchialwand in ihrem gesamten Aufbau bedingt die Irreversibilität der Bronchiektasen.

Der gleichzeitige Umbau im peribronchialen Bereich führt auch zu einer Erweiterung der Bronchialgefäße (Ursache für Blutungen bei Bronchiektasen). Die Bronchiektasen kommen meistens lokalisiert vor, können aber auch diffus über die Lungen verteilt sein. Doppelseitigkeit ist möglich (Hinweis auf angeborene Bronchiektasen). Je nach Ausdehnung der Bronchiektasen ergeben sich Rückwirkungen auf die Ventilation und Perfusion. Da sie häufiger im Kindes- und jungen Erwachsenenalter vorkommen, sind klinisch meist keine Zeichen der respiratorischen Insuffizienz vorhanden. Erst im späteren Lebensalter und bei größerer Ausdehnung ist eine Einschränkung der Lungenfunktion zu erwarten.

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch Husten und Auswurf.

Große Sputummengen (sogenannte *maulvolle Expektoration*) sind selten. Sie können aber bei zusätzlichen akuten Infektionen vorkommen. Die Ursache dafür sind die großen Sekretmengen, die sich in den bronchiektatischen Bronchialabschnitten ansammeln, weil diese vollständig aus der Ventilation herausfallen und daher nicht durch Husten entleert werden können.

Charakteristisch ist die *morgendliche Expektoration größerer Sputummengen, die lagerungsabhängig ist*.

Diese Lagerungsabhängigkeit hat therapeutische Konsequenzen. Das Sputum selbst ist eitrig, manchmal blutig-tingiert und zeigt beim Stehenlassen in einem Spitzglas eine typische Drei-Schichtung (Schleim, flüssiges Sekret, Eiter).

Bei ausgedehnten Bronchiektasen können toxische Zustände mit Inappetenz, Gewichtsabnahme und Anämie beobachtet werden. Im Gefolge der chronischen Hypoxämie können sich Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger entwickeln. Selten kommt es zu einer Amyloidose.

Zur Diagnose führen häufig auftretender Husten und größere Auswurfmengen, lageabhängige Zunahme dieser Beschwerden, Hämoptysen und ein Auskultationsbefund mit grobblasigen Rasselgeräuschen und trockenen Nebengeräuschen. Gut drainierte, gereinigte Bronchiektasen sind oft symptomlos. Im Röntgenbild stellen sich nur uncharakteristische, streifige und fleckige Veränderungen dar. Tomographisch können sich Ringfiguren finden. Auch in der Computertomographie sind die erweiterten Bronchien in den peripheren Abschnitten gut erkennbar.

Die wichtigste Methode zur Diagnostik von Bronchiektasen stellt, insbesondere auch als Entscheidungshilfe zur operativen Therapie, die Bronchographie dar.

Je nach Ausdehnung der Bronchiektasen ist das Allgemeinbefinden der Patienten beeinträchtigt (Abb. 7.13).

Im Verlauf der Krankheit kommt es häufig zu bronchitischen Schüben und zu Bronchopneu-

monien, die eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens bewirken. Hämoptysen sind ein alarmierendes Zeichen und führen den Patienten zum Arzt. Bronchiektasen stellen ein Reservoir für Bakterien dar.

Häufig liegen Infektionen mit gramnegativen Keimen vor. Bei Mukoviszidose findet man in erster Linie Pseudomonas aeruginosa und Proteus mirabilis. Als Komplikation können Hirn und Wirbelsäulenabszesse auftreten. Bei chronischem Verlauf findet man Eisenmangelanämien. Eine respiratorische Insuffizienz führt zum Cor pulmonale. Dank der gezielt eingesetzten Antibiotikatherapie sind diese Komplikationen eher selten geworden.

Die Behandlung der Bronchiektasen umfaßt eine gezielte, erregerspezifische Antibiotikatherapie, Lagerungsdrainage, besonders morgens, spezifische und unspezifische Aerosolbehandlung (N-Acetylcystein, Emser-Salz), aktives Abhusten des Sekrets, bei obstruktiven Veränderungen Einsatz von Beta2-Mimetika und zur Verbesserung der mukoziliären Klärfunktion Gabe von Theophyllinpräparaten.

Lokalisierte Bronchiektasen stellen, wenn eine entsprechende Symptomatik mit großen Sputummengen, Hämoptysen, häufig rezidivierenden Bronchitiden und Bronchopneumonien vorliegt, eine Indikation zur operativen Entfernung dar. Dabei hat sich gezeigt, daß die Begrenzung auf anatomische Gegebenheiten berücksichtigt werden muß. Darüber hinweggehende oder sparsamere Resektionen bringen nicht den angestrebten Dauererfolg. Die beidseitige Operation wegen Bronchiektasen sollte aus diesen Gründen ebenfalls nicht mehr durchgeführt werden. Eine massive Hämoptoe ist eine Operationsindikation aus vitaler Indikation.

Eine konsequent durchgeführte Therapie verbessert die Prognose der Patienten mit Bronchiektasen erheblich. Die meisten Patienten erreichen heute das durchschnittliche Lebensalter der Gesamtbevölkerung.

Als besondere Form der Bronchiektasen ist noch das Kartagener-Syndrom zu erwähnen, bei dem es sich um die Trias: Vollständiger Situs inversus, Sinusitis und Bronchiektasen handelt. Es liegt vermutlich ein rezessiver Erbgang vor (ein oder zwei Symptome werden oft bei Familienmitgliedern gefunden).



Abb. 7.13 Bronchographie: Sackförmige Bronchiektasen des linken Unterlappens mit deutlicher Schrumpfung und konsekutiver Verlagerung des Oberlappens

7.2.5 Endomykosen des Atemtraktes

Durch verschiedene Pilzarten können Erkrankungen der Lunge und der Bronchien auftreten, wie dies auch bei einer Reihe anderer Organe (Urogenitaltrakt, Digestionstrakt, Zentralnervensystem) der Fall sein kann.

Ätiologie. Als Erreger der Endomykosen des Respirationstraktes kommen Vertreter der Sproßpilze (Hefen), Schimmelpilze und dimorphe Pilze in Betracht.

Bei den *Sproßpilzen* (Candida-Arten) liegt ein endogener Infektionstyp vor, das heißt, daß diese Pilze saprophytär im menschlichen Körper vorhanden sind, aber unter bestimmten Bedingungen (Immunsuppression, schlechter Allgemeinzustand, Antibiotikatherapie) pathogen werden.

Bei *Schimmelpilzen* und *dimorphen Pilzen* kommt es durch exogene Infektion zur Erkrankung. Auch hier sind vorzugsweise Menschen

betroffen, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden oder immunologsische Defekte aufweisen.

Die Candidose (Soor-Mykose, Candidiasis, Moniliasis) stellt die klinische Manifestation einer Candida-Infektion dar. Die pulmonale Form kommt durch eine absteigende Infektion aus der Mundhöhle über den Tracheobronchialbaum zustande.

Die *Symptomatik* der Candidose ist uncharakteristisch. Meist handelt es sich um fieberhafte Bronchopneumonien mit oder ohne Pleurabeteiligung.

Entscheidend für die *Diagnose* ist der Nachweis von Candida im Bronchialsekret oder im Sputum. Diagnostisch bedeutsam sind $> 10^6$ Keime pro ml im Sputum. Dabei muß aber beachtet werden, daß die Mundhöhle häufig mitbefallen bzw. Ausgangspunkt für die Infektion ist. Deshalb ist für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials die gründliche Reinigung und Spülung der Mundhöhle erforderlich. Beweisend sind der Nachweis invasiven Wachstums durch Probeentnahme aus der Lungenperipherie und positive Blutkulturen. Besonders wichtig ist der Nachweis bei AIDS-Patienten.

Die Aspergillus-Infektion führt zu unterschiedlichen Krankheitsbildern.

Die *Aspergillus-Bronchitis*, die katarrhalisch bis eitrig-ulzerös sein kann, kommt bei schwerkranken Patienten, aber auch nach massiver Pilzinfektion vor.

Die *Aspergillus-Pneumonie* (invasive Lungenaspergillose) betrifft meist Patienten im Finalstadium oder unter Immunsuppression. Klinisch finden sich Zeichen der Pneumonie, oft mit Pleuritis. Röntgenologisch sind uncharakteristische Veränderungen in Lunge und Pleura nachzuweisen.

Für die *Diagnose* ist der Nachweis von Aspergillusarten (Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger) im Sputum oder Bronchialsekret beweisend. Der Befund präzipitierender Antikörper im Blut belegt die Infektion mit allen Aspergillusarten (Antigengemeinschaft). Die Testung gegen eine Aspergillusart (meist Aspergillus fumigatus) erfaßt auch die anderen mit.

Eine Sonderform stellt das *Aspergillom* dar, das sich besonders in präformierten Höhlen entwickelt (z. B. in tuberkulösen Kavernen, aber auch in eingeschmolzenen Bronchialkarzinomen).

Das Röntgenbild des Aspergilloms ist typisch. Es findet sich ein sichelförmiger Luftsaum, der das Pilzmyzel auf einer Seite umgibt. Der „Pilzball“ bewegt sich in der Höhle bei Lagewechsel (Abb. 7.14).

Besondere Bedeutung hat die *hohe Allergenpotenz von Aspergillus* fumigatus für die Entstehung einer allergischen Reaktion vom Typ I, bei der es zum Asthma bronchiale kommt und für die Entstehung einer allergischen Reaktion vom Typ III, die zur exogen allergischen Alveolitis führt. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose basiert auf einer Dualreaktion (Typ I und Typ III-Reaktion).

Die Mukor-Pneumonie ist seltener als die Aspergillus-Pneumonie. Das Röntgenbild ist auch hier uncharakteristisch, meist als Bronchopneumonie imponierend. Durch Verschluß der kleinen Arterien können Infarkte auftreten, die häufig Kavernen aufweisen. Der Pilznachweis ist beweisend, gelingt aber nur selten. Die *Prognose* ist schlecht. Vordergründig sind bei der Mukor-Mykose extrapulmonale Veränderungen nachweisbar.



Abb. 7.14a Aspergillom im rechten Oberlappen. Typische Luftsichel über dem Pilzmycel („Pilzball“) im Inneren einer präformierten Höhle



Abb. 7.14b Tomogramm im seitlichen Strahlengang rechts anliegend

In Europa selten vorkommende Mykosen sind: *Kryptokokkose* (hervorgerufen durch Cryptococcus neoformans, die einzige pathogene Art unter den Sproßpilzen, die beim Menschen nicht saprophytisch vorkommt), *Cokzidioidomykose* (Coccidioides immitis), *Histoplasmose* (Histoplasma capsulatum).

Da es sich im wesentlichen um seltene Erkrankungen von Ausländern und Europäern, die längere Zeit in Endemiegebieten gelebt haben, handelt, werden sie hier nicht näher beschrieben. Lediglich die Histoplasmose ist wegen ihrer differentialdiagnostischen Abgrenzung zur Miliartuberkulose von besonderem Interesse.

Bei Verdacht auf eine außereuropäische Mykose ist es notwendig, sich Kenntnis über die Endemiegebiete und die Aufenthaltsorte des Patienten zu verschaffen.

Die Behandlung der Endomykosen erfolgt mit einer Reihe von Antimykotika, die systemisch oder topisch wirken. Wichtigste Antimykotika sind Amphotericin B, 5-Fluocytosin, Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol.

Zur Lokalbehandlung steht Nystatin zur Verfügung.

Die Kombination mehrerer Mittel ist meist erforderlich. Die Rate der unerwünschten Wirkungen ist sehr hoch. Bei Candidose werden Fluocytosin, Ketoconazol und bei schweren Fällen auch Amphotericin B eingesetzt, bei Aspergillosen und Mukor-Mykosen ist Amphotericin B trotz seiner hohen Nebenwirkungsrate das bevorzugt einzusetzende Mittel. Die Kombination mit Fluocytosin ist bei Aspergillose möglich, ebenso scheint Rifampicin (Antibiotikum mit bakterizider Wirkung auf Tuberkelbakterien) die Wirkung von Amphotericin zu erhöhen.

Bei Kryptokokkose ist ebenfalls Amphotericin B in Kombination mit Fluocytosin wirksam. Aspergillome stellen eine Indikation zur Operation dar, können aber auch lokal mit Antimykotika behandelt werden, wenn Kontraindikationen gegen eine Operation vorliegen.

7.2.6 Aktinomykose, Nokardiose

7.2.6.1 Aktinomykose

Das Krankheitsbild einer Aktinomykose wird durch die zu den Bakterien gehörenden Aktinomyzeten hervorgerufen.

Die Symptomatik ist durch bronchopneumonische Infiltrationen in der Lungenperipherie, trockenen, nicht produktiven Husten und subfebrile Temperaturen charakterisiert. Erst bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es bei Einbeziehung der Pleura zu Fieber, es tritt eitriges Sputum auf und Pleuraempyeme können sich entwickeln.

Diagnose. Der Nachweis der Erreger (Actinomyces israelii) ist beweisend. Sie sind in typischen Drusen angeordnet, die aus Eiter gewonnen werden können. Die Keime kommen saprophytär in der Mundhöhle vor, von wo aus die Infektion der Lunge durch Aspiration erfolgt. Bevorzugt betrifft die Krankheit abwehrgeschwächte Menschen. Die Lunge ist selten befallen (5 %). Insgesamt ist das Krankheitsbild heute seltener als früher.

7.2.6.2 Nokardiose

Eine ähnliche Stellung wie die Aktinomyzeten nehmen auch die Nokardien ein, die zur Nokardiose führen. Sie betrifft die Lunge in etwa 75 %. Haupterreger ist Nocardia asteroides.

Die Symptomatik ist meist durch chronischen Verlauf geprägt. Die wesentlichen Zeichen der Krankheit sind Husten, purulenter Auswurf, Thoraxschmerzen und Nachtschweiß, so daß differentialdiagnostisch eine Tuberkulose auszuschließen ist.

Der Nachweis der Erreger ist beweisend. Am besten eignet sich dafür bronchoskopisch gewonnenes Material aus Lunge und Bronchien.

Die Therapie wird bei Aktinomykose mit hohen Dosen von Penicillin (10 bis 20 Mega/die), bei Nokardiose mit Sulfonamiden durchgeführt.

7.2.7 Lungenfibrosen, Alveolitiden

Lungenfibrosen sind durch eine fibröse Verdichtung des Interstitiums gekennzeichnet, in die die Alveolen mit einbezogen sind.

Pathologisch-anatomisch ist ein Verteilungsmuster beschrieben worden, das folgende Zuordnung zu einzelnen Krankheitsbildern zuläßt:

1. *Perilobulärer Typ:* Veränderungen im Bereich der interlobären Septen.
2. *Alveolo-septaler oder muraler Typ*: Alveolarsepten sind verbreitert, die Alveolarstruktur erhalten.
3. *Intraalveolärer Typ:* Fibrosierende Veränderungen nicht nur perilobulär, sondern auch intraalveolär.

4. *Bronchiolitischer Typ:* Die fibrosierenden Veränderungen sind auf die Bronchiolen beschränkt.
5. *Bronchiolektatischer Typ:* Endzustand verschiedener fibrosierender Veränderungen.

Ätiologie. Eine Vielzahl von Noxen führt bei Einwirkung auf die Lungen zu fibrösen Veränderungen.

Dabei handelt es sich um eine relativ monotone Reaktion des Lungengewebes. Die morphologisch festgestellten Veränderungen sind beim Großteil der Erkrankungen nur in der Synopsis aller klinischen und paraklinischen Parameter zu interpretieren. Aus der Lokalisation der fibrotischen Veränderungen, die auch röntgenologisch nachzuweisen sind, ergeben sich Hinweise auf das vorliegende Krankheitsbild. So findet man einseitige und asymmetrische Veränderungen nach Lungeninfarkt und nach Bestrahlungen. Symmetrisch angeordnet sind fibrotische Veränderungen bei Sarkoidose und Tuberkulose, letztere unter Bevorzugung der apikalen Lungenabschnitte. Bei Einbeziehung der Alveolen in den Fibrosierungsprozeß, zum Beispiel bei der Alveolitis unterschiedlicher Ursache, sind die Veränderungen vorwiegend in den unteren Lungenabschnitten zu finden.

Bei einer Reihe von Lungenfibrosen ist die Ätiologie nicht bekannt. So bei der idiopathischen Lungenfibrose, den interstitiellen Begleiterkrankungen bei Kollagenosen sowie bei Vaskulitiden und speziellen Granulomatosen.

Idiopathische Lungenfibrosen oder kryptogene fibrosierende Alveolitis stellen keine nosologische Einheit dar. Zu ihnen gehört die Fibrose vom Typ Hamman-Rich, die sich durch eine mehr muskuläre Fibrose auszeichnet und auf alle Therapieformen nicht anspricht. Die idiopathische desquamative Alveolitis ist wahrscheinlich eine Frühform der Hamman-Rich-Fibrose.

Bei anderen Fibroseformen sind die Ursachen bekannt. Am Beginn der pathogenetischen Kette steht eine Alveolitis als Reaktion auf inhalative Reize. Diese können toxisch, infektiös oder allergisch sein. Als toxische Substanzen, die zur Alveolitis führen, sind Stickoxide, Ozon und Zinknebel zu nennen. Virale Infektionen, aber auch Bakterien und Pilze, können Alveolitiden hervorrufen. Alveolitiden können aber nicht nur auf inhalativem Weg, sondern auch durch resorptive Vorgänge, physikalische Einflüsse und als Folge einer Schocklunge (ARDS) entstehen. Auch Medikamente wie z. B. Zytostatika, können eine Alcolitis auslösen. Bei dieser Krankheitsgruppe ist von Bedeutung, daß eine lange *Latenzzeit zwischen ersten Symptomen und der Feststellung der Krankheit bestehen kann.* Dadurch kommen Behandlungsmaßnahmen zu spät. Nur bei Alveolitiden nach akutem Virusinfekt und bei der exogenen allergischen Alveolitis ist eine erfolgversprechende Therapie (hochdosiert Glucocorticoide, Antibiotika) möglich.

Auch bei *Kollagenkrankheiten* kann eine Lungenfibrose auftreten. So geht der systemische *Lupus erythematodes* in 50 bis 70 % mit interstitiellen Entzündungsreaktionen in der Lunge einher, die später zur Fibrose führen. Rezidivierende Pleuritiden sind dabei häufig.

Bei der Sklerodermie sind in 50 % Lungenfibrosen zu erwarten. Die Lunge kann der erste Manifestationsort der Erkrankung sein, was oft erst im weiteren Krankheitsverlauf erkannt wird.

Die *rheumatoide Arthritis* geht in einem geringen Prozentsatz mit Fibrosen einher. Weiterhin ist eine Reihe seltener Krankheitsbilder bekannt, die mit Fibrosebildung, Granulomatose oder Angiitis verbunden sind. Dabei handelt es sich um die Wegener-Granulomatose, das Goodpasture-Syndrom, die Lungenhämosiderose und die Histiozytosis X.

Symptomatik. Kennzeichnend sind typische Auskultationsphänomene über den Lungen (endinspiratorische, musikalische Geräusche und Rasselgeräusche) und die vom Patienten oft sehr eindrucksvoll beschriebene Inspirationshemmung (door-stop-Phänomen).

Diagnose. Röntgenologisch kann man streifige Veränderungen in den Lungen nachweisen, die anfangs besonders die peripheren Lungenabschnitte betreffen (Abb. 7.15). Mit Zunahme der Fibrose kommt es zu Schrumpfungsvorgängen und zum wabigen Umbau (Wabenlunge). Trommelschlegelfinger können schon frühzeitig vorhanden sein.

Von besonderer ätiologischer Bedeutung sind die *exogen allergischen Alveolitiden*. Hierbei handelt es sich um eine Typ- III-Reaktion nach Gell und Coombs mit Nachweis präzipitierender Antikörper. Sie kommen bei Inhalation organischer Stäube (Bakterien, Pilzsporen, tierische und pflanzliche Proteine) vor. Die bronchoalveoläre Lavage kann zusätzliche Hinweise auf den Entzündungsprozeß in den Alveolen geben (Lymphozytose). Für die weitere Diagnostik



Abb. 7.15 Interstitielle Lungenfibrose (HR-CT) unbekannter Ursache

und für die prognostische Einschätzung sind Lungenfunktionsuntersuchungen wichtig. Die Verdichtung der alveolo-kapillären Membran führt zur Diffusionsstörung, gleichzeitig aber auch zu einer Verminderung der Dehnbarkeit der Lungen. Dadurch entsteht insgesamt eine Diffusionsstörung, eine Perfusionsstörung und eine Verteilungsstörung, in deren Gefolge eine Hypoxämie eintritt. Die Entwicklung eines Cor pulmonale ist damit vorgezeichnet.

Vor Einsetzen einer Therapie ist bei den exogen allergischen Alveolitiden besonders wichtig eine Allergenkarenz zu sichern, das heißt, die Patienten aus dem schädigenden Milieu herauszunehmen. Das ist oft sehr schwierig. Eine kausale Therapie gibt es nicht. Es steht lediglich die Behandlung mit Glucocorticoiden zur Verfügung.

Die Tabelle 7.6 faßt die Ätiologie der exogen allergischen Alveolitis zusammen.

Bei fortgeschrittener Lungenfibrose ist die Indikation zur Lungentransplantation zu prüfen.

7.2.8 Staublungenkrankheiten (Pneumokoniosen)

Mineralische, metallische, pflanzliche und tierische Stäube können durch die von ihnen ausgehende direkte oder indirekte Wirkung auf Alveolarwand und Interstitium zu entzündlichen und fibrosierenden Reaktionen führen.

7.2.8.1 Vorbemerkungen

Auf Grund des Aufbaus der Lungen und der großen Kontaktfläche zur Umwelt können Schadstoffe bis weit in die Bronchioli alveolares vordringen. Gasförmige Schadstoffe diffundieren zum Teil über die alveolo-kapilläre Membran in das Blut. Feste Schadstoffe bleiben in den Bronchioli alveolares liegen, werden durch Alveolarmakrophagen phagozytiert und entweder über das Bronchialsystem (mukoziliare Clearance) eliminiert und nach Durchdringung der Alveolarwand (Pneumozyten) über den Lymphstrom abtransportiert und im Lungeninterstitium abgelagert.

Von besonderer sozialmedizinischer Bedeutung sind Krankheiten, die beim beruflichen Umgang mit organischen und anorganischen Stäuben entstehen. Wichtigste Krankheitsbilder sind die Silikose, Asbestose und durch Exposition gegenüber Asbest entstandene Krankheiten (Bronchialkarzinom, Mesotheliom) sowie exogen allergische Alveolitiden durch eine Reihe organischer Stäube (Kap. 2.3.7).

7.2.8.2 Silikose

Bei der Silikose handelt es sich um eine Erkrankung der Lungen, die mit der Bildung typischer Silikoseknötchen einhergeht.

Die Exposition gegenüber Stäuben mit einem Gehalt an freier Kieselsäure ist vor allen Dingen im Erz- und Steinkohlenbergbau, bei der Steingewinnung und -bearbeitung, in der keramischen und Metallindustrie sowie in der Glas-, Emaille- und Gummiindustrie vorhanden. Die Silikose kann auch nach Aufgabe der exponierten Tätigkeit fortschreiten. Es scheint eine individuelle Disposition zu bestehen.

Pathologisch-anatomisch sind Kristallmodifikationen der Kieselsäure von Bedeutung, die staubförmig in die Lunge eindringen. Staubpartikel der Größe von 0,01 bis 3 µm gelangen in die Bronchioli alveolares und treten in das Lungeninterstitium über. Von hier aus gelangen sie auch in die regionalen Lymphknoten. Es kommt dann zur Aufnahme in Makrophagen, die durch die Quarzkristalle zerstört werden, so daß es zur ständig fortschreitenden Phagozytose kommt. Diese ständige Phagozytose, die Zellschädigung und der Zellzerfall sind die wichtigsten Faktoren in der Pathogenese der silikotischen Gewebsveränderungen, die letztendlich zur *Ausbildung typischer Silikoseknötchen* führen (hyalin-schwielige Granulome). Neben diesen Granulomen finden

Tabelle 7.6 Ätiologie der exogen allergischen Alveolitis

Krankheit	Antigenquelle	Antigen
Farmerlunge	verschimmeltes Heu und Getreide	Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, T. candidus, T. viridis, Aspergillus, Pleurodus sapidus
Pilzarbeiterlunge	Kompost als Nährboden für Pilzkulturen	Micropolyspora faeni Thermoactinomyces vulgaris
Bagassose	verschimmelte Zuckerrohrrückstände (Bagasse)	Thermoactinomyces vulgaris
Befeuchterfieber	kontaminierte Luftbefeuchter, Klimaanlagen, Heizsysteme	Thermoactinomyces vulgaris, T. candidus, Pullularia, Amöben
Byssinose	Baumwoll-, Flachs- und Hanfstaub	unbekanntes Antigen
Weizenkäferkrankheit	verschimmelter Weizen bzw. Mehl	Sitophilus granarius
Käsewäscherkrankheit	Fremdschimmel auf Käserinden	Penicillium casei, Acarus siro
Holzarbeiterlunge	verschimmeltes Holz	Alternaria tenuis
Ahornrindenschälerkrankheit	kontaminierte Borke des Ahorns	Cryptostroma corticale
Malzarbeiterlunge	verschimmelte Gerste und Malz	Aspergillus clavatus, A. fumigatus
Paprikaspalterlunge	verschimmelte Paprikaschoten	Mucor stolonifer
Kaffeearbeiterlunge	Kaffeebohnenstaub	unbekanntes Antigen
Suberosis	verschimmelte Eichenrinde, Korkstaub	Penicillium frequentans, termophile Actinomyceten
Sequoiosis	verschimmeltes Redwoodholz, Sägemehl	Aureobasidum pullans Graphicum spp.
Silolunge	landwirtschaftliche Fermentationssilos	Streptomyces albus
Waschmittellung	proteolyptische Enzyme	Bacillus subtilis
Lycoperdonose	Bovist („puff-ball“)	Lycoperdon-Sporen
„New Guinea lung“	Staub von verschimmelten Strohdächern	Streptomyces olivaceus, Phoma violacea
Kürschnerlunge	Pelze	Tierhaare?
Weinbergsprüherlunge		termophile Actinomyceten
Pituitary snuff taker's disease	Hypophysenhinterlappenextrakte	Fremdeiweiß (Schwein, Rind)
Vogel- bzw. Taubenzüchterkrankheit	Tauben, Wellensittich, Papageien	Serumeiweiß in Ausscheidungen und an Federn
Hühnerzüchterkrankheit	Hühner	Serumeiweiß in Ausscheidungen und an Federn

sich pathologisch-anatomisch fibrotische Veränderungen.

Im späteren Stadium kommt es zu Schrumpfungen des Lungengewebes, zur Entwicklung eines perinodulären Lungenemphysems und zur Einengung der pulmonalen Strombahn. Dadurch kann sich eine pulmonale Hypertonie entwickeln.

Symptomatik. Es finden sich keine pathognomonischen klinischen Symptome.

Im Vordergrund stehen Zeichen einer *chronisch obstruktiven Bronchitis*, die auch das Gesamtgeschehen beeinflußt.

Durch die Rückwirkung auf den kleinen Kreislauf kann es zur Entwicklung eines Cor pulmonale kommen.

Beim Vorliegen einer Silikose ist das Risiko, an einer Lungentuberkulose zu erkranken, erheblich höher als bei der Normalbevölkerung. Die Tuberkulose stellt eine schwere Komplikation der Silikose dar (Silikotuberkulose).

Unter Kenntnis der beruflichen Exposition ist die Diagnose aus dem Röntgenbild zu stellen (Abb. 7.16). Nur bei Schwierigkeiten in der Differentialdiagnostik sind invasive Methoden wie transbronchiale Lungenbiopsie, Mediastinoskopie, videoassistierte thorakoskopische Lungenbiopsie (VATS) oder diagnostische Thorakotomie erforderlich.

Die Einteilung der Silikose in drei Stadien sowie zusätzlichen Einteilungsprinzipien unter Berücksichtigung von Art, Größe und Ausdehnung der silikotischen Veränderungen ist für die Vergleichbarkeit, besonders in der Gutachtenpraxis, von besonderem Wert (ILO-Klassifikation 1980).

Eine kausale Behandlung der Silikose gibt es nicht. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Polyvenylpyridin-N-Oxid haben nicht den erwarteten Erfolg gebracht. Behandelt werden muß beim Silikosekranken die chronisch obstruktive Bronchitis, das obstruktive Lungenemphysem und das Cor pulmonale. Diese Patienten sind auch eine Zielgruppe für die ambulante Sauerstofftherapie. Wegen der fehlenden therapeutischen Möglichkeiten sind die Arbeitsplätze so zu verändern, daß eine Exposition gegenüber Quarzstaub ausgeschlossen oder auf ein Mindestmaß reduziert wird.

Einige seltene Erkrankungen durch anorganische Stäube sollen der Vollständigkeit halber erwähnt werden: Aluminiumlunge, Korundschmelzerlunge, Hartmetallfibrose, Berylliose.

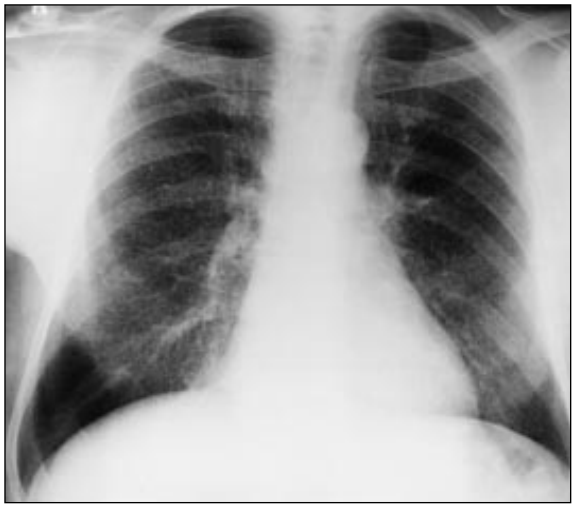


Abb. 7.16 a Silikose I. Geringe Herdbildung im Lungenmantel (2/1; p/p)



Abb. 7.16 b Silikose III. Ausgeprägte doppelseitige Schwielenbildung und grobknötige Veränderungen in beiden Lungen. Nach ILO: Silikose III, C (Schwielenbildung größer als der rechte Oberlappen) und große unscharfe Herde (3–10 mm) in beiden Lungen (3/3; n/n)

7.2.8.3 Asbestose

Bei der Asbestose handelt es sich um eine mehr oder minder stark ausgeprägte Lungenfibrose, die besonders subpleural in den Unterlappen lokalisiert ist.

Die Ätiologie der Asbestose basiert auf der Inhalation asbesthaltiger Feinstäube, die bis in die Alveolen vordringen können und die Pleura visceralis überwinden. Asbestfasern werden im Körper nicht abgebaut, sondern können über Jahrzehnte im Gewebe verbleiben. Auf diesem Wege kommt es zum chronischen Entzündungsreiz mit Fibrosierung, Hyalinisierung und metaplastischer Zellumwandlung. Dabei spielen Mediatorsubstanzen aus Lymphozyten und Makrophagen eine wesentliche Rolle. Asbestinduzierte Erkrankungen entstehen nach mehr oder weniger intensiver Asbestexposition über einen längeren Zeitraum.

Die Möglichkeiten der Asbestexposition sind auch heute noch sehr groß, obwohl die Ablösung asbesthaltiger Materialien inzwischen gesetzlich angewiesen ist.

Die Klärung ätiologischer Zusammenhänge ist besonders bei gutachterlichen Fragestellungen von großer Wichtigkeit und bedarf umfassender arbeitsmedizinischer Kenntnisse, da eine große Zahl von Werkstoffen Asbest enthält. Besonders erschwert ist die Klärung der Zusammenhangsfrage durch die zum Teil jahrzehntelangen Intervalle zwischen Exposition und Erkrankung. Besonders bedeutungsvoll sind Serpentin- (besonders hohe Hitzebeständigkeit) als auch Amphibol-Asbeste (besonders hohe Säurefestigkeit). Eine besondere Eigenschaft von Chrysotil ist die Spaltbarkeit in der Längsrichtung, so daß superfeine Fasern entstehen, die bei einem Längen/Durchmesserverhältnis von 8 : 1 besonders für die *Entstehung von Bronchialkarzinom und Mesotheliom* verantwortlich sind.

Die Symptomatik ist bestimmt durch die Zeichen der Fibrosierung mit Entfaltungsknistern und Rasselgeräuschen in den dorsobasalen Unterlappenabschnitten. Die Lungenfunktion ist im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung und einer Diffusionsstörung verändert.

Diagnose. Der Nachweis von Asbestkörperchen im Sputum, in der bronchoalveolären Lavage sowie im histologischen Bild erhärtet den Zusammenhang zwischen Asbestexposition und Krankheit. Allein vom Nachweis der Asbestkörperchen läßt sich aber nicht das Vorliegen einer Krankheit ableiten (z. B. auch Nachweis von Asbestkörperchen schon relativ kurze Zeit nach geringer Exposition).

Röntgenologisch zeigt sich das typische Bild einer dorsobasal liegenden Lungenfibrose (Abb. 7.17).

Sowohl bei der pulmonalen als auch bei der pleuralen Form sind computertomographische Untersuchungen zu fordern, um ein genaues Bild über die Ausdehnung und wabigen Umbauvorgänge zu erhalten und ein eventuell vorliegendes Bronchialkarzinom rechtzeitig zu entdecken. Die typischen pleuralen Veränderungen (Abb. 7.18) sind mittels Thorakoskopie sehr gut zu erkennen (Pleurahyalinose).

Da es bisher keine therapeutischen Möglichkeiten für die Asbestose gibt, ist die Prophylaxe von allergrößter Bedeutung. Diese besteht nicht nur im persönlichen Schutz beim Umgang mit asbesthaltigen Materialien, sondern generell in einer umweltbewußten Orientierung auf Ersatz von Asbest durch andere Dämmstoffe (künstliche Mineralfasern, man-made-mineral-fibres) und die Sanierung asbestverseuchter Gebäude und Arbeitsplätze.

Die beruflich Exponierten sowie die an Asbestose Erkrankten bedürfen der lebenslangen ärztlichen Überwachung.
Asbestfasern wirken auch kanzerogen. So kommt es bei einer derartigen Exposition besonders häufig zum Auftreten eines Bronchialkarzinoms oder eines Mesothelioms, das im Bereich von Pleura, Peritoneum oder Perikard lokalisiert sein kann (siehe Abschnitt 3.3).



Abb. 7.17a Asbestose mit fibrösen-wabigen Veränderungen in beiden Unterlappen und Pleuraplaques links

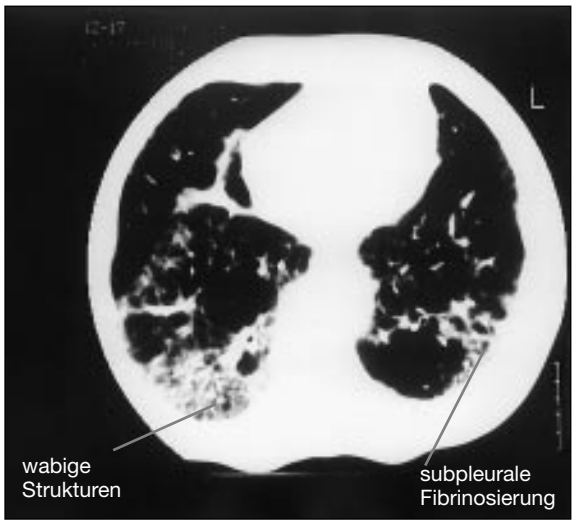


Abb. 7.17b Typische subpleurale Fibrose im CT (anderer Patient)

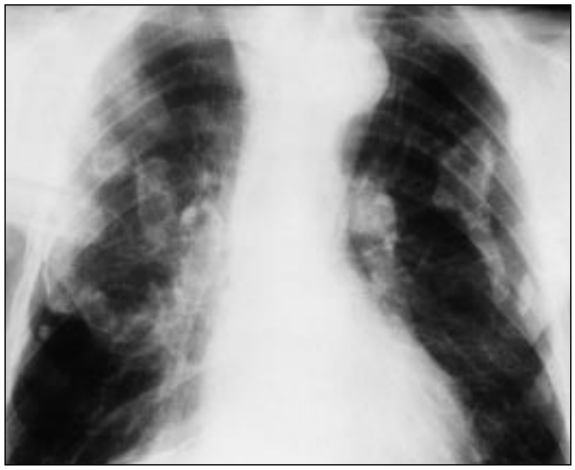


Abb. 7.18 a Pleurale Plaques nach langjähriger geringgradiger Asbestexposition etwa 20 Jahre vor Befundfeststellung

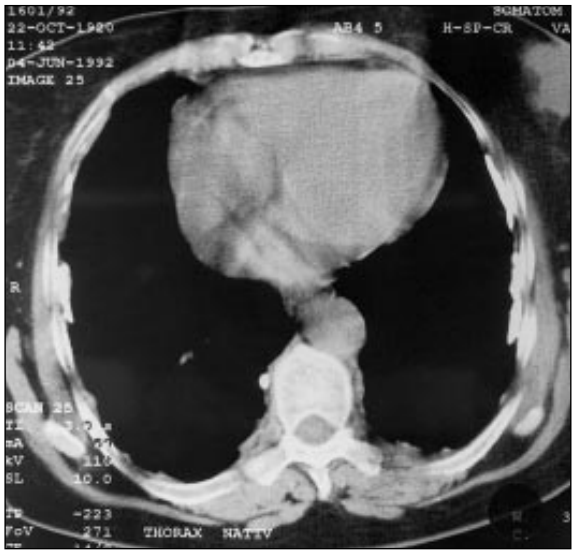


Abb. 7.18 b Pleuraplaques, teilweise Verkalkungen, im CT

7.2.9 Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine meistens chronisch, aber auch akut verlaufende Allgemeinerkrankung, die vorwiegend das lymphatische System in Form einer epitheloidzelligen Granulomatose mit Neigung zur Fibrosierung befällt.

Die Ätiologie der Krankheit ist bisher unbekannt. Inhalationsnoxen werden im Zusammenhang mit der obligatorischen Lungenbeteiligung angenommen. Eine genetische Prädisposition ist wahrscheinlich.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine *epitheloidzellige Granulomatose mit Langhans-Riesenzellen*.

Es können fibrinoide bzw. hyaline Nekrosen auftreten, die sich durch ein feines Netz von Retikulinfasern von der käsigen tuberkulösen Nekrose unterscheiden. Die Epitheloidzellen entwickeln sich aus Makrophagen, die unter dem Einfluß von Lymphokinen aus T-Lymphozyten aktiviert werden (s. Kap. 11.3). Häufigste Lokalisation der Granulome sind die Lymphknoten. Ihnen folgen Lungen, Leber, Milz, Haut, Knochen, Nieren, Skelettmuskulatur, Augen, Herzmuskel und die übrigen Organe in einem geringen Prozentsatz (Abb. 7.19). Immunologische Prozesse spielen in der Pathogenese eine entscheidende Rolle. Dafür sprechen auch Manifestationen, die die Generalisation der Krankheit begleiten wie Erythema nodosum, Polyarthralgie und Iridozyklitis. Es liegt eine allergische Reaktion vom Typ IV (zellvermittelte Immunität) vor.

Die typische Reaktion ist die Ausbildung eines Granuloms, die entscheidende Voraussetzung für die Granulombildung eine Alveolitis. Für diese Annahme sprechen die durch die *bronchoalveoläre Lavage* erhobenen Befunde. Es findet sich eine *Lymphozytose* im Zellbild der BAL mit einer Erhöhung des Anteils von *T-Lymphozyten*. Gleichzeitig kommt es zu einer Verschiebung des Verhältnisses von T-Helfer zu *T-Suppressor-Zellen* zugunsten der *T-Helfer-Zellen* (Tab. 7.7).

Die Epidemiologie weist in Mitteleuropa eine jährliche Inzidenz von etwa 2 : 100 000 Einwohner aus. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer.

Für die Klinik steht die Sarkoidose der Hiluslymphknoten und der Lunge im Vordergrund. Die Entwicklung der Krankheit erfolgt in einer gewissen Gesetzmäßigkeit, ohne daß diese strikt eingehalten wird.

Die Symptomatik ist abhängig vom Verlauf.

Bei der akuten Sarkoidose kommt es zu allgemeinen Symptomen mit Fieber und Leistungsinsuffizienz. Hierher gehören auch die bereits erwähnten Symptome Erythema nodosum, Polyarthralgie und Iridozyklitis.

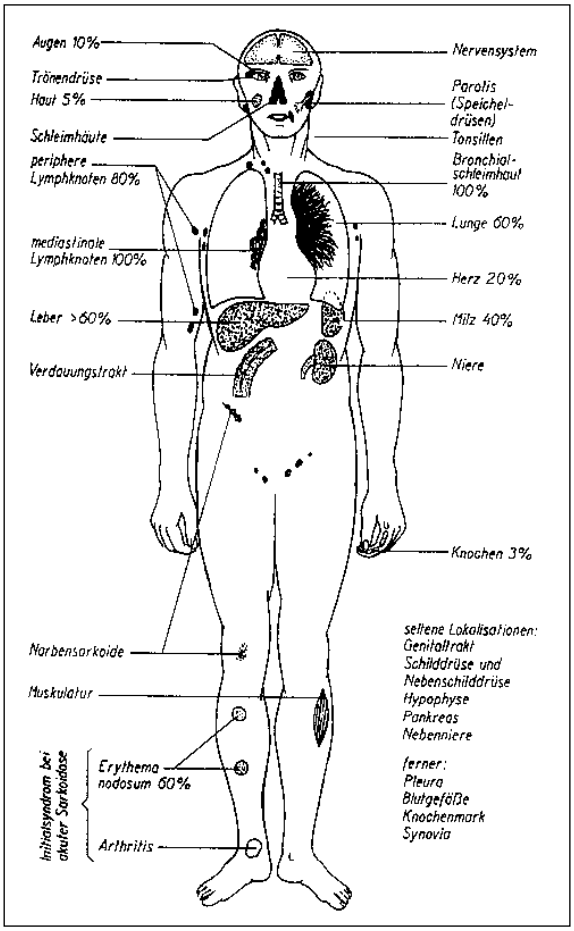


Abb. 7.19 Sarkoidosemanifestationen (n. Wurm mod.)

Im Röntgenbild erfolgt der Nachweis von bihilären Lymphknotenschwellungen, die sich aber mit der gesamten Symptomatik schnell zurückbilden.

Häufiger ist der chronische Verlauf der Sarkoidose, die oft zufällig bei Röntgenuntersuchungen entdeckt wird.

Eine typische Symptomatik gibt es dabei nicht. Erst bei fortgeschrittenen fibrösen Veränderungen ist mit einer Beeinflussung der Lungenfunktion zu rechnen.

Die Diagnostik der Sarkoidose bezieht sich vorwiegend auf Veränderungen im Thorax-Röntgenbild.

Die anamnestischen Angaben (siehe oben) können auf das Krankheitsbild hinweisen. Die für die Sarkoidose angewendete Stadieneinteilung basiert allein auf röntgenologischen Kriterien. Am häufigsten wird die Stadieneinteilung nach Wurm verwendet (Abb. 7.20; 7.21). Von DeRemee wurde eine andere Einteilung (Stadium 0 bis IV) empfohlen, die in der klinischen Praxis aber keine eindeutigen Vorteile bietet.

Zur endgültigen Klärung der Diagnose und aus differentialdiagnostischen Gründen ist eine Histologie anzustreben.

Für die Materialgewinnung stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Bronchoskopisch festgestellte Schleimhautveränderungen mit vermehrter Gefäßzeichnung sowie Einlagerung gelblicher Plaques geben gewisse Hinweise auf das Vorliegen einer Sarkoidose und sind besonders für die Probeentnahme geeignete Orte. Mit einer Schleimhautbiopsie, einer transbronchialen Lungenbiopsie und einer perbronchialen Lymphknotenpunktion wird genügend Material zur histologischen bzw. zytologischen Untersuchung gewonnen. Bei etwa 85 % der Patienten kann damit die Diagnose gesichert werden. Auch hierbei sind Nutzen und Risiko der Untersuchung abzuwägen (s. Therapie).

Wichtige Methoden zur Beurteilung der Ausdehnung der Krankheit und zur Aktivitätsdiagnostik sind die *Gallium-Szintigraphie* und die Bestimmung des *Angiotensin konvertierenden Enzyms* (ACE) sowie die bronchoalveoläre Lavage (BAL).

Mit der Gallium-Szintigraphie werden die epitheloidzelligen Granulome im gesamten Körper erfaßt, so daß sich dadurch eine Aussage ergibt, welche Organe befallen sind. Je mehr frische Granulome im Körper vorhanden sind, desto höher ist der ACE-Wert. Die Zelldifferenzie-

Tabelle 7.7 CD_4/CD_8-Quotient in der bronchoalveolären Lavage bei verschiedenen Krankheiten (nach Costabel)

erhöht	normal	erniedrigt
Sarkoidose	Tuberkulose	exogen-allergische Alveolitis
Berylliose	Lymphangiosis	Silikose
Asbestose	carcinomatosa	arneimittelinduzierte Alveolitis
Morbus Crohn		Brochiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
		HIV-Infektion



Abb. 7.20 Sarkoidose I. Hiläre Lymphknotenphase. Beiderseits tumorige Hili, rechts ausgeprägter als links



Abb. 7.21 Sarkoidose II. Gemischte Phase. Grobherdigstreifige Veränderungen in beiden Lungen. Hili noch deutlich verbreitert

rung aus der BAL ergibt bei der aktiven Sarkoidose eine Lymphozytose mit erhöhtem Anteil von T-Lymphozyten. Diese Lymphozytose und das Verhältnis von T-Helfer- zu T-Suppressor-Zellen ist der Beweis einer entzündlichen Reaktion im Alveolargebiet (Alveolitis).

Im Gegensatz zur Lymphozytose in der BAL findet sich im peripheren Blut eine absolute Lymphozytopenie. Diese Parameter lassen allein keine Bewertung der Aktivität zu, als Verlaufsuntersuchung sind sie aber zur Beurteilung der Prognose der Krankheit von Bedeutung. Der Tuberkulintest ist bei der Sarkoidose sehr häufig negativ, was aber wegen der heute niedrigen Tuberkulosedurchseuchung der Bevölkerung nur einen geringen Aussagewert hat. Die Anergie besteht bei Sarkoidosekranken auch gegenüber anderen Antigenen. Eine spezifische Reaktion stellt der Kveim-Test dar. Hierbei wird aus sarkoidem Gewebe (am besten Milz) ein Extrakt hergestellt und intrakutan injiziert. Es entsteht nach 3 Wochen ein sarkoidoseähnliches, epitheloidzelliges Granulom. Das Antigen im Kveim-Serum konnte jedoch bisher nicht exakt bestimmt werden.

Differentialdiagnostisch können besonders dann Schwierigkeiten auftreten, wenn die Erkrankung im höheren Lebensalter festgestellt oder die Deutung der röntgenologischen Veränderungen nicht durch eine Filmverlaufsserie unterstützt werden kann. Differentialdiagnostisch müssen alle mit Hilus- und Mediastinalverbreiterung und mit disseminierten Herdbefunden einhergehenden Veränderungen einbezogen werden (z. B. malignes Lymphom, Bronchialkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphome, Tuberkulose, organische und anorganische Pneumokoniosen, Berylliose).

Besonders schwer abzugrenzen von der Sarkoidose ist die (seltene) Berylliose. Hier hat sich aber der Lymphozytentransformationstest mit Beryllium als wichtiger Unterscheidungsparameter erwiesen. Die Synopsis von Klinik, Röntgenbefund, Verlauf und Ergebnissen der Aktivitätsparameter aus der BAL und ACE-Bestimmung führen zur endgültigen Diagnose der Sarkoidose.

Die Therapie der Sarkoidose muß in erster Linie die Tatsache berücksichtigen, daß sie eine hohe spontane Rückbildungstendenz aufweist. Nur etwa 20 % der Sarkoidose-Patienten sind behandlungsbedürftig.

Es ist deshalb zweckmäßig, die Therapie, die mit Glucocorticoiden in mittlerer Dosierung (40mg / die Anfangsdosis für 4 Wochen, danach wöchentlich Rückgang um 5 mg / die bis 10 mg / die oder 20 mg jeden 2. Tag) durchgeführt wird, erst nach einer mindestens halbjährigen Beobachtungszeit einzuleiten. Die Entscheidung zur Therapie ist von der Entwicklung des klinischen Befundes und dem Ausfall der Aktivitätsparameter abhängig.

Eine Therapie muß eingeleitet werden, wenn eine Funktionseinschränkung der Atmung nachgewiesen wird, die intrathorakalen Veränderungen progredient sind, sich die röntgenologischen Veränderungen nach 12 Monaten Beobachtungszeit nicht verändert haben oder eine extrapulmonale Organbeteiligung vorhanden ist.

Besonders wichtig ist die rechtzeitige Behandlung bei Beteiligung des Myokards (Herz-Rhythmus-Störungen) und des Auges. Langzeituntersuchungen haben bei Behandelten und Unbehandelten die gleiche Menge an Rezidiven ergeben.

7.2.10 Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom ist die häufigste maligne Neubildung der Atmungsorgane. Epidemiologische Untersuchungen weisen darauf hin, daß weltweit das Bronchialkarzinom inzwischen die häufigste Krebserkrankung ist.

Epidemiologie. Die Zahl der Neuerkrankungen beträgt in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt ca. 45 000/Jahr, die Mortalität ca. 35 000/Jahr. Das Bronchialkarzinom ist vorwiegend eine Erkrankung der Männer im höheren und mittleren Lebensalter. Das Geschlechtsverhältnis Männer zu Frauen beträgt 7 : 1. In den letzten Jahren ist der Anteil der Frauen gestiegen.

Ätiologisch steht das Zigarettenrauchen ganz im Vordergrund. Andere Umweltfaktoren spielen demgegenüber eine untergeordnete Rolle.

Unter den beruflichen Krebsnoxen nimmt Asbest die erste Stelle ein. Gesichert ist der Zusammenhang zwischen Erkrankung und Exposition gegenüber Chrom, Nickel, ungesättigten zyklischen Kohlenwasserstoffen, chlorierten Ethern, D-Methylsulfat sowie ionisierender Strahlung. Die Anerkennung als Berufskrankheit unterliegt strengen Maßstäben.

Pathologisch-anatomisch sind fünf histologische Typen des Bronchialkarzinoms zu unterscheiden. Die Zuordnung in eine dieser Gruppen ist für die Therapie bedeutungsvoll. Folgende Typisierung wurde von der WHO empfohlen:

1. Plattenepithelkarzinom (epidermoides Karzinom).
2. Kleinzelliges Karzinom.
3. Adenokarzinom.
4. Großzelliges Karzinom.
5. Karzinome mit teils drüsiger, teils plattenepithelartiger Differenzierung ohne genaue Zuordnungsmöglichkeit (adenosquamöses Karzinom).

Bronchialkarzinome werden häufig spät entdeckt und haben insgesamt eine schlechte Prognose.

Die Symptomatik kleinerer Bronchialkarzinome ist zunächst gering bzw. es bestehen überhaupt keine Symptome. Kleine periphere Karzinome, die meist durch Reihenuntersuchungen erfaßt werden, können chirurgisch behandelt werden und haben eine gute Prognose.

Abhängig vom Wachstum des Bronchialkarzinoms kommt es zunehmend zu klinischen Allgemeinsymptomen mit Husten, Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz und Gewichtsverlust.

Diese Symptome liegen bei etwa 30 % der peripheren und bei 70 % der zentralen Karzinome bereits bei der Ersterfassung vor.

Blutiger Auswurf ist meist ein Zeichen fortgeschrittenen Tumorwachstums.

Wird durch den Tumor ein Bronchialabschnitt verlegt, entsteht eine Atelektase und eine Obstruktionspneumonie, die lediglich die klinischen Zeichen der Pneumonie mit Fieber und Dyspnoe bieten können. Klinischer und röntgenologischer Befund stellen deshalb eine Indikation zur Antibiotikatherapie dar, die meist zu einer guten Rückbildung der entzündlichen Veränderungen führt. Atelektatische Pneumonien sind auch nach guter Rückbildung unter der Therapie immer eine Indikation zur Bronchoskopie. Bei Ausfall größerer Lungenabschnitte aus der Ventilation kommt es beim Atmen zum Nachschleppen der befallenen Thoraxseite.

Bedauerlicherweise werden sowohl bei klinischen als auch bei röntgenologischen Hinweisen oftmals nicht die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen eingeleitet, so daß es zu unverantwortlich langen Verschleppungszeiten kommt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt, bezogen auf alle Bronchialkarzinome, bei wenig über 5 %.



Abb. 7.22 Peripheres Bronchialkarzinom im rechten Oberlappen

Perkutorisch und auskultatorisch sind Dämpfung, Bronchialatmen und Rasselgeräusche vorhanden. Mitunter hört man auch ein scharfes Stenoseatmen. Häufig liegt gleichzeitig ein Pleuraerguß vor, so daß die Auskultationsphänomene aufgehoben sein können.

Bei der klinischen Untersuchung der Patienten ist besonders auf vergrößerte Lymphknoten in der Fossa supraclavicularis und in der Fossa axillaris zu achten.

Röntgenologisch sind beim *peripheren Bronchialkarzinom* die typische polyzyklische Struktur und in das Lungengewebe vordringende zarte, streifige Ausläufer (Krebsfüße) zu erkennen (Abb. 7.22). Die Lokalisation ist mittels Frontalaufnahme und Tomographie genau zu bestimmen. Für die Entscheidung zur operativen Behandlung ist eine Computertomographie der Lungen (Abb. 7.23) und des Oberbauchs erforderlich (Ausschluß von Metastasen).

Zentrale Bronchialkarzinome können sich lange hinter dem Mediastinalschatten verbergen. Sie werden meistens erst erkannt, wenn der Patient mit Symptomen (meist langanhaltender Husten) zum Arzt kommt. Es ist deshalb erforderlich, bei einem Patienten, der länger als 3 Wochen hustet („21-Tage-Huster“) Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen anzufertigen.

Eine Verbreiterung des Mediastinums und polyzyklische Verbreiterung der Hilusstrukturen weisen auf das Vorliegen eines bereits fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms hin (Abb. 7.24). Bei Atelektasen oder Obstruktionspneumonien erkennt man meistens einen Kernschatten, der der Lage des Tumors entspricht. Mit der Computertomographie ist die genaue Lokalisation des Tumors und die Klärung der Beziehungen des Tumors zu den Nachbarorganen möglich (Abb. 7.25).

Das Bronchialkarzinom kann zu einer Vielzahl röntgenologisch nachweisbarer Veränderungen führen. Deshalb muß bei jedem röntgenologischen pathologischen Befund ein Bronchialkarzinom ausgeschlossen werden (Abbildung 7.25).

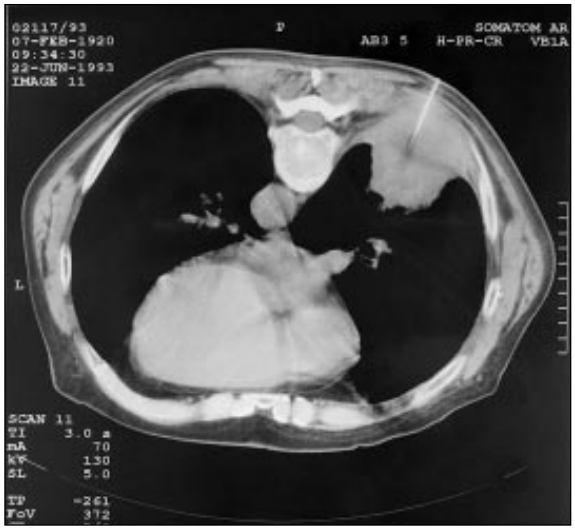
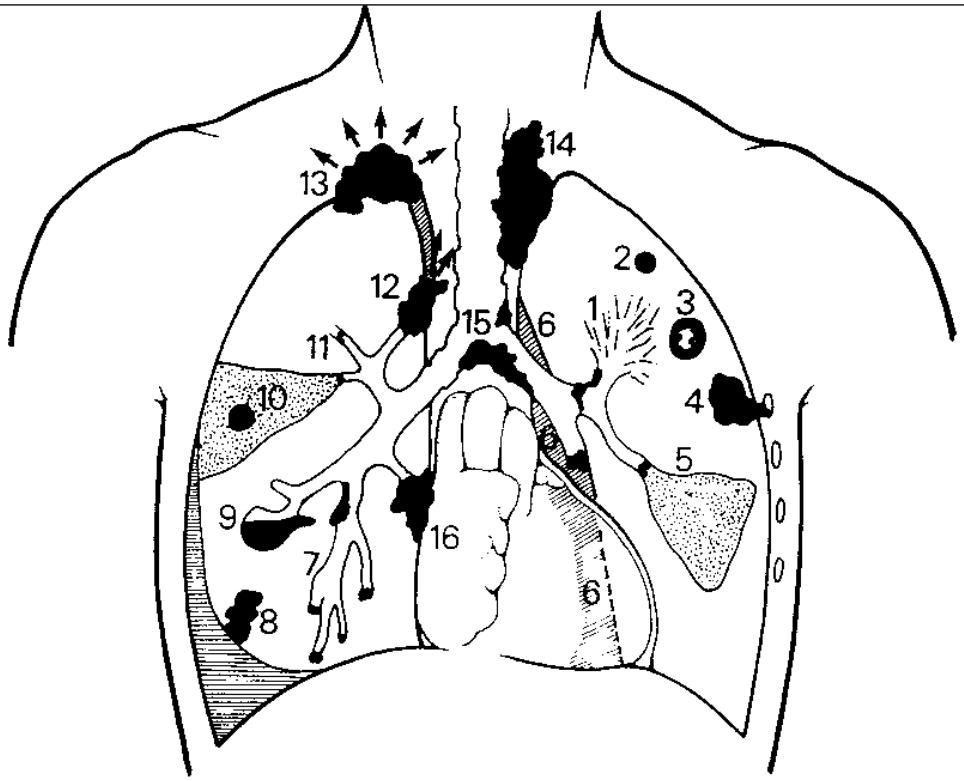


Abb. 7.23 Peripheres Bronchialkarzinom rechter Oberlappen mit Einbruch in die Pleura und die Thoraxwand. Punktionsnadel (Rotex-Nadel) im Tumor. Man erkennt das aus eine Hülse und einer Spiralnadel, die durch die Hülse vorgeschoben ist, bestehende Instrument



Abb. 7.24 Zentrales Bronchialkarzinom mit Retentionspneumonie des rechten Oberlappens



1. Hiläres Lungenkarzinom mit endobronchialem Wachstum. (Relativ frühzeitige Hustensymptomatik). 2. Typischer Rundherd. 3. Tumorkaverne (beachte die dicke Wandung). 4. Subpleuraler Herd mit Infiltration der Thoraxwand. 5. Obstruktiver Segmentverschluß mit Retentionspneumonie, bei 10. bereits mit Abszeßbildung. 6. Atelektase, die durch den Herzschatten verdeckt ist (seitliche Röntgenaufnahme !). 7. Sekundäre Bronchiektasen durch Teilstenose. 8. Pleuranaher Herd mit Erguß. 9. Nekrotisierender Tumor mit Bronchusdrainage (Abszeßsymptomatik). 11. Obstuktives Emphysem auf Grund eines Ventilmechanismus. 12., 13. Ausbrecher des Karzinoms in das Mediastinum in Richtung auf die V.cava (obere Einflußstauung) bzw. als Pancoasttumor. 14. Lymphknotenbefall im oberen Mediastinum und paratracheal bis in die Fossa clavicularis reichend (Befundfeststellung durch Lymphknotenbiopsie oder Mediastinoskopie).
15., 16. Übergreifen des Karzinoms auf die Trachea bzw. auf das Perikard.
Achtung ! Ein Brochialkarzinom kann auch bei normalem Röntgenbefund vorliegen.

Abb. 7.25 Die häufigsten Manifestationen des Bronchialkarzinoms (n. Grunze)

Das Bronchialkarzinom metastasiert auf dem Lymphweg und hämatogen in andere Organe. Im Vordergrund stehen dabei Hirn, Nebennieren, Knochen und Leber.

Andererseits können sich in der Lunge Metastasen anderer Organtumoren absiedeln (Mammakarzinom, hypernephroides Nierenkarzinom, Ovarialkarzinom, Schilddrüsenkarzinom). Lungenmetastasen sind meist kreisrund oder oval, glatt begrenzt und homogen. Häufig treten mehrere Herde gleichzeitig auf. Pneumonische Formen sind möglich. Die *Lymphangiosis carcinomatosa* entsteht durch die Ausbreitung des Tumors auf dem Lymphweg und ist röntgenologisch durch eine netzige Lungenzeichnung gekennzeichnet.

Die Behandlung des Bronchialkarzinoms ist abhängig von seiner histologischen Zuordnung.

Für alle Typen mit umschriebener Ausbreitung ist die operative Entfernung die wichtigste therapeutische Maßnahme.

Die Ausdehnung der Operation (Lobektomie, Pneumonektomie) ist abhängig von der Ausbreitung des Tumors in den Bronchien bzw. im Lungenparenchym. Lappengrenzen werden häufig respektiert, können andererseits aber auch früh-

zeitig durchbrochen werden. Karzinome im Stadium I (bis T_2, N_0, M_0) und II (bis T_2, N_1, M_0), in Ausnahmefällen auch Stadium III a (bis T_3, N_2) sind operabel (Tab. 7.8).

Die TNM-Klassifikation bietet die Möglichkeit der Therapiewahl, der Einschätzung der Prognose und der Vergleichbarkeit von Therapieergebnissen (Tab. 7.9).

Wenn auch nur etwa 20 bis 30 % der diagnostizierten Bronchialkarzinome einer Resektionsbehandlung zugängig sind, können die 5-Jahres-Überlebensraten für diese Gruppe mit 30 bis 40 % als recht gutes Ergebnis gewertet werden. Auch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, das wegen seiner frühzeitigen Metastasierungstendenz eher als Systemkrankheit imponiert, sollten größere umschriebene Tumormassen operativ entfernt werden.

Im Gegensatz zu den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (Plattenepithel, Adenokarzinom) weist das kleinzellige Bronchialkarzinom eine sehr gute Chemo- und Strahlensensibilität auf.

Die Chemotherapie wird grundsätzlich als Polychemotherapie durchgeführt. Für eine Kombinationstherapie stehen Adriamycin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Oncovin (ACO-Schema), Cisplatin, Etoposid und eine Reihe weiterer Medikamente zur Verfügung.

Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt bei „limited disease“ zwischen 12 und 14 Monaten, bei „extensive disease“ 7 Monate. Die Ergebnisse der kombinierten Chemo- und Strahlentherapie sind ermutigend. Bei „limited disease“ werden bis zu 50 % und bei „extensive disease“ etwa 20 % komplette Remissionen erzielt. Die zusätzliche Bestrahlung des Gehirns wird kontrovers diskutiert, da sie offensichtlich keinen Einfluß auf die Überlebensrate hat.

Tabelle 7.8 Stadiengruppierung des Bronchialkarzinoms

Okkultes Karzinom	TxN_0M_0		
Stadium 0:	$T_{is}N_0M_0$		
Stadium I:	$T_1N_0M_0$	$T_2N_0M_0$	
Stadium II:	$T_1N_1M_0$	$T_2N_1M_0$	
Stadium III a:	$T_1N_2M_0$	$T_2N_2M_0$	$T_2N_{0-2}M_0$
Stadium III b;	$T_{1-3}N_3M_0$	$T_4N_{0-3}M_0$	
Stadium IV:	$T_{1-4}N_{0-3}M_1$		

Für die nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome ist die Strahlentherapie eine wichtige Therapiemaßnahme, die allerdings bei von vornherein ungünstiger Ausgangssituation (nur nichtoperable Karzinome werden bestrahlt) nur eine palliative Maßnahme darstellt.

Das Bronchialkarzinom ist eine vermeidbare Erkrankung, wenn man weiß, daß 85 % der Erkrankungen auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen sind. Gesundheitserzieherische Maßnahmen gehören ebenso zu den ärztlichen Aufgaben, wie die Durchführung einer wirksamen Therapie.

Beim Bronchialkarzinom können eine Reihe *paraneoplastischer Syndrome* beobachtet werden (atypisches Cushing-Syndrom, Lambert-Eton-Syndrom, Marie-Bamberger-Syndrom).

7.2.11 Mißbildungen, Anomalien

In der Fetalentwicklung kann es durch unterschiedliche Ursachen zu einer Reihe von Mißbildungen der Lunge kommen, die oft mit anderen Mißbildungen vergesellschaftet sind.

Lungenagenesie: Eine Lunge ist überhaupt nicht angelegt.

Es kommt zur Verlagerung der vorhandenen Lunge und des Mediastinums auf die Seite der fehlenden Lunge. Diese Mißbildung tritt sehr selten auf.

Lungenaplasie: Die Lungenknospen sind angelegt. Man findet einen blindendenden Bronchus ohne Lungengewebe.

Lungenhypoplasie: Die Lunge ist zwar angelegt, es sind aber Veränderungen in Gefäßen, Bronchien und Lungen vorhanden. Veränderungen im Bereich der Alveolarstruktur sind möglich.

Wabenlunge: Wabige, emphysematische Veränderungen des Lungenparenchyms. Häufig werden Wabenlungen erst im mittleren Lebensalter im Verlauf entzündlicher Erkrankungen entdeckt.

Lungensequestration (Lungenseparation): Hierbei handelt es sich um eine intralobär (innerhalb eines Lungenlappens) oder extralobär (mit eigenem Pleuraüberzug) liegende Veränderung der Lunge mit Gefäßversorgung aus der Aorta. Dabei entstehen Bronchiektasen bzw. Wabenbildungen. Im Röntgenbild ist eine parakardiale

Tabelle 7.9 Bronchialkarzinom

TNM: Klinische Klassifikation

T-Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen imSputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch brochoskopisch sichtbar.
T0 Kein Anhalt für Primärtumor.
Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbrochus (Hauptbrochus frei).
T2 Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung:
- Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung,
- Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina,
- Tumor infiltriert viszerale Pleura,
- assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge.

T3 Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superio), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal de Carina[1], aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge.
T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; oder Tumor mit malignem Pleuraerguß.

Lunge	
TX	Positive Zytologie
T1	≤ 3 cm
T2	> 3 cm/Ausbreitung in Hilusregion/Invasion von viszeraler Pleura/partielle Atelektase
T3	Brustwand/Zwerchfell/Perikard/mediastinale Pleura u.a./totale Atelaktase
T4	Mediastinum/Herz/große Gefäße/Trachea/Speiseröhre u.a./maligner Erguß
N1	Ipsilateral/hilär peribronchial
N2	Ipsilateral mediastinal
N3	Kontralateral mediastinal/Skalenus- oder supraklavikulär

N-Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
NO Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
N1 Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/ode in ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors).
N2 Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten.
N3 Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten.

M-Fernmetastasen

MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
MO Keine Fernmetastasen.
M1 Fernmetastasen.

Die Kategorie M1 kann wie folgt spezifiziert werden:

Lunge	PUL	Knochenmark	MAR
Knochen	OSS	Pleura	PLE
Leber	HEP	Peritoneum	PER
Hirn	BRA	Haut	SKI
Lymphknoten	LYM	Andere Organe	OTH

Verschattung festzustellen. Anschluß an das Bronchialsystem kann fehlen. Die häufigsten Symptome bei der Lungensequestration sind häufige Infekte und Hämoptysen.

Lobus venae azygos: Relativ häufig zu beobachtende Anomalie im Bereich des Oberlappens, der durch zu weit lateral beginnendes Absinken der Vena azygos entsteht und dadurch zur Duplikation der Pleurablätter führt. Das Röntgenbild ist typisch.

Szimitar-Syndrom: Seltene Mißbildung mit Hypoplasie und anomalem venösen Abfluß rechts. Die rechten Lungenvenen bilden einen gemeinsamen Gefäßstamm und münden in die Vena cava

inferior. Im Röntgenbild sieht man krummsäbelartigen Gefäßverlauf im rechten Unterlappen.

Arterio-venöse Fistel: Sie ist die häufigste Mißbildung. Hierbei liegen intrapulmonale Kurzschlußverbindungen zwischen arteriellen und venösen Gefäßen vor. Oft sind diese Veränderungen multipel vorhanden. Röntgenologisch liegt ein meist typischer Befund mit rundherdartiger glatter Verdichtung vor, an dem typischerweise die Gefäße deutlich erkennbar sind.

Weitere Mißbildungen und Anomalien können hier nur erwähnt werden: Fehlanlagen und Anomalien des Bronchialsystems, überzählige Lungenlappen, angeborene Trachealstenose, ösophago-tracheale Fisteln, Gefäßanomalien (z. B. Vascular sling) mit Einfluß auf Bronchien und Lungen.

7.3 Erkrankungen der Pleura

7.3.1 Pleuritis

Die Pleuritis ist eine akut oder chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung der Pleura. Sie kann ohne (Pleuritis sicca) oder mit (Pleuritis exsudativa) Flüssigkeitsansammlung (Exsudat) einhergehen.

Ätiologisch stehen Infektionen im Vordergrund, die von den Lungen auf die Pleura übergreifen. Von Infektionen unabhängig treten Pleuritiden bei Kollagenkrankheiten auf (rheumatisches Fieber, Lupus erythematodes) und sind oft die erste klinische Manifestation dieser Krankheiten. Im Rahmen einer Polyserositis ist die Beteiligung der Pleura häufig (Meigs-Syndrom).

Bis zum jungen Erwachsenenalter ist die Pleuritis auch heute noch häufig Ausdruck einer frischen tuberkulösen Infektion in der Primärinfektionsphase mit Generalisation. Bei älteren Menschen kommen besonders Durchwanderungspleuritiden bei entzündlichen Lungenprozessen in Betracht.

Es sollte aber auch hier an eine Tuberkulose (postprimäre Phase) gedacht werden. Daher muß in jedem Falle ein Tuberkulintest angelegt werden.

Ein Pleuraerguß ist bei alten Menschen oft Ausdruck einer kardialen Insuffizienz.

Dabei unterscheidet sich dieses Transsudat vom Exsudat durch seinen niedrigen Zell- und Eiweißgehalt (Leukozyten $< 1 \times 10^9$/l. Eiweißgehalt unter 30 g/l) sowie durch das spezifische Gewicht (< 1,015 beim Ablesen Temperaturkorrektur erforderlich!).

Die makroskopische Beurteilung eines Pleuraergusses läßt bereits Rückschlüsse auf seine Ätiologie zu. Klare, seröse, bernsteinfarbene Ergüsse sind meist Exsudate, können aber auch Begleiterguß einer Pneumonie oder anderer Lungenerkrankungen sein. Hämorrhagische Ergüsse sprechen für das Vorliegen eines Lungen- oder Pleuratumors, während ein milchig-gelblicher Erguß (chylöser Erguß) bei Mediastinaltumoren, aber auch bei Tuberkulose auftreten kann. Ein rahmig-gelblicher oder blutig-trübseröser Erguß findet sich beim Pleuraempyem. Die Abklärung von Ergüssen unbestimmter Ätiologie sollte mit Hilfe der Thorakoskopie erfolgen. Hier sieht man bei der Tuberkulose kleine gelbliche Herde auf entzündlich gerötetem Untergrund. Das Bild des Tumors ist sehr unterschiedlich und schwankt von miliarer Aussaat bis zum großen Pleuratumor.

Pathologisch-anatomisch liegen Entzündungszeichen mit vermehrter Kapillarfüllung und leukozytärer Infiltration sowie Fibrinabsonderungen vor. Bei spezifischen Befunden sind die entsprechenden Veränderungen (Granulome, Tumorgewebe) vorhanden. Die Diagnostik der Pleuraergüsse mittels zytologischer Untersuchungsverfahren hat sich bei der Tumordiagnostik bewährt. Läßt sich ein Erguß durch therapeutische Maßnahmen nicht beeinflussen, so kann es durch Organisation des Ergusses zur Ausbildung einer *Pleuraschwarte* kommen. Aus dieser ist eine histologische Zuordnung im allgemeinen nicht mehr möglich (Ausnahme: Spitzenschwiele bei Tuberkulose mit spezifischem Gewebe). Durch eine Schwarte wird die Ventilation behindert (Restriktion).

Pleuritis sicca

Symptome.

Bei der Pleuritis sicca bestehen Reizhusten und starke Schmerzen bei der Inspiration. Dadurch wird die Atmung beeinträchtigt.

Auskultatorisch findet sich ein pleuritisches Reibegeräusch (Lederknarren). Es gibt keine Unterschiede zwischen In- und Exspiration. Manche Patienten hören und fühlen dieses Geräuschphänomen.

Die Diagnose wird aus Anamnese, klinischem Verlauf und Untersuchungsbefund gestellt. Anamnestisch wird meist nur ein kurzer Verlauf, eher ein akuter Krankheitsbeginn, mitgeteilt. Klinisch finden sich die Zeichen der akuten Entzündung mit erhöhten Temperaturen und Pleuraschmerzen, die auch in das Abdomen ausstrahlen können. Daher ist differentialdiagnostisch eine umfassende Abklärung erforderlich. Die Pleuritis sicca ist im Röntgenbild nicht erkennbar, die Zwerchfellbeweglichkeit kann bei der Durchleuchtung aber deutlich eingeschränkt sein.

Die Behandlung erfolgt mit Analgetika und Antiphlogistika (Salizylate, Indometacin, Glucocorticoide). Der Einsatz von Morphin kann notwendig sein, um in diesem Falle die Atmung aufrecht zu erhalten. Ergänzende Maßnahmen sind Brustwickel, eventuell mit durchblutungsfördernden Mitteln.



Abb. 7.26 Ausgeprägte Pleutitis exsudativa. Durch Pleurabiopsie histologisch gesicherte tuberkulöse Pleuritis bei einer 30jährigen Patientin

Pleuritis exsudativa

Symptomatik.

Bei der Pleuritis exsudativa bestehen außer einer von der Menge des Exsudates abhängigen Luftnot keine allgemeingültigen Zeichen. Kleinere Ergüsse bleiben meist unbemerkt. Röntgenologisch lassen sich erst Ergußmengen nachweisen, die über 500 ml liegen (Abb. 7.26).

Bei der Inspektion findet sich ein deutliches Nachhinken der erkrankten Thoraxseite bei der Atmung, eventuell auch verstrichene Interkostalräume.

Die Diagnose der Pleuritis exsudativa ist klinisch durch Auskultations- und Perkussionsbefund zu stellen. Dämpfung mit Hinüberreichen auf die Gegenseite im unteren Abschnitt, aufgehobenes Atemgeräusch über dem Unterlappen und seitlich aufsteigende Zone mit feinblasigen Rasselgeräuschen sind die typischen Symptome.

Gesichert wird der Erguß durch die Pleurapunktion.

Probepunktion und therapeutische Punktion sollten im Interesse des Patienten gleichzeitig erfolgen.

Die Behandlung muß in erster Linie die Grundkrankheit betreffen. Dazu ist die Diagnostik auf alle Krankheiten auszudehnen, die für die Ergußbildung in Betracht kommen. Daneben sind zur Vermeidung von Adhäsionen und Schwartenbildungen Glucocorticoide einzusetzen. Häufige Pleurapunktionen sollten, wenn möglich, vermieden werden.

Pleuraempyem

Wenn ein meta- oder postpneumonischer Erguß therapeutisch nicht zu beeinflussen ist oder ein Lungenabszeß oder eine tuberkulöse Kaverne in die Pleura perforieren, kann ein Pleuraempyem auftreten.

Beim Pleuraempyem besteht eine ausgeprägte Symptomatik, die durch hohes Fieber, Schüttelfrost, Leukozytose, Hypalbuminämie und Anämie gekennzeichnet ist.

Diagnostik. Klinische Kriterien (Fieber, Dyspnoe, Dämpfung) und bildgebende Verfahren (Verschattung mit oder ohne Luftansammlung, Spiegel) sowie Pleurapunktion und bakteriologische Untersuchung sichern die Diagnose (Abbildung 7.27).

Therapie. Zur Entleerung des Eiters wird der Pleuraspalt sonographisch gestützt perkutan durch Anlage zweier Thoraxdrainagen (postinterventionelle Spülung) drainiert. Alternativ können mittels einer Minithorakotomie die Saug- und Spüldrainagen plaziert werden. Eine

gezielte Antibiotikatherapie ist indiziert. Gelingt es nicht, durch Spülbehandlung das Empyem innerhalb von drei bis vier Wochen zu beseitigen, ist eine Drainagebehandlung angezeigt.

Führt diese nicht zum Ziel, kommen thoraxchirurgische Maßnahmen in Betracht (Schwartensackexstirpation). Bei zu spät einsetzender oder unzureichender Therapie der Pleuritis bzw. des Pleuraempyems entstehen großflächige Adhäsionen (Pleuraschwarten), die neben der Fesselung der Lunge auch zu Verziehungen der Mediastinalorgane und zur Einengung des knöchernen Thorax führen können. Spitzenschwielen sind das typische Zeichen einer früher durchgemachten Lungentuberkulose. Aus der Zeit der Kollapstherapie der Tuberkulose findet man heute noch als wesentlichen Teil eines posttuberkulösen Syndroms Restzustände (verkalkte Pleuraschwarte nach Pneumothoraxbehandlung).



Abb. 7.27 Metapneumonisches Pleuraempyem bei einem 69jährigen Patienten

7.3.2 Pneumothorax

Ein Pneumothorax liegt vor, wenn durch Verletzung der Pleura Luft in den Pleuraraum eintritt und dadurch die Lunge kollabiert.

Ätiologisch sind Verletzungen der Thoraxwand (*äußerer Pneumothorax*) oder Verletzungen der Lungen *(innerer Pneumothorax)* verantwortlich zu machen.

Der äußere Pneumothorax kann eine offene Verbindung nach außen haben (*offener Pneumothorax)* oder geschlossen sein. Ein *Spannungspneumothorax* entsteht, wenn durch einen Ventilmechanismus ständig Luft in den Brustraum eindringt und zu einem Überdruck führt. Die Folge davon ist eine Verdrängung des Mediastinums und des Herzens nach der gesunden Seite und des Zwerchfells nach unten.

Dadurch entsteht eine Rückflußbehinderung in das Herz und es kommt zum Bild der mediastinalen Einflußstauung.

Die Symptomatik beim akuten Pneumothorax ist gekennzeichnet durch einen stechenden *Schmerz* in der betreffenden Thoraxseite, gefolgt von *Atemnot*. Beim *Spannungspneumothorax* kommt es zusätzlich zu *Zyanose*, *Halsvenenstauung* und *Tachykardie*, bei nicht rechtzeitig einsetzender Therapie zur *Schocksymptomatik* (Differentialdiagnose Herzinfarkt, Lungenembolie). Mediastinal- und Hautemphysem verstärken die Symptomatik.

Die Diagnose ergibt sich aus dem Auskultationsbefund mit aufgehobenem Atemgeräusch und dem typischen Perkussionsbefund (Schachtelton). Das tiefstehende unbewegliche Zwerchfell ist ein weiteres Zeichen. Sicherheit bringt aber erst der Röntgenbefund. Dieser zeigt die mehr oder weniger stark kollabierte Lunge (Abb. 7.28).

Die Behandlung eines kleinen Spontanpneumothorax (Mantelpneumothorax) kann ohne aktive Maßnahmen erfolgen.

Ist die Lunge mehr als 2 cm von der Brustwand entfernt, muß man drainieren und mit einem Sog von etwa 30 cm H_2O saugen, wenn mit einer Absaugung über eine Kanüle der Pneumothorax nicht entfaltet werden kann. Die Anlage der Drainage erfolgt entweder im 2. Interkostalraum vorn oder besser im 3. bis 4. ICR in der vorderen Axillarlinie.

Der Spannungspneumothorax ist ein pulmonaler Notfall und verlangt sofortige Drainage.

Der Einstich einer großkalibrigen Kanüle führt zum Ausströmen der unter Spannung stehenden Luft im Brustraum und damit zur Rückkehr der Mediastinalorgane in ihre normale Lage.

Beim Versagen der Drainagebehandlung kommt ebenso wie beim relativ häufigen Rezidiv die Dekortikation in Betracht.



Abb. 7.28 Spontanpneumothorax

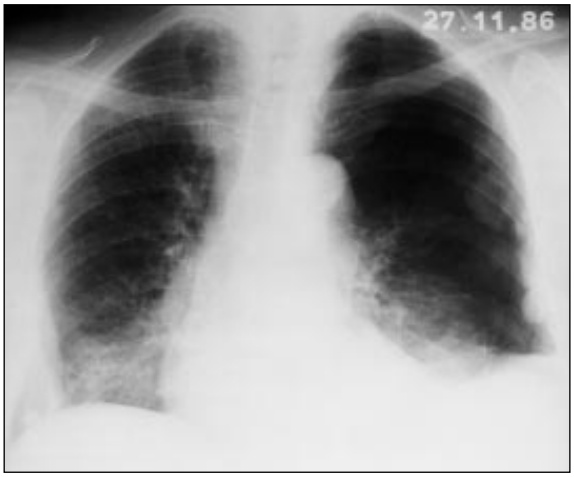


Abb. 7.29 Pleuramesotheliom links mit typischer bogiger Pleuraverdichtung. Durch den zur Durchführung der Thorakoskopie angelegten Pneumothorax kommen die Pleuraveränderungen besonders deutlich zur Darstellung. Rechts findet sich das typische Bild der Asbestose mit von kranial nach kaudal zunehmender Fibrose.

7.3.3 Pleuratumoren

Primäre Pleuratumoren sind selten. *Fibrome* gehen vorwiegend von der Pleura visceralis aus und sind meist gestielt. Die Oberfläche ist glatt. *Lipome* liegen parakardial dem vorderen Mediastinum an. Sie weisen eine auf der seitlichen Röntgenaufnahme nachweisbare typische nasenförmige Ausziehung in den großen Lappenspalt auf. Weitere benigne Tumoren sind *Neurinome, Chondrome, Leiomyome* und *Myofibrome*. Die *Pleurahyalinose*, die eine typische Verkalkungstendenz aufweist, ist Folge einer Asbestexposition (Abb. 7.18).

Der *wichtigste maligne Pleuratumor* ist das Pleuramesotheliom (Abb. 7.29). *Dieses ist in einem hohen Prozentsatz Folge einer Asbestexposition (beruflich und außerberuflich)*.

Es gibt drei Erscheinungsformen dieses Tumors:

- Isolierte Tumoren (äußerst selten, Prognose nach Resektion günstiger als bei den übrigen Formen).
- Multiple Tumoren mit mehrbogiger Pleuraverdickung und starken Schmerzen.
- Schwartige Mesotheliome, die durch zunehmende Schwartenbildung mit Schrumpfung des Brustkorbs und starken Schmerzen einhergehen.

Die Diagnose des Tumors erfolgt durch Pleurabiopsie mit speziellen Nadeln, durch thorakoskopische Gewebsentnahme oder durch Thorakotomie. Nur isoliert wachsende Pleuramesotheliome können operativ entfernt werden. Die Prognose des Pleuramesothelioms ist sehr schlecht.

Weiterführende Literatur

Böttger, D.: Sarkoidose. Theorie und Praxis. Barth, Leipzig 1982

Casaburi, R., Petty, T. L.: Principles and Practice of Pulmonary Rehabilitation. W. B. Saunders Comp., Philadelphia – London – Toronto – Montreal u. a. 1993

Comroe, H. J. F.: Physiologie der Atmung. Schattauer, Stuttgart 1968

Ferlinz, R. (Hrsg.): Diagnostik in der Pneumologie. 2. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart – New York 1992

Fraser, R. G.; Parè, J. A. P., Fraser, R. S., Genereux, G.P.: Diagnosis of Diseases of the Chest, 3rd. edit. W. B. Saunders Comp., Philadelphia – London – Toronto – Montreal u. a. 1989

James, D. G., Studdy, P. R.: Lungen- und Atemwegserkrankungen. Ullstein Mosby, Berlin – Wiesbaden 1994

Hausen, T.: Atemwegserkrankungen. Ullstein Mosby, Berlin – Wiesbaden 1993

Konetzke, G. W., Gibel, W., Swart, H., Lohs, K. H.: Krebserregende Faktoren in der Arbeitsumwelt. Volk und Gesundheit, Berlin 1980

Konietzko, N., Wendel, H., Wiesner, B.: Erkrankungen der Lunge. Walter de Gruyter, Berlin 1995

Lange, A.: Anamnese und klinische Untersuchung. 4. Aufl., Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London u. a., 1993

Netter, F. H.: Farbatlanten der Medizin. Bd.4, Atmungsorgane. Georg Thieme, Stuttgart – New York 1982

Nolte, D.: Asthma. 6. Aufl., Urban u. Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1995

Nolte, D., Schultze-Werninghaus, G. (Hrsg.): Asthma bronchiale. – Klinische und therapeutische Fortschritte für die Praxis. Urban u. Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1990

Petro, W., Konietzko, N.: Atlas der pulmonalen Funktionsdiagnostik. Steinkopf, Darmstadt 1989

Schultze-Werninghaus,G., Debelic, M. (Hrsg.): Asthma, Grundlagen – Diagnostik – Therapie. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London u. a. 1988

Sylla, A. (Hrsg.): Lungenkrankheiten. Georg Thieme, Leipzig 1978

Ulmer, W. T., Reichel, G., Nolte, D., Islam, M. S.: Die Lungenfunktion. 5. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart – New York 1991

Wurm, K. (Hrsg.): Sarkoidose. Georg Thieme, Stuttgart – New York 1983

International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. Pneumologie 47 (1993) Sonderheft 2

Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Asthmamanagement bei Erwachsenen und Kindern. Med. Klinik 89 (1994) 57–67

Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. Med. Klinik 90 (1995) 3–7

8 Krankheiten des Verdauungskanals und des Pankreas

H. BERNDT

8.1 Untersuchungsmethoden 400

8.1.1 Anamnese 400
8.1.2 Körperliche Untersuchung 400
8.1.3 Sonographie 402
8.1.4 Endoskopie und Biopsie 402
8.1.5 Röntgendiagnostik 406
8.1.6 Laboruntersuchungen 408
8.1.6.1 Untersuchung des Magensaftes 409
8.1.6.2 Laboruntersuchungen des Dünndarms 410
8.1.6.3 Laboruntersuchungen des Dickdarms 411
8.1.6.4 Laboruntersuchungen des Pankreas 412
8.1.7 Nuklearmedizinische Verfahren 413
8.1.8 Physikalische Untersuchungsmethoden 413
8.1.9 Nachweis von Mangelerscheinungen 413

8.2 Krankheiten der Mundhöhle 413
8.2.1 Gingivitis 413
8.2.2 Aphthen 414
8.2.3 Herpes 414
8.2.4 Cheilitis und Cheilosis 414
8.2.5 Zungenveränderungen 414
8.2.6 Leukoplakie 414
8.2.7 Geschwülste der Mundhöhle 414

8.3 Krankheiten des Ösophagus 415
8.3.1 Vorbemerkungen 415
8.3.2 Fehlbildungen und Divertikel 416
8.3.3 Fremdkörper 416
8.3.4 Verätzungen 417
8.3.5 Entzündungen 417
8.3.6 Hiatushernie 418
8.3.7 Ösophagusvarizen 419
8.3.8 Motilitätsstörungen 420
8.3.9 Geschwülste der Speiseröhre 422
8.3.9.1 Gutartige Geschwülste 422
8.3.9.2 Ösophaguskarzinom 422

8.4 Krankheiten des Magens 423
8.4.1 Vorbemerkungen 423
8.4.2 Fehlbildungen, Divertikel, Formvarianten 425
8.4.3 Gastritis 425
8.4.4 Erosionen und Streßläsionen 427
8.4.5 Magendyspepsie 428
8.4.6 Peptisches Ulkus 429
8.4.6.1 Ulcus ventriculi 430
8.4.6.2 Ulcus duodeni 432
8.4.6.3 Atypische peptische Geschwüre 435
8.4.7 Hyperplasien und Geschwülste des Magens 435
8.4.7.1 Hyperplasien und gutartige Geschwülste des Magens 435
8.4.7.2 Magenkarzinom 436
8.4.8 Spätfolgen nach Magenoperationen 439
8.4.8.1 Spätfolgen der Vagotomie 439
8.4.8.2 Spätfolgen der Magenresektion 439
8.4.8.3 Spätfolgen der totalen Gastrektomie 441

8.5 Krankheiten des Dünndarms 441
8.5.1 Vorbemerkungen 441
8.5.2 Dünndarmkrankheiten mit Malabsorption 443

8.5.2.1 Spezifische Enzymdefekte . . . 443
8.5.2.2 Einheimische Sprue . . . 444
8.5.2.3 Tropische Sprue und andere diffuse Schleimhautkrankheiten . . . 445
8.5.2.4 Bacterial overgrowth syndrome . . . 445
8.5.2.5 Dünndarmresektion, Umgehungsanastomosen, innere Fisteln . . . 446
8.5.3 Entzündungen des Dünndarms . . . 446
8.5.3.1 Morbus Crohn (Ileitis terminalis oder regionalis) . . . 446
8.5.3.2 Tuberkulose des Dünndarms . . . 448
8.5.3.3 Verschiedenes . . . 448
8.5.4 Geschwülste des Dünndarms . . . 448
8.5.5 Fehlbildungen des Dünndarms . . . 449
8.5.6 Ileus . . . 449
8.5.7 Durchblutungsstörungen des Darms . . . 451

8.6 Krankheiten des Dickdarms (Kolon und Rektum) . . . 452
8.6.1 Vorbemerkungen . . . 452
8.6.2 Fehlbildungen und Divertikel . . . 452
8.6.2.1 Divertikel . . . 452
8.6.3 Entzündungen des Dickdarms . . . 453
8.6.3.1 Appendizitis . . . 453
8.6.3.2 Colitis ulcerosa . . . 454
8.6.3.3 Granulomatöse Kolitis (Morbus Crohn des Kolons) . . . 457
8.6.4 Geschwülste des Dickdarms . . . 457
8.6.4.1 Gutartige Geschwülste . . . 457
8.6.4.2 Genetisch bedingte Polyposissyndrome . . . 458
8.6.4.3 Bösartige Geschwülste . . . 459
8.6.5 Symptome und Krankheiten des Dickdarms ohne anatomisches Substrat . . . 461
8.6.5.1 Obstipation . . . 461
8.6.5.2 Diarrhoe . . . 463
8.6.5.3 Reizkolon (irritables Kolon) . . . 464
8.6.6 Anorektale Krankheiten (Proktologie) . . . 464

8.7 Krankheiten des Pankreas . . . 465
8.7.1 Vorbemerkungen . . . 465
8.7.2 Fehlbildungen . . . 466
8.7.3 Akute Pankreatitis . . . 466
8.7.4 Chronische Pankreatitis . . . 468
8.7.5 Geschwülste des Pankreas . . . 470
8.7.5.1 Gutartige Geschwülste . . . 470
8.7.5.2 Bösartige Geschwülste . . . 470
8.7.5.3 Endokrin aktive Geschwülste des Pankreas . . . 471

Weiterführende Literatur . . . 473

8.1 Untersuchungsmethoden

8.1.1 Anamnese

Die sorgfältig erhobene Anamnese ist der wichtigste Teil jeder ärztlichen Untersuchung. Sie beginnt damit, daß man den Kranken erzählen läßt. Dabei erfährt der Arzt, was den Patienten am meisten stört und beunruhigt, aber auch Deutungen der Beschwerden, die der Patient selbst, seine Angehörigen oder frühere Ärzte gegeben haben. Gezielte Fragen nach Leitsymptomen schließen sich an. Die Leitsymptome werden bei den einzelnen Organen und Krankheiten abgehandelt. Schließlich fragt der Arzt systematisch nach Störungen der Funktion der Verdauungsorgane, z. B. Aufstoßen, Sodbrennen, Verträglichkeit von Speisen, Stuhlgangsverhalten, auch wenn der Kranke hierüber nicht klagt. In der Regel erlaubt die Anamnese eine vorläufige Arbeitsdiagnose und bestimmt zusammen mit den Befunden der körperlichen Untersuchung das weitere diagnostische Vorgehen.

8.1.2 Körperliche Untersuchung

Auch wenn die Beschwerden eindeutig auf die Verdauungsorgane hinweisen, ist eine *vollständige* körperliche Untersuchung erforderlich. Dies ist ein Gebot ärztlicher Sorgfalt und auch deshalb notwendig, weil extraabdominelle Krankheiten Beschwerden im Bauchraum verursachen können, z. B. epigastrische Schmerzen beim Myokardinfarkt.

Bei der *Inspektion* des Abdomens achte man auf das Niveau der Bauchwand, die bei Meteorismus oder ausgeprägtem Aszites vorgewölbt, bei Abmagerung und Exsikkose eingesunken ist.

Deutlich sichtbare Venen der Bauchhaut sind verdächtig auf eine portale Hypertension mit Umgehungskreislauf; Spinnennaevi („spider naevi") – meist oberhalb der Gürtellinie – deuten auf eine Leberkrankheit.

Bei mageren und schlaffen Bauchdecken können sich vergrößerte Organe oder Tumoren sichtbar abzeichnen. Selten ist eine Stenoseperistaltik sichtbar.

Die *Palpation* richtet sich auf die Suche nach tastbaren Bauchorganen (Hepatomegalie, Splenomegalie, Gallenblasenhydrops, kontrahiertes Kolon u. a.), Geschwülsten und die Feststellung von palpatorisch auslösbaren Schmerzen. Abwehrspannung und Loslaßschmerz sind Hinweise auf eine Reizung des Peritoneums, meist infolge einer Entzündung. Der „brettharte" Bauch findet sich bei diffuser Peritonitis, oft infolge einer Perforation. Läßt sich Druckschmerz auch bei willkürlich angespannten Bauchdecken auslösen, liegt die Ursache nicht im Abdomen, sondern in der Bauchwand (z. B. einer Hernie). Oft ist die pulsierende Bauchaorta tastbar und druckempfindlich; das hat keine diagnostische Bedeutung.

Mit der *Perkussion* lassen sich zuweilen vergrößerte Organe (Leber, Milz, gefüllte Harnblase, Ovarialzysten) nachweisen, die nicht tastbar sind. Ebenso lassen sich Meteorismus und Aszites perkutorisch abgrenzen.

Die *Auskultation* dient der Beurteilung der Peristaltik. „Totenstille" im Bauch findet sich beim dynamischen Ileus; spritzende Stenosegeräusche kennzeichnen den mechanischen Ileus bzw. Subileus. Reibegeräusche über der Leber oder über der Milz zeigen eine Perihepatitis bzw. -splenitis an. Vaskuläre Stenosegeräusche werden bei Verengung der intestinalen oder renalen Arterien hörbar.

Rektale Untersuchung

Eine *Indikation* zur rektalen Untersuchung besteht bei

- jeder Erstuntersuchung
- jeder gastroenterologischen Durchuntersuchung
- jedem über 40jährigen Patienten
- jeder Obstipation
- jeder Durchfallserkrankung
- jeder Blutung und bei jedem Schleimabgang ex ano
- jeder anamnestischen Angabe über Schmerzen im Anal- oder Rektalbereich.

Kontraindikationen gibt es nicht! Die Unterlassung der rektalen Untersuchung bei Blutabgang, Schleimabgang und chronischen Durchfällen gilt als Sorgfaltspflichtverletzung.

Zur rektalen Untersuchung werden ein Gummihandschuh (vorteilhaft sind „Einmalhandschuhe" aus Plastikstoff), Gummifingerlinge und Vaseline vorbereitet.
Hinsichtlich der Lagerung des Patienten ist es gleichgültig, ob in Knie-Ellenbogen-Lage, Steinschnittlage, Seitenlage oder – bei Bettlägerigen – in Rückenlage untersucht wird. Meistens wird die Knie-Ellenbogen-Lage bevorzugt, weil hierbei die der rektalen Untersuchung vorangehende Untersuchung des Anus und der perianalen Region leicht möglich ist.

- Inspektion des Anus. Dabei Erkennen von Ekzemen, Fistelöffnungen, Hämatomen, Fissuren.
- Beide Daumen ziehen den Anus auseinander (Daumen links und rechts vom Anus, Handflächen über Nates liegend), dabei wird der Sphinkterkanal sichtbar (schwierig bei Adipösen). Tiefer im Sphinkterkanal liegende Fissuren sind hierbei erkennbar.
- Handschuh und Fingerling anlegen. Zeigefinger mit Vaseline einfetten und langsam einführen. Der Patient soll „pressen wie beim Stuhlgang".
- Treten beim Einführen Schmerzen auf, liegt fast immer eine Fissur vor, seltener ein im Sphinkterkanal sitzendes thrombosiertes Hämatom. An Analkarzinom denken!
- Bei starken Schmerzen Infiltration eines Lokalanästhetikums, am besten über der dann meistens vorhandenen Fissur. An die Möglichkeit eines periproktitischen Abszesses denken (Fluktuation).

- Der eingeführte Zeigefinger tastet
  a) beim Mann die Prostata
  b) bei der Frau die Portio, welche sich meistens gegen die ventrale Rektalwand wölbt und dem Ungeübten einen Tumor vortäuscht (ebenso Tampons in der Vagina, Ringpessare).

- *Normal* ist schmerzloses Einführen des Zeigefingers, kein Kot im Rektum, kein Blut am herausgezogenen Zeigefinger.
- Nach Einführen tastet der Finger systematisch kreisend das Rektum aus.
- Jeder unklare Tastbefund muß rektoskopisch kontrolliert werden.

8.1.3 Sonographie

Die Untersuchung des Abdomens mittels Ultraschall, die Sonographie, ist zur wichtigsten nicht invasiven apparativen Untersuchungsmethode geworden, die in der Regel als erste, d. h. vor röntgenologischen und endoskopischen Verfahren angewandt werden sollte. Sie gestattet:

- Bestimmung von Größe und Form sowie der Architektur parenchymatöser Organe (Leber, Pankreas, Milz, Niere, Ovar)
- Nachweis von Gallensteinen, Pankreaskonkrementen, Lymphknotenvergrößerungen
- Beurteilung der Wanddicke von Hohlorganen (Gallenblase, Magen, Darm) und der Weite von Gallen- und Pankreasgängen
- Unterscheidung von soliden Tumoren und Zysten
- Nachweis von Aszites
- Beurteilung der abdominellen Gefäße, z. B. Zeichen einer portalen Hypertension, Verschluß der Lebervenen, Thrombosen und Kollateralkreislauf, Aneurysmen der Aorta und anderer Gefäße.

Mittels Sonographie wird die gezielte Punktion von herdförmigen Prozessen (Tumoren, Zysten, Gängen) erleichtert, ebenso die perkutane Drainage von Empyemen und Pseudozysten (Nekrosehöhlen).

Hydrosonographie ist die Ultraschalluntersuchung des mit Wasser gefüllten Verdauungskanals (Auffüllung von Magen und Dünndarm durch orale, von Dickdarm durch rektale Flüssigkeitsgabe.) Sie ergänzt die Endoskopie und kann bei bestimmten Indikationen diese oder die Röntgen-Untersuchung ersetzen.

8.1.4 Endoskopie und Biopsie

Die endoskopische Untersuchung von Hohlorganen hat die historisch ältere Röntgen-Diagnostik zum Teil ersetzt, zum Teil ergänzt. Das ist vor allem der breiten Einführung flexibler Fiberskope zu danken. Fiberskope bestehen im wesentlichen aus einem Glasfaserbündel, das Licht von außen in das Lumen bringt und das Bild nach außen leitet. Die Geräte sind zudem mit Kanälen ausgestattet, die das Einbringen von Instrumenten (Zangen, Schlingen, Koagulationssonden u. a.) und das Absaugen bzw. Spülen des untersuchten Organs erlauben.

Die grundsätzlichen *Vorzüge* gegenüber der Röntgen-Untersuchung sind folgende:

- Läsionen im Schleimhautniveau (die also weder erhaben noch eingesenkt sind) und diagnostisch nützliche Veränderungen der Farbe (Röte, Blässe, durchscheinende Gefäße) sind erkennbar;
- die Art der Krankheit (Entzündung, peptisches Geschwür, gut- oder bösartige Geschwulst) kann durch Biopsie für Histologie oder Zytologie geklärt werden;
- die endoskopische Untersuchung erlaubt zugleich therapeutische Eingriffe, z. B. Laserkoagulation von Blutungen, Einbringen von Endoprothesen in Stenosen, komplette Abtragung von kleineren Geschwülsten, Sklerosierungen von blutenden Ösophagusvarizen, Entfernung von Fremdkörpern, Behandlung von malignen und gutartigen Stenosen mit dem Laser.

Die *Ösophagoskopie* wird sowohl mit älteren starren als auch (überwiegend) mit modernen flexiblen Geräten ausgeführt. Die starren Geräte erfordern wegen der größeren Belästigung der Kranken (Überstreckung des Halses) Prämedikation, Lokalanästhesie, eventuell Allgemeinnarkose. Ihr Vorteil gegenüber den Fiberskopen ist das größere Lumen, das therapeutische Maßnahmen, wie z. B. die Extraktion von Fremdkörpern, erleichtert. Mit Hilfe der Ösophagoskopie lassen sich feststellen:

- Divertikel
- Engen (Narbenstriktur, Tumorstenose, Kompression von außen)
- Geschwülste
- Geschwüre und Entzündungen
- gastroösophagealer Reflux (Rückfluß von Mageninhalt in die Speiseröhre)
- Ösophagusvarizen.

Die Motilität der Speiseröhre ist der Röntgendiagnostik besser zugänglich.

Die *Gastroskopie* wird heute ausschließlich mit Fiberskopen ausgeführt, wobei zugleich die Speiseröhre inspiziert wird. Die hohe Biegsamkeit der

Instrumente ermöglicht auch die Betrachtung der Kardia und des Fundus ventriculi (durch Inversion des Instruments), so daß es keine „blinden Stellen“ mehr gibt.

Ängstliche und unruhige Patienten werden vor der Ösophagosgastroskopie sediert (gewöhnlich mit Diazepam (Faustan®, Valium®) oder Midazolam (Dormicum®). Eine Lokalanästhesie ist angebracht, aber nicht immer notwendig.

Indikationen zur Gastroskopie sind:

- Magenbeschwerden, die länger als 10 Tage anhalten und diagnostisch nicht geklärt sind
- Blutungen aus dem oberen Verdauungskanal (Hämatemesis, Melaena, allgemeine Anämiesymptome ohne lokale Zeichen)
- Verdacht auf Magengeschwür oder Geschwülste des Magens
- anhaltende Magenbeschwerden nach negativem Röntgenbefund
- diagnostisch unklare Röntgenbefunde
- Verschlucken (absichtlich oder zufällig) von Fremdkörpern und schädigenden Stoffen (Laugen, Säuren)
- bioptische Klärung bestimmter Röntgen-Befunde (ulzeröse und polypoide Läsionen)
- Verdacht auf exsudative Gastroenteropathie (Proteinverluste aus dem Verdauungskanal).

Kontraindikationen einer Ösophagogastroskopie sind selten:

- nicht kooperativer Patient
- thorakales Aortenaneurysma
- frischer Myokardinfarkt
- therapieresistente Rhythmusstörungen des Herzens
- erhebliche kardiorespiratorische Insuffizienz.

Im Einzelfall ist sorgfältig abzuwägen, ob die Durchführung oder die Unterlassung der Untersuchung ernste Folgen für den Kranken erwarten läßt. Blutungsneigung ist eine Kontraindikation für die Biopsie, nicht für die Gastroskopie.

Komplikationen der Ösophagogastroskopie sind selten und meist harmlos. Ernste Komplikationen wie schwere Blutungen oder Wandperforation sind überwiegend Folgen einer Biopsie.

Die ungezielte Saugbiopsie aus der Magenschleimhaut mit einer Aspirationssonde hat sehr an Bedeutung verloren und wird nur noch zu begrenzten wissenschaftlichen Zwecken ausgeführt.

Große Bedeutung hat die *Saugbiopsie* ohne optische Kontrolle dagegen für die Erkennung und Differenzierung von Dünndarmkrankheiten. Die Saugbiopsiesonde besteht aus einer Kapsel an einem dünnen Schlauch. In diese Kapsel wird Dünndarmschleimhaut angesaugt und mit Hilfe eines Ringmessers abgeschnitten. Die mikroskopische Untersuchung erlaubt vor allem die Diagnose von diffusen Dünndarmkrankheiten, die mit einer Atrophie der Zotten einhergehen, von bestimmten Entzündungen (z. B. Morbus Whipple) und auch histochemische bzw. biochemische Analysen (Enzymdefekte).

Mit Ausnahme des Duodenums ist der Dünndarm der Endoskopie nicht zugänglich, nur das Endileum läßt sich häufig bei einer Koloskopie einsehen. Die Diagnose umschriebener Dünndarmkrankheiten ist unverändert Domäne der Röntgen-Diagnostik, neuerdings auch der Hydrosonographie.

Die *endoskopische Untersuchung des Analkanals, Mastdarms und Dickdarms* wird gewöhnlich mit starren Instrumenten (Proktoskop oder Anoskop, Rektoskop) begonnen und mit flexiblen Koloskopen fortgesetzt.

Das Proktoskop ermöglicht die Inspektion des Analkanals; die Beurteilung von Hämorrhoiden wird durch ein seitliches Fenster erleichtert, in das sich die Hämorrhoiden hineinwölben. Rektoskope sind starre Metallröhren von 12 bis 20 mm Kaliber mit einer Länge von 30 cm. Durchschnittlich lassen sie sich jedoch nur bis zu 20 cm einführen. Sie erlauben die Inspektion der Ampulle des Rektums und des unteren Colon sigmoideum, wenn es gelingt, den Knick beim rektosigmoidealen Übergang zu überwinden.

Die Untersuchung wird in knieender Position oder in Linksseitenlage (nach Sims) vorgenommen. Nach dem Stuhlgang ist die Ampulle gewöhnlich leer, so daß eine besondere Vorbereitung nicht erforderlich ist. Findet sich Stuhl im Mastdarm, empfiehlt sich die Reinigung mit Hilfe eines Klysmas, wobei ein Gemisch aus Natriumphosphat und Natriumhydrogenphosphat zweckmäßig ist. Der Versuch der Darmreinigung mit Laxantien mißlingt häufig, weil flüssiger Stuhl von oben herabläuft und die Inspektion hindert.

Das relativ weite Lumen der Rektoskope erleichtert instrumentelle Eingriffe wie Biopsien und Polypektomien.

Indikationen zur Rektoskopie sind:

- alle auf den Mastdarm oder Dickdarm hinweisenden Beschwerden wie Beschwerden bei der Defäkation, Blutungen ex ano, Veränderungen des Stuhlganges (z. B. Wechsel von Obstipation und Diarrhoe, neu aufgetretene und länger als 10 Tage anhaltende Obstipation und Diarrhoe)
- Nachweis von okkultem Blut im Stuhl
- Tumorsuche bei allgemeinen Verdachtssymptomen (Gewichtsabnahme, Anämie u. ä.) ohne lokale Beschwerden
- Suche nach bestimmten Parasiten (z. B. Entamoeba histolytica), die aus der Schleimhaut sicherer als aus dem Stuhl zu diagnostizieren sind
- manche venerischen Infektionen (z. B. Lymphogranuloma inguinale), speziell bei männlichen Homosexuellen mit analen Sexualpraktiken
- Beurteilung der Ausbreitung von Urogenitaltumoren
- Voruntersuchung vor jeder Röntgen-Untersuchung des Kolons.

Kontraindikationen einer Rektoskopie existieren fast nicht; Einwilligung und Kooperation des Kranken sind natürlich erforderlich. Jeder Prokto-Rektoskopie muß eine Inspektion des Anus und die rektale Palpation vorausgehen! Unterlassung der manuellen und instrumentellen Untersuchung bei anorektalen Beschwerden ist eine häufige Ursache der verzögerten Krebsdiagnose und muß als Verletzung ärztlicher Sorgfaltspflicht gewertet werden.

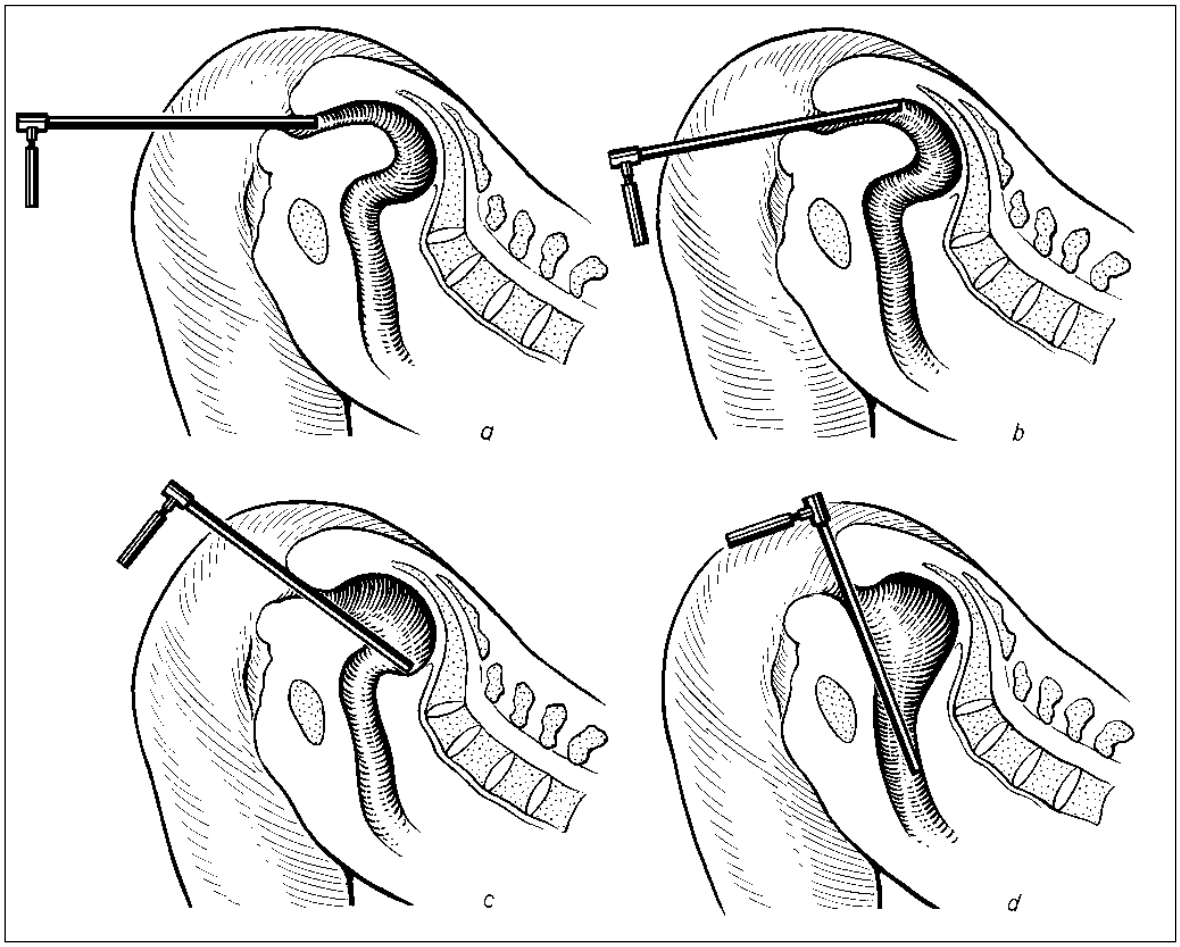


Abb. 8.1 Einführung des Rektoskops bei Knie-Brustlage und die notwendigen Veränderungen

Die Rektoskopie wird wie folgt vorgenommen:

- *Lagerung* in Knie-Schulterlage mit „durchhängendem Kreuz". Zuerst erfolgt die digitale Untersuchung. Wenn heftige Schmerzen im Analbereich (z. B. bei einer Fissur) bestehen, ist die Rektoskopie nur nach Infiltration eines Lokalanästhetikums durchführbar.
- *Einführen* des leicht eingefetteten Rektoskops mit Mandrin etwa 4–5 cm. Mandrin mit Optik vertauschen und weiter vorsichtig unter Sicht vordringen. Luft nur einblasen, wenn Rektum sich nicht entfaltet. Nur in das entfaltete Lumen vordringen. Durch spiralförmiges Ausleuchten der Ampulla recti alle Rektalwandungen ableuchten (s. Abb. 8.1).
- Ist ein weiteres notwendiges Vordringen in das Sigma nicht möglich, sollte eine Sigmoidoskopie mit einem flexiblen Sigmoidoskop eingesetzt werden.
- Bei *Verkotung* des Rektums ist die Untersuchung nach nochmaliger Vorbereitung zu wiederholen.
- *Herausziehen* des Rektoskops unter Sicht. Hierbei ist insbesondere der analnahe Rektalabschnitt genau nach allen Seiten zu inspizieren.
- In den Krankenpapieren ist zu notieren, wie hoch (cm-Marke am Rektoskop) die Untersuchung gelungen ist.

Ist eine Probeentnahme von Gewebe notwendig, wird diese mittels der Exzisionszange oder Saugbiopsie ohne Anästhesie durchgeführt. Bei diffusen entzündlichen Veränderungen sollte die Probeentnahme mittels Zange bis zur Höhe von etwa 10 cm erfolgen. Oberhalb dieser Höhe wächst die Gefahr der Perforation in die Bauchhöhle.

Durch die Rektoskopie sind folgende pathologischen Befunde zu diagnostizieren:

- Proktitis, Rectosigmoiditis ulcerosa (bei Colitis ulcerosa)
- Rektumkarzinom
- Rektumpolypen
- Amöbiasis.

Die Pseudomelanose der Rektumschleimhaut ist durch homogene oder gefleckte dunkelbraune bis schwärzliche Färbung gekennzeichnet. Es handelt sich um einen Befund, der häufiger nach Laxantienabusus (Anthrachinonderivate) gefunden wird. Eine proktoskopische Untersuchung sollte bei jedem Analsyndrom durchgeführt werden. Proktoskope mit seitlichem Fenster (Blond) und mit Öffnung vorn sowie solche mit Spreizmechanismen müssen der jeweiligen Situation angepaßt verwendet werden.

Die *Koloskopie* mit Fiberskopen gestattet die Inspektion des gesamten Dickdarms bis zum Caecum und zuweilen die Einsicht in das Endileum sowie die Entnahme von Biopsien.

Die Instrumente entsprechen in ihrem Aufbau den Ösophagogastroskopen, nur sind sie länger. Die Untersuchung erfordert einige Übung und Erfahrung, insbesondere zur Überwindung und Begradigung der Flexuren und der häufigen Schlingen im Bereich des Colon sigmoideum. Durchleuchtungskontrolle kann in schwierigen Fällen die Untersuchung erleichtern.

Zur Koloskopie muß der Darm sorgfältig gereinigt werden. Das erreicht man mit Nahrungskarenz bzw. flüssiger Kost, Einläufen und Laxantien. Immer mehr setzt sich die Darmreinigung durch reichliches Trinken einer Elektrolytlösung durch, der man auch gern Mannitol zufügt. Diese Art der Vorbereitung ist schonend und beansprucht nur einige Stunden. Vorsicht ist geboten bei zuvor bestehenden ernsten Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts.

Die *Indikationen zur Koloskopie* entsprechen etwa denen der Rektoskopie:

- wenn die Rektoskopie keine eindeutige und ausreichende Klärung gebracht hat
- Fahndung nach gut- und bösartigen Geschwülsten
- Beurteilung der Aktivität und Ausdehnung von Entzündungen und vaskulären Prozessen (ischämische Kolitis, Angiodysplasie, Hämangiome) sowie Divertikeln.
- Klärung und bioptische Sicherung der Diagnose bei zuvor röntgenologisch untersuchten Prozessen.

Die *Kontraindikationen* sind:

- mangelnde Einwilligung und Kooperation des Kranken
- fehlende Konsequenz aus der Untersuchung
- Komplikationsgefahr wegen Ileus, hochaktiver Entzündung oder Peritonitis.

Für sämtliche *Biopsien aus dem Verdauungskanal* gelten allgemeine Regeln. Das Material soll unverzüglich in Formalin gebracht und das Röhrchen fest verschlossen und gut lesbar beschriftet werden. Dem Pathologen sind exakte und umfassende Informationen mitzuteilen über die Identität des Patienten, Ort der Entnahme, diagnostische Fragestellung, klinische und paraklinische Befunde von diagnostischer Relevanz und endoskopisches Untersuchungsergebnis.

Biopsien aus dem Dünndarm sollten bei Lupenvergrößerung betrachtet werden, die oft schon eine Zottenatrophie erkennen läßt. Geht es um spezielle Fragen, z. B. den histochemischen Enzymnachweis oder die Elektronenmikroskopie, muß vor der beabsichtigten Biopsie eine Absprache mit dem Pathologen erfolgen, um eine sachgerechte Behandlung, sicheren Transport und adäquate Verarbeitung des Materials zu sichern.

Zytologische Untersuchungen aus Schleimhautabstrichen, aus Flüssigkeiten (z. B. Magensaft, Duodenalsaft) und von Feinnadelpunktionen dienen vorzugsweise der Erkennung von bösartigen Geschwülsten und von Parasiten.

8.1.5 Röntgendiagnostik

Dank der Entwicklung der Sonographie und Endoskopie hat die Röntgendiagnostik etwas an Bedeutung verloren. Da sie jedoch fast überall zur Verfügung steht, wird sie häufig noch als erstes Verfahren der apparativen Diagnostik eingesetzt, wenn eigentlich Sonographie und/oder Endoskopie den Vorzug verdienten.

Röntgenuntersuchungen der Verdauungsorgane werden von Fachärzten verschiedener Disziplinen ausgeführt. Führt der Kliniker die Röntgenuntersuchung am eigenen Patienten aus, gibt es keine Kommunikationsprobleme. Die Zusammenarbeit von Klinikern und Radiologen verlangt von beiden Verständnis für die Probleme des Partners. Der Kliniker muß die Indikationen und die grundsätzliche Leistungsfähigkeit der Röntgendiagnostik kennen. Er muß dem Radiologen mit der Anforderung der Untersuchung die diagnostische Fragestellung ebenso mitteilen wie anamnestische Angaben, klinische, endoskopische und paraklinische Befunde, da diese für die Durchführung der Röntgenuntersuchung ebenso wichtig sind wie für die Interpretation der Durchleuchtungsbefunde und Aufnahmen. Der Kliniker sollte – insbesondere bei jüngeren Patienten – abwägen zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Gewinn und der möglichen Schädigung durch ionisierende Strahlen. Außerdem muß er Grundkenntnisse der Strahlenschutzbestimmungen besitzen. Der Röntgenuntersucher trägt die letzte Verantwortung für die Indikation und für die Durchführung der Untersuchung. Er soll um schnelle und ausführliche Befundübermittlung bemüht sein und verstehen, daß Kliniker nicht nur schriftliche Befunde wünschen, sondern selbst die Aufnahmen betrachten wollen.

Nativ- und Leeraufnahmen des Abdomens haben eine große Bedeutung in akuten Situationen. Die Nativaufnahme im Stehen oder besser in Linksseitenlage stellt Luftansammlungen unter dem Zwerchfell bzw. der rechten Bauchwand dar als Zeichen der Perforation eines Hohlorgans. Charakteristische Befunde werden ferner angetroffen bei Ileus, akuter Pankreatitis, toxischer Kolondilatation, Pneumatosis cystoides intestinalis.

Weiterhin lassen sich Weichteilverschattungen (Tumoren, Hepato- und Splenomegalie, Ovarialgeschwülste) und Kalkeinlagerungen (kalzifizierende Pankreatitis, verkalkte Lymphknoten nach Tuberkulose oder Typhus, Kalkeinlagerungen in Gefäßwände bei Arteriosklerose) sowie Verlagerung und Verdrängung von Organen erkennen. Die Beurteilung der Zwerchfellkontur und der unteren Lungenpartien kann für die zutreffende Einordnung abdomineller Symptome wegweisend sein (abdominelle Beschwerden bei Pleuritis, Pneumonie; Zwerchfell- und Pleurareaktion bei akuter Pankreatitis). Nativaufnahmen sind auch in der Traumatologie unentbehrlich.

Zur Darstellung des Verdauungskanals verwendet man eine Suspension von Bariumsulfat; bei Kontraindikationen wegen Verdachts auf Perforation wird ein wasserlösliches jodhaltiges Kontrastmittel benutzt.

Die *Röntgenuntersuchung der Speiseröhre* ist bei allen auf den Ösophagus hinweisenden Beschwerden, insbesondere bei Dysphagie, angezeigt.

Sie dient auch der Beurteilung der hinteren Herzkontur bei Mitralvitien. Mit Hilfe der Röntgendiagnostik lassen sich nachweisen: Divertikel, andere Fehlbildungen (Atresie, ösophagobronchiale Fistel), Hiatushernie, Störungen der Motilität (bei Sklerodermie, autonomer diabetischer Neuropathie, Achalasie, diffuse Ösophagusspas-

men), Strikturen und Stenosen (narbig, durch Kompression von außen, Geschwülste), Ulzera und Füllungsdefekte, ferner ein Reflux von Kontrastmittel aus dem Magen. Die Ösophagitis ohne Geschwür ist röntgenologisch nicht zu erkennen.

Grundsätzlich ist die Ösophagoskopie diagnostisch leistungsfähiger als die Röntgenuntersuchung. Lassen sich die Symptome nicht eindeutig durch die Röntgenuntersuchung klären, ist unverzüglich eine Ösophagoskopie angezeigt. Bei Verdacht auf einen Fremdkörper in der Speiseröhre ist stets sogleich eine dringliche endoskopische Untersuchung notwendig.

Die *röntgenologische Untersuchung des Magens* hat die gleichen Indikationen wie die Gastroskopie (s. Abb. 8.2.). Sie eignet sich zur Darstellung von ulzerösen und polypoiden Läsionen, zur Beurteilung einer Wandstarre (durch Tumorinfiltration oder Narben), zum Nachweis von Fehlbildungen (Divertikel, Form- und Lageänderungen) und von Riesenfalten. Mit subtiler Untersuchungstechnik gelingt auch der Nachweis von Erosionen. Die Magenentleerung läßt sich röntgenologisch besser beurteilen als gastroskopisch. Aussagen über den „Tonus“ des Magens sind wertlos. Die Diagnose einer Gastritis ist zuverlässig nur mit Hilfe der Biopsie möglich; Röntgenzeichen der fortgeschrittenen atrophischen Gastritis sind inkonstant.



Abb. 8.2 Magen, normaler Röntgen-Befund; Doppelkontrasttechnik

Ein negativer oder zweifelhafter Röntgenbefund des Magens erfordert eine gastroskopische Klärung (nicht Abwarten und Wiederholung der Röntgenuntersuchung!).

Gleiches gilt für die Röntgendiagnose Magengeschwür, denn endgültige Klarheit über Gut- oder Bösartigkeit gibt nur die endoskopische Biopsie.

Wo eine Gastroskopie ohne unzumutbare Wartezeiten zugänglich ist, sollte sie statt der Röntgenuntersuchung vorgenommen und deren Indikation auf spezielle Fragestellungen eingeengt werden.

Unverändert große Bedeutung hat die Röntgenuntersuchung zur Diagnose des Ulcus duodeni. Zwar ist auch hierbei die Gastroskopie leistungsfähiger, da aber Duodenalgeschwüre im Gegensatz zu Ulzerationen im Magen fast ausnahmslos gutartig sind, entfällt die Notwendigkeit der endoskopischen und bioptischen Kontrolle des Röntgenbefundes.

Die *Kontrastdarstellung des Dünndarms* erfolgt heute im Doppelkontrast, d. h. als eine gesonderte Untersuchung. Die sogenannte Magen-Darm-Passage, d. h. die Anfertigung von Röntgenaufnahmen des Dünndarms im Anschluß an eine Untersuchung von Magen und Duodenum, ist veraltet, diagnostisch unzuverlässig und sollte vollständig aufgegeben werden.

Ziel der Röntgenuntersuchung des Dünndarms ist die Erkennung lokalisierter Krankheiten und Schädigungen, z. B. von Divertikeln, Geschwüren, inneren Fisteln, Strikturen, Einengungen und Füllungsdefekten durch Geschwülste und segmentale Entzündungen sowie mesenterialen Prozessen, die die Dünndarmschlingen auseinander drängen.

Diffuse Dünndarmkrankheiten, die sich auf die Schleimhaut beschränken – z. B. die einheimische und tropische Sprue – sind der Röntgenuntersuchung nicht zugänglich. Bei Verdacht auf Ileus besteht eine Kontraindikation der Kontrastdarstellung des Dünndarms mit Bariumsulfat; allenfalls ist eine vorsichtige Untersuchung mit einem wasserlöslichen Kontrastmittel erlaubt.

Die *retrograde Kontrastdarstellung des Colons* (Irrigoskopie, Trochoskopie, Kontrasteinlauf) hat die gleichen Indikationen wie die Koloskopie und erfordert eine ebenso gründliche Vorbereitung durch sorgfältige Reinigung des Darms

(Abb. 8.3). Auch die Kontraindikationen sind die gleichen. Grundsätzlich gelten für die Indikationsstellung zur röntgenologischen oder endoskopischen Untersuchung des Dickdarms die gleichen Überlegungen wie bei der Wahl zwischen Röntgenuntersuchung des Magens und Gastroskopie. Aus praktischen Gründen wird oft zuerst die Röntgenuntersuchung vorgenommen. Vor jeder Irrigoskopie sind rektale Palpation und Rektoskopie vorgeschrieben!

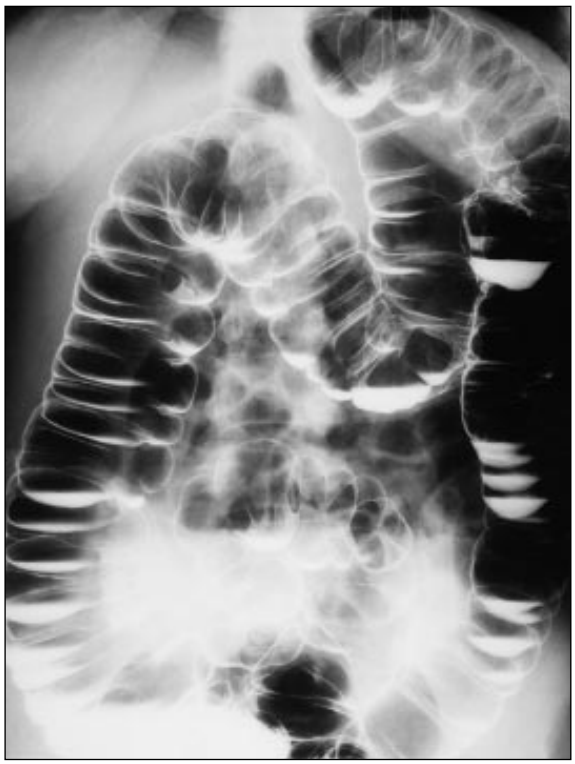


Abb. 8.3 Kolon; normaler Röntgen-Befund bei Doppelkontrasttechnik

Die *Angiographie* der mesenterialen Arterien dient der Suche nach Gefäßstenosen bei der Angina intestinalis und ischämischen Kolitis, dem Nachweis von gefäßreichen Geschwülsten (Karzinoid) und Hämangiomen bzw. Angiodysplasien. Läßt sich eine Blutung aus dem Verdauungskanal mit anderen Verfahren nicht lokalisieren, kann die Angiographie hilfreich sein, doch setzt dies eine ziemlich kräftige aktive Blutung voraus. In der Pankreas- und Leberdiagnostik dient die Angiographie auch der taktischen Planung einer Operation.

Das *Pankreas* ist der direkten Röntgenuntersuchung schwer zugänglich. Vergrößerung des Pankreaskopfes bewirkt eine Erweiterung der Duodenalschleife, Vergrößerungen des Corpus pancreatis einen Pelotteneffekt an der Hinterwand des Magens. Zur direkten Darstellung des Pankreasgangssystems dient die endoskopische retrograde Pankreatikographie (ERP); mit Hilfe eines Endoskops wird die Papilla Vateri sondiert und Kontrastmittel installiert. Veränderungen des Gangsystems wie entzündliche Strikturen und Aussackungen, Tumorstenosen und intrakanalikuläre Konkremente kommen gut zur Darstellung. Die Abgrenzung physiologischer Varianten von Zeichen einer milden Entzündung kann schwierig sein. Im Anschluß an eine ERP kommt es oft zum Anstieg der Amylase im Plasma, seltener zu einer Pankreatitis.

Die *Computertomographie* (CT) hat in der Diagnostik der Hohlorgane eine untergeordnete Bedeutung, ist aber dennoch unentbehrlich zur Beurteilung von Komplikationen (z. B. Empyemen) und zur Bestimmung der Ausbreitung gastrointestinaler Tumoren (Metastasen in regionären Lymphknoten und in der Leber). Entzündliche und neoplastische Wandverdickungen von Magen und Darm kommen inkonstant zur Darstellung. Mittels CT ist eine recht exakte Beurteilung der akuten Pankreatitis wie Abgrenzung von ödematöser und hämorrhagisch-nekrotisierender Form, damit die Einschätzung des Schweregrades und die Erkennung von Komplikationen (Nekrose, Pseudozyste u. a.) möglich geworden. Das hat Einfluß auf die Indikation zur konservativen bzw. operativen Therapie. Für die Diagnostik der chronischen Pankreatitis genügen gewöhnlich Sonographie und ERP, doch gibt es bestimmte Indikationen für die CT. Die CT ist zugleich zur Diagnose der Neubildungen des Pankreas sehr geeignet; eine Sonographie, die wesentlich weniger Kosten verursacht, sollte der CT dabei vorangehen.

Die CT erleichtert die gezielte Punktion solider Herde für die zytologische Diagnostik und von Hohlräumen (Zysten, Empyeme), sowie Punktionen zur Entlastung (Drainage).

8.1.6 Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen dienen der

- Diagnose und Differentialdiagnose der Krankheiten der Verdauungsorgane und dem Ausschluß anderer in Betracht kommender Krankheiten
- Einschätzung des Gesamtzustandes des Kranken und der allgemeinen Krankheitsfol-

gen (z. B. Auswirkungen auf den Wasser- und Elektrolythaushalt)
- Kontrolle des Therapieeffekts.

Schließlich ist es üblich, aus Gründen der ärztlichen Sorgfalt einige Laboruntersuchungen als Bestandteil der Basisuntersuchung anzufordern. Hier ist nur von der ersten Gruppe die Rede.

8.1.6.1 Untersuchung des Magensafts

Verbreitet üblich ist nur die Bestimmung der Sekretionskapazität des Magens für Wasserstoffionen. Andere Bestandteile des Magensafts wie Pepsin, intrinsic factor u. a., werden nur aus wissenschaftlichen Fragestellungen analysiert. Notwendig ist es jedoch, den Magensaft anläßlich der Säurebestimmung auf die Beimengung von Gallenfarbstoffen, Blut, Hämatin, Schleim mit dem bloßen Auge zu betrachten und das Ergebnis zu dokumentieren.

Die Bestimmung der Kapazität des Magens zur Säuresekretion nach maximaler Stimulation mit Pentagastrin, dem wirksamen Anteil des Gastrinmoleküls (Pentagastrin, subkutane Injektion von 6 mg/kg KM), gibt Auskunft über die Belegzellen.

> Die Masse der Belegzellen ist um so mehr vermindert, je ausgeprägter eine chronische Corpusgastritis ist, und sie fehlen vollständig bei einer totalen Magenschleimhautatrophie, die für die perniziöse Anämie, den Morbus Addison-Biermer, charakteristisch ist.

In diesem Falle wird trotz maximaler Stimulation keine Salzsäure sezerniert. Die Masse der Belegzellen ist drastisch vermehrt bei glandulärer Hyperplasie infolge einer dauernden Stimulation durch pathologisch vermehrte endogene Gastrinfreisetzung. Das ist der Fall bei einem Gastrinom, einem Gastrin bildenden Tumor, der das Zollinger-Ellison-Syndrom verursacht, ferner bei einer (sehr selten) diffusen Hyperplasie der G-Zellen im Antrum oder nach Ausschluß eines Antrumrestes im Gefolge einer Magenresektion vom Typ Billroth II (s. dort). Im Durchschnitt ist die Belegzellmasse etwas vermehrt bei Kranken mit einem Ulcus duodeni, doch trifft das nicht für den Einzelfall zu, und eine Abgrenzung der Patienten mit einem Ulcus duodeni gegenüber Gesunden ist so nicht möglich. Beim Magengeschwür ist die Säuresekretionskapazität im Mittel etwas herabgesetzt, jedoch erhalten. Nach Magenoperationen (Resektion, Vagotomie) ist die Säuresekretion um 60–80 % herabgesetzt. Findet sich nach einer Operation ein Ulkusrezidiv, und ist die Säuresekretion nicht oder nicht adäquat vermindert, war entweder die Operation nicht ausreichend (zu geringes Ausmaß der Resektion, inkomplette Vagotomie), oder es liegt ein Zollinger-Ellison-Syndrom oder eine andere Ursache dafür vor.

Die *Indikationen für die Bestimmung der Säuresekretionskapazität des Magens* sind aus diesen Überlegungen abzuleiten:

- Verdacht auf perniziöse Anämie: Komplette Achylie, also fehlende Säuresekretion nach maximaler Stimulation, paßt zur Diagnose, beweist sie aber nicht; Nachweis von Säure schließt eine perniziöse Anämie aus.
- Verdacht auf Zollinger-Ellison-Syndrom: Die basale (unstimulierte) Säuresekretion ist so hoch wie die maximale Säuresekretion Gesunder; nach Pentagastrin erfolgt kein oder kaum ein weiterer Anstieg.
- Residivulkus nach Magenoperation: hohe stimulierte Säuresekretion erfordert weitere spezielle Diagnostik.

Durch die Gastrinbestimmung im Serum verliert die Analyse des Magensaftes sehr an Bedeutung, denn sowohl bei der perniziösen Anämie als auch beim Gastrinom ist ein sehr hoher Gastrinspiegel anzutreffen.

Die Magensaftanalyse hat keine Bedeutung für die Diagnose des peptischen Geschwürs, für seine Abgrenzung gegen den Magenkrebs, für die Indikation zur Operation eines Geschwürs oder die Wahl des Operationsverfahrens.

Eine korrekte *Untersuchung der Säuresekretionskapazität* erfordert Aufwand und Sorgfalt, belästigt den Patienten und dauert lange.

> Die Magensonde muß exakt plaziert werden (Röntgenkontrolle) und am tiefsten Punkt des Magens enden. Eine kontinuierliche „sanfte“ Aspiration muß gewährleistet sein. Die erste 15-min-Fraktion wird verworfen, die zweite zur Bestimmung der basalen Sekretion (BAO = basal acid output) verwendet und die nächsten 4 Fraktionen (jeweils 15 min Dauer) zur Ermittlung des höchsten Sekretionswertes (PAO = peak acid output) oder des maximalen Sekretionsvermögens (MAO = maximal acid output, ein Rechenwert) benutzt.

Typische Beispiele für pathologische Befunde zeigt Abb. 8.4.

Die Indikation zur Magensaftanalyse ist deshalb sorgfältig zu stellen, die Ergebnisse sind mit Zurückhaltung zu interpretieren.

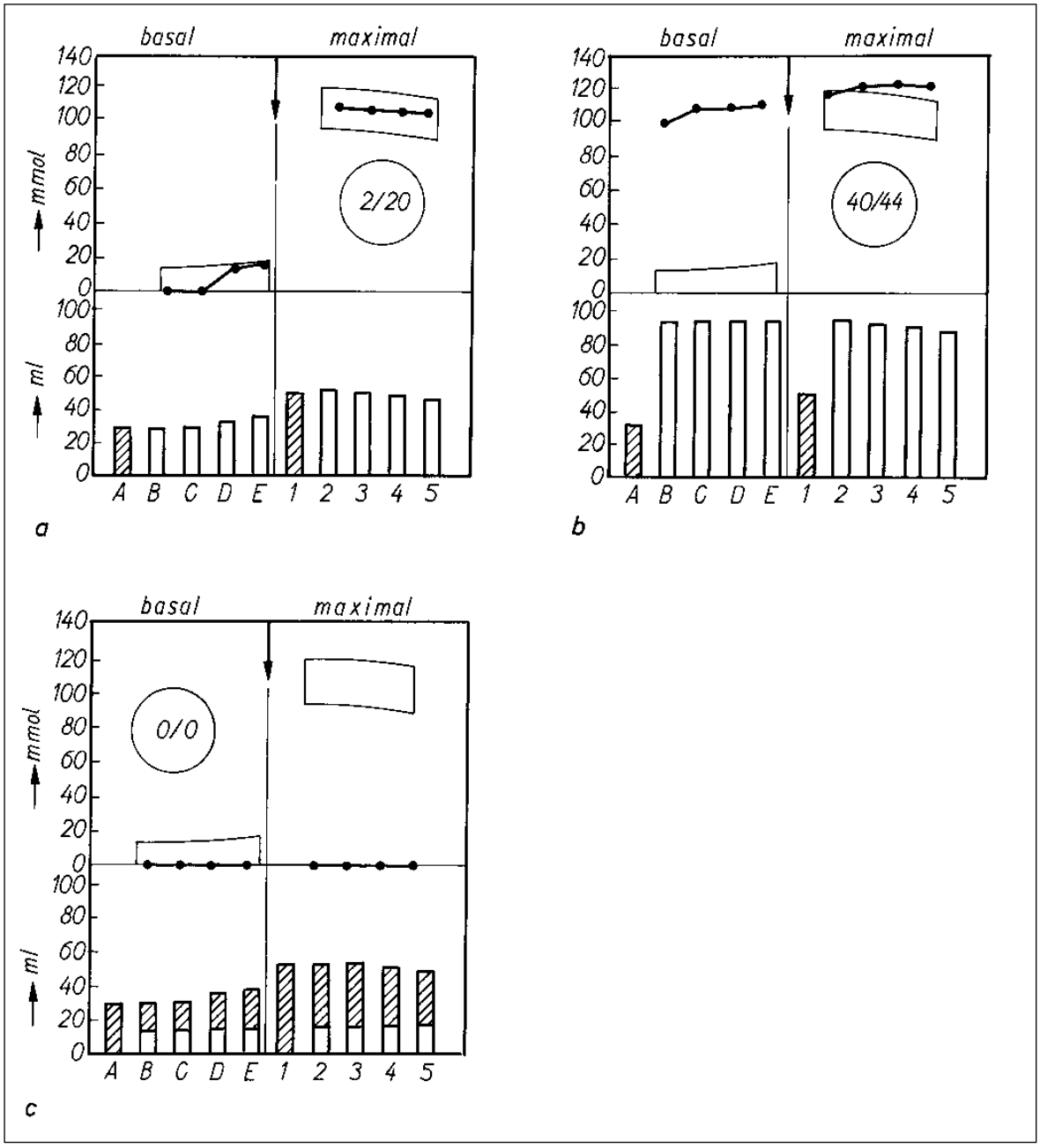


Abb. 8.4 Basale und maximal stimulierte H-Ionenproduktion
a) normal
b) Zollinger-Ellison-Syndrom
c) absolute Achlorhydrie

8.1.6.2 Laboruntersuchungen des Dünndarms

Die Hauptfunktion des Dünndarms ist die Absorption (oder Resorption) von Nährstoffen. Andere Funktionen des Dünndarms (Metabolismus von Blutproteinen, Synthese von Transportformen der Lipide, Sekretion von Wasser und Elektrolyten u. a.) werden in der klinischen Medizin nicht untersucht.

Als einfache, sogenannte globale Tests der absorptiven Dünndarmfunktion eignen sich Belastungs- oder Toleranzproben mit Kohlenhydraten.

Der *Xylose-Test* besteht in der oralen Applikation der Pentose Xylose, wobei die Exkretion im Harn über 5 h nach der Gabe von 25 g Xylose Auskunft gibt über die Schleimhautfunktion im Duodenum und Jejunum (Grenzwert 5,5 g Xylose/5-h-Harn). Die Interpretation wird erschwert, wenn Durchfall auftritt, die Urinmenge gering oder die Leber- bzw. Nierenfunktion eingeschränkt ist.

Die *Lactosebelastung* prüft den Anstieg der Blutglucose nach oraler Applikation von 50 g Milchzucker. Bleibt der erwartete Anstieg aus, deutet das auf ein Defizit an Lactase in der Mukosa des Dünndarms. Dies ist eine relativ häufige Ursache von Durchfallneigung und Milchunverträglichkeit. Diarrhoe und Bauchschmerzen treten nicht selten nach Lactosebelastung auf und stützen den Verdacht auf Lactasemangel.

In der Pädiatrie spielen weitere Toleranzproben zur Diagnose selektiver Enzymdefekte der Mono- und Disaccharidabsorption eine definierte Rolle; darauf wird hier nicht eingegangen. Es fehlt an praktikablen Verfahren zur Bestimmung der Absorption von Mono- und Diglyceriden und Aminosäuren bzw. Oligopeptiden, den Produkten der Fett- und Eiweißverdauung. Eine Malabsorption von Fetten läßt sich durch die Stuhluntersuchung nachweisen (s. dort).

Die meisten Nähr- und Ergänzungsstoffe, auch Mineralien (Eisen u. a.) werden bereits im Duodenum und Jejunum absorbiert. Nur das Vitamin B_{12} und die Gallensalze, die einen enterohepatischen Kreislauf durchlaufen, werden ausschließlich im Ileum absorbiert.

Zur Bestimmung der Funktion des Ileums kann deshalb der *Vitamin-B_{12}-Absorptionstest* nach Schilling dienen, wenn eine perniziöse Anämie ebenso ausgeschlossen wurde wie eine ungenügende peptische Verdauung im Magen. Vitamin B_{12} findet sich in der Nahrung an Eiweiß gebunden. Fehlende peptische Verdauung bei herabgesetzter Säuresekretion im Magen (z. B. nach Magenresektion) hindert die Freisetzung des Vitamin B_{12} und damit seine Bindung an den intrinsic factor des Magensafts. Der Schilling-Test fällt dann so aus, als wenn intrinsic factor fehlt.

Bei Krankheiten des Ileums können Gallensalze nicht ausreichend reabsorbiert werden; der Gallensalzpool des Organismus wird kleiner, es kommt zu chologenen Diarrhoen.

Erhöhte Eiweißverluste aus dem Verdauungstrakt (exsudative Gastroenteropathie) lassen sich am besten mittels nuklearmedizinischer Verfahren nachweisen (s. dort).

8.1.6.3 Laboruntersuchungen des Dickdarms

Es gibt keine in der klinischen Praxis anwendbaren Methoden zur Prüfung der absorptiven und sekretorischen Funktion des Dickdarms.

Im Vordergrund steht die Untersuchung des Stuhls.

Das Gewicht der Stuhlentleerungen des Gesunden liegt unter 150 g/d; ein Gewicht von 200 g und mehr ist sehr verdächtig auf eine gestörte Verdauung und/oder Absorption (Steatorrhoe).

Die Betrachtung der Entleerungen ist diagnostisch nützlich. Mit dem bloßen Auge sichtbare Beimengungen von Blut oder auch Blutauflagerung deuten auf wichtige Krankheiten (blutende Geschwülste, aktive Entzündung, Hämorrhoiden u. a.); Beimengungen von Eiter mit/ohne Blut finden sich bei ulzerierenden Entzündungen, z. B. bei „Ruhr“ durch Bakterien, Amöben oder Balantidien sowie bei Colitis ulcerosa. Schleimauflagerung oder Abgang von Schleim allein ist ziemlich charakteristisch für ein Reizkolon (s. dort).

Beachtung verdient auch die *Konsistenz des Stuhls*. Breiige oder dickflüssige Entleerungen machen die Angaben des Kranken über Durchfall glaubhaft. Knollige Entleerungen („Schafskot“, „rabbit pellets“) deuten auf spastische Obstipation beim Reizkolon. „Reiswasser-Stuhl“ wird bei der Cholera als charakteristisch angegeben, findet sich aber auch bei anderen sekretorischen Diarrhoen.

Die *Farbe des Stuhls* ist von vielen Faktoren abhängig, besonders von der Dauer der Darmpassage (bakterielle Umwandlung der Gallenfarbstoffe vom roten Bilirubin oder Biliverdin zum braunen Stuhl durch Stercobilin) und sollte deshalb nicht überbewertet werden. Fettstuhl ist hellgrau und riecht stechend (dank kurzkettiger Fettsäuren aus der bakteriellen Zersetzung). Hingewiesen sei auch auf den acholischen Stuhl beim Gallenwegsverschluß. Teerstuhl deutet auf Blutungen im oberen Teil des Verdauungskanals (Umwandlung von Hämoglobin in salzsaures Hämatin), rotes Blut ist fast immer Ausdruck einer analen Blutung oder aber sehr schneller Passage von großen Blutmengen aus dem oberen Verdauungstrakt.

Mit dem *Mikroskop* lassen sich auffinden:

- Bakterien und Parasiten (s. Kap. 17)

- Fett (als Tröpfchen, besser erkennbar nach Anfärbung mit Nilblausulfat)
- Stärke (als Körner, die sich mit Lugol-Lösung anfärben lassen)
- Granulozyten als Ausdruck invasiver, also destruierender Entzündung.

Die mikroskopische Stuhluntersuchung wird zu Unrecht vernachlässigt. Das hängt gewiß auch damit zusammen, daß Zuständigkeit und Ort der Laboruntersuchungen von der Klinik entfernt wurden.

Die wichtigste chemische Stuhluntersuchung ist die quantitative Bestimmung der Ausscheidung von Fett, also der *Nachweis einer Steatorrhoe* als Ausdruck einer gestörten Verdauung und/oder Absorption. Dazu gehört die vollständige Sammlung des Stuhls über mehrere Tage. Die Methode nach van de Kamer ist nach mehr als 40 Jahren immer noch gebräuchlich und geeignet. Da die Fettverdauung und -absorption besonders empfindlich gegen Störungen ist, eignet sich der quantitative Nachweis der Steatorrhoe sehr gut zur Diagnose einer Krankheit des Dünndarms oder des Pankreas (oder auch der selteneren Steatorrhoen anderer Genese), zur Beurteilung der Schwere der Krankheit und auch zur Einschätzung des Therapieerfolges (etwa der Pankreasenzymsubstitution bei Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse). Trotz aller positiven Gründe wird das Verfahren nur an wenigen Stellen ausgeführt.

Okkultes Blut im Stuhl. Blutungen in den Verdauungskanal müssen sich weder durch sichtbare Blutbeimengungen zum Stuhl noch durch Melaena oder auch durch allgemeine Anämiesymptome (Blässe, Tachykardie u. a.) bemerkbar machen. Schon 1899 wies Ismar Boas nach, daß der chemische Nachweis von Blut im Stuhl mit der Guajakprobe auf ernste Krankheiten aufmerksam machen kann.

Zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl (das also nicht sichtbar, aber chemisch nachzuweisen ist) eignen sich einfache Screeningverfahren.
Weltweit verbreitet ist der Haemoccult-Test. Er nutzt die unspezifische Peroxidaseaktivität des Hämoglobins.

Verfahren zur Suche nach okkultem Blut im Stuhl sind einfach, relativ billig, annehmbar für den Probanden und leicht auswertbar. Sie eignen sich deshalb zum Screening auf (noch) asymptomatische blutende Läsionen im unteren Verdauungskanal, speziell zur Fahndung auf Adenome, die als potentielle Präkanzerosen gelten, und bösartige Neubildungen vor dem Auftreten von Beschwerden. Screeningteste auf okkultes Blut sind offenbar geeignet, bösartige Neubildungen des Dickdarms frühzeitig zu erkennen oder diese durch die Erkennung und Beseitigung präkanzeröser Läsionen zu verhindern.

Die Suche nach *okkultem Blut im Stuhl* ist angezeigt bei

- allen auf den Darm weisenden Beschwerden
- Anämie vom Typ der Blutungsanämie (hypochrom, mikrozytär) ohne leicht erkennbare Ursache
- Personen mit erhöhtem Risiko einer Erkrankung an Dickdarmkrebs (Verwandte ersten Grades von Kranken mit Dickdarmkrebs, Mitglieder von Sippen mit familiären Polyposis-Karzinom-Syndromen)
- der Nachsorge von Personen, die wegen eines Adenoms oder Karzinoms des Dickdarms erfolgreich behandelt wurden
- alle Personen ohne individuell erkennbare Riskofaktoren, die älter als 45 Jahre sind.

Der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl ist Anlaß zu einer exakten Untersuchung (anorektale Inspektion und Palpation, Anoskopie und Rektoskopie, Röntgenuntersuchung oder Koloskopie von Rektum und Dickdarm), die meist harmlose Blutungsquellen aufdecken, aber auch potentiell präkanzeröse Läsionen, insbesondere Adenome, und frühe, d. h. streng lokal begrenzte Karzinome.

Die Suche nach okkultem Blut im Stuhl verspricht bei breiter Anwendung eine Verhütung des Dickdarmkrebses durch Beseitigung seiner Vorstufen (Adenome) und gute Heilungsergebnisse durch Frühbehandlung des invasiven Karzinoms.

8.1.6.4 Laboruntersuchungen des Pankreas

Amylase und Lipase treten bei akuten Krankheiten des Pankreas in Blut und Urin über. Die Amylasebestimmung im Serum ist der am häufigsten angewandte Test beim Verdacht auf akute Pankreatitis.

Falsch positive Resultate kommen vor bei anderen akuten abdominellen Krankheiten, bei Parotitis und Makroamylasämie. Die Exkretion im

24-h-Urin gilt als exaktere Methode. Lipase hat den Vorzug größerer Spezifität, aber den Nachteil größeren labortechnischen Aufwandes.

Orientierende Untersuchungen der Pankreasfunktion sind wenig empfindlich, weil das Organ eine große Reservekapazität besitzt und nur mittelschwere und schwere Schädigungen angezeigt werden. Hierher gehören die Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl (vermindert bei exkretorischer Pankreasinsuffizienz), der PABA-Test (p-Aminobenzoesäure wird im Darm aus einem spezifisch für Chymotrypsin angreifbaren Substrat abgetrennt und im Urin ausgeschieden) und der Pankreolauryl-Test (aus Fluorescein-Dilaurat wird Fluorescein abgespalten und im Urin bestimmt). Diese Suchtests haben keine große praktische Bedeutung.

Zur *direkten quantitativen Messung der Pankreasfunktion* dient die Stimulation des Organs mit Secretin und Caerulein oder Pankreozymin-Cholecystokinin. Volumen, Bicarbonatausscheidung und Enzymaktivitäten werden im Duodenalsaft bestimmt. Weniger exakt ist die endogene Stimulation mit einer definierten Testmahlzeit nach Lundh und Bestimmung der Trypsinaktivität im Duodenalsaft. Umständlich aber genau ist die Sammlung des reinen Pankreassaftes nach Stimulation mittels Sondierung des Pankreasganges mit Hilfe eines Endoskops.

Bei chronisch-kalzifizierender Pankreatitis kann Lactoferrin im Duodenalsaft gefunden werden; bei malignen Tumoren ist zuweilen das CEA (carcino-embryonales Antigen) im Pankreassaft oder im Blut nachweisbar. PP (pankreatisches Polypeptid) ist bei chronischer Pankreasinsuffizienz erniedrigt, bei den meisten endokrin aktiven Tumoren erhöht. Selten sind Bestimmungen der spezifischen Produkte endokrin aktiver Geschwülste des Pankreas angezeigt, z. B. von VIP = vasoaktivem intestinalem Peptid bei Verdacht auf ein VIPom.

8.1.7 Nuklearmedizinische Verfahren

Nuklearmedizinische Methoden spielen in der praktischen Diagnostik der Krankheiten des Verdauungskanals und des Pankreas keine große Rolle. Der Nachweis und die Lokalisation aktiver Blutungen gelingt mittels Pertechnetat (Aktivitätsanreicherung über dem Blutungsherd wird szintigraphisch dargestellt), die Bestimmung enteraler Proteinverluste mittels markierten Chromchlorids, das sich bei intravenöser Injektion an die Plasmaalbumine bindet und mit ihnen im Stuhl ausgeschieden wird. Vermehrte Dekonjugation von Gallensalzen bei bakterieller Fehlbesiedelung des Darms wird mit 14C-Cholat nachgewiesen (vermehrte Ausatmung von markiertem CO_2). Erhöhte $14CO_2$-Werte in der Atemluft finden sich auch nach der Applikation von markierter Lactose beim Lactasedefizit, doch benutzt man zweckmäßiger die Messung der Ausatmung von Wasserstoff.

8.1.8 Physikalische Untersuchungsmethoden

Die Registrierung des intraluminalen Druckes mit Hilfe von Sonden eignet sich zur Diagnostik von Motilitätsstörungen im Ösophagus, speziell des unteren ösophagealen Sphinkters, und im anorektalen Bereich. Die pH-Metrie wird zur Einschätzung eines gastro-ösophagealen Refluxes benutzt.

8.1.9 Nachweis von Mangelerscheinungen

Laboruntersuchungen sind wichtig zur Beurteilung der Folgen von Störungen der Verdauung und Absorption sowie von Nährstoffverlusten.

Hierzu gehören: Hypoproteinämie und Hypalbuminämie (exsudative Gastroenteropathie), Hypocalcämie (intestinale Malabsorption, schwere akute Pankreatitis), Eisenmangel und hypochrome Anämie (chronische Blutungen, gestörte Eisenabsorption), makrozytäre Anämie (Mangel an Vitamin B_{12} und/oder Folsäure), Symptome des Vitaminmangels (Nachtblindheit – Vitamin A, verminderte Transketolase – Thiamin, verlängerte Prothrombinzeit – Vitamin K, Osteomalazie und erhöhte alkalische Phosphatase – Calciferol) und Gewichtsverlust bzw. verzögertes Wachstum.

8.2 Krankheiten der Mundhöhle

8.2.1 Gingivitis

Sie geht meist vom Periodontium aus, kann aber auch allgemeine Krankheiten anzeigen:

- hyperplastische, leicht blutende Gingivitis bei Mangel an Ascorbinsäure
- ulzeröse Gingivitis bei Plaut-Vincent-Infektion
- ulzeröse und nekrotisierende Gingivitis-Stomatitis bei unreifzelligen Leukämien und Agranulozytose (Mukositis)

- hämorrhagische Veränderungen bei thrombozytopenischen und plasmatischen Blutungsübeln.

Eine Gingivahyperplasie kann durch Medikamente, z. B. Phenytoin oder Nifedipin, verursacht sein.

8.2.2 Aphthen

Es handelt sich um kleine Bläschen, die aufgehen und einen Entzündungshof zeigen. Sie sind nicht infektiös und nicht durch Erreger bedingt, harmlos, lästig und rezidivfreudig. Abzugrenzen ist der Herpes.

Hartnäckige aphthöse Läsionen finden sich beim Morbus Behçet.

8.2.3 Herpes

Bläschenbildende Infektion durch Herpesvirus Typ I. Meist auf die Lippen begrenzt (Herpes labialis), auch als umgrenzte Herde am harten Gaumen, seltener als Herpesstomatitis.

8.2.4 Cheilitis und Cheilosis

Veränderungen des Lippenrots, die – nicht immer zutreffend – als Entzündung gedeutet werden, haben vielfältige Ursachen: Cheilitis kommt vor bei bakteriellen Infektionen (Impetigo contagiosa), Viruskrankheiten und Mykosen (Candida albicans); als allergische Reaktion gegen Kontaktallergene, Kosmetika, Mundwässer, Blasinstrumente), nach Sonnenbrand und im Rahmen verschiedener Dermatosen (Psoriasis vulgaris, Lichen ruber planus, Lupus erythematodes). Rötung, Atrophie, Schuppung findet sich bei verschiedenen Stoffwechselkrankheiten, bei Mangel an Eisen oder B-Vitaminen. Eine Makrocheilie (Rüssellippe) ist Teil des Melkerson-Rosenthal-Syndroms und kommt als Manifestation des Quincke-Ödems vor.

8.2.5 Zungenveränderungen

Zungenbeläge haben geringe diagnostische Bedeutung und entwickeln sich rasch, wenn die physiologische Selbstreinigung durch Unterbrechung der Nahrungsaufnahme und des Trinkens ausbleibt. Eine „graue, glatte Zunge“ ist Symptom verschiedener Dermatosen (z. B. Lichen ruber planus, zirkumskripte oder progressive Sklerodermie, erbliche Polykeratosen) und des Mangels an Vitamin A. Abzugrenzen sind Leukoplakien. Eine „rote, glatte Zunge“ liegt vor bei perniziöser Anämie (sog. Möller-Hunter-Glossitis), bei verschiedenen Vitaminmangelzuständen, bei Diabetes und bei Leberzirrhose (rote Lackzunge). Makroglossie (Zungenvergrößerung) ist bei asymmetrischer Entwicklung verdächtig auf Tumoren oder Infiltration, bei symmetrischer Ausprägung Bestandteil der Akromegalie, der generalisierten Amyloidose, auch des Myxödems. Die Lingua plicata, gekennzeichnet durch grobe Schleimhautfalten, ist eine harmlose Anomalie, ebenso die Lingua geographica.

8.2.6 Leukoplakie

Es handelt sich um graue, weiße oder gerötete, meist unregelmäßig, doch scharf umschriebene Herde verdickten Epithels in Mundhöhle und Rachen. Sie kommen gehäuft bei Rauchern im höheren Lebensalter vor. Histologisch liegen unterschiedliche Prozesse zugrunde, darunter auch präkanzeröse Epitheldysplasien. Eine Leukoplakie erfordert deshalb immer eine gründliche bioptisch-histologische Klärung.

8.2.7 Geschwülste der Mundhöhle

Lippenkrebs äußert sich als derbe Infiltration, Knotenbildung oder ulzeröse Läsion, bevorzugt in den Lippenwinkeln und kann deshalb zunächst mit Mundwinkelrhagaden verwechselt werden.

Er tritt überwiegend bei Männern im höheren Lebensalter auf; Ursachen sind Sonnenlichtexposition und kanzerogene Stoffe aus Tabakteer bei Pfeifenrauchern.

Krebs der Mundhöhle und der Zunge betrifft ebenfalls bevorzugt ältere männliche Raucher und wird durch gleichzeitigen Genuß von Spirituosen begünstigt, ebenso wie Krebs im Rachen, des Larynx und der Speiseröhre. Frühe Krebsstadien imponieren als Leukoplakie oder Pachydermie (erhabene grauweiße Herde). Ulzeröser Zerfall ist die Regel. Die Geschwüre sind unregelmäßig begrenzt, und bei Palpation erweist sich ihr Rand als hart.

Krebsverdacht erfordert unverzügliche bioptische Klärung. Die Therapie besteht in Abhängigkeit vom Sitz, von der lokalen Ausdehnung und der regionären Lymphknotenmetastasierung in der alleinigen oder kombinierten Anwendung chirurgischer Maßnahmen, einer Ra-

diotherapie und systemischer oder lokaler (intraarterieller) zytostatischer Chemotherapie.
Krankheiten des Rachens und der Tonsillen s. Lehrbücher der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

8.3 Krankheiten des Ösophagus

8.3.1 Vorbemerkungen

Leitsymptom ist die *Dysphagie*, der gestörte Schluckakt, das Gefühl, daß der Bissen steckenbleibt. Odynophagie bezeichnet eine schmerzhafte Dysphagie. Dysphagie ist ein ernstzunehmendes Symptom, das einer unverzüglichen Klärung bedarf.

Die *oropharyngeale Dysphagie* betrifft Hypopharynx und Ösophagusmund. Der Bissen, häufiger noch Flüssigkeit, gelangt nicht in die Speiseröhre. Hustenreiz, Würgegefühl, Austreten von Flüssigkeiten durch die Nase und Sprachstörungen sind häufig. Ursachen sind neuromuskuläre Erkrankungen (zerebrovaskulärer Insult, M. Parkinson, Bulbärparalyse u. a.) und Zenker-Divertikel.

Die *ösophageale Dysphagie* kann vom Kranken oft gut lokalisiert werden. Bei langsamer Entwicklung (u. a. Tumorstenosen) ist zunächst das Schlucken fester Speisen, später auch das Trinken behindert. Die Beschwerden werden oft erstaunlich lange toleriert, so daß sich Patienten zuweilen erst dem Arzt vorstellen, wenn sie bereits stark abgemagert und ausgetrocknet sind. Eine plötzlich auftretende Dysphagie kommt vor beim Schlucken ungenügend gekauter Speisen, meist von Fleisch („Steakhouse-Syndrom"). Dysphagie bei chronischer Refluxösophagitis entwickelt sich bei längerer Vorgeschichte mit Sodbrennen und Odynophagie. Als *Ursachen der Dysphagie* kommen in Frage:

bei oropharyngealer Dysphagie:

- neuromuskuläre Störungen
- Zenker-Divertikel
- Struma
- Xerostomie
- krikopharyngeale Dysphagie

bei ösophagealer Dysphagie:

- Geschwülste (Krebs der Speiseröhre oder der Kardia, Leiomyom)
- Entzündungen (Refluxösophagitis, Barrett-Ösophagus, Verätzungen)
- Ringmembranen (Plummer-Vinson-Syndrom, Schatzki-Ring)
- Divertikel (Zenker-D., epiphrenisches D., selten Traktions-D.)
- Kompression durch Gefäße (Dysphagia lusoria, Aortenaneurysma)
- Kompression/Infiltration durch Geschwülste des Mediastinums oder der Bronchien
- Postoperative Passagebehinderungen (nach Vagotomie, nach Fundoplicatio)
- Neuromuskuläre Erkrankungen (Achalasie, Ösophagospasmus, Sklerodermie, autonome diabetische Neuropathie)
- Fremdkörper.

Die *Differentialdiagnose der Dysphagie* erfordert eine gründliche Anamnese, die in etwa 90 % wichtige Hinweise auf die Genese bringt.

Röngen-Untersuchung und Ösophagoskopie sind immer angezeigt.

Röntgenologisch lassen sich gut nachweisen: Oropharyngeale Dysphagie (Ansammlung des Kontrastmittels im Hypopharynx und den Seitentaschen des Kehlkopfes), Divertikel, Kompression von außen und Motilitätsstörungen, z. B. die Achalasie, sowie Ringbildungen und Narbenstrikturen.

Die Endoskopie zeigt vor allem Fremdkörper, entzündliche und neoplastische Prozesse und erlaubt ihre histologische Klärung.

Manometrie, pH-Metrie und Szintigraphie sind angezeigt, wenn Verdacht auf Motilitätsstörungen oder Reflux anders nicht geklärt werden kann.

Aerophagie (Luftschlucken) ist physiologisch (im Speichel ist Luft eingeschlossen). Gewohnheitsmäßiges, unbewußtes Luftschlucken kann zu Beschwerden Anlaß geben (Aufstoßen ohne Erleichterung, Meteorismus, Flatulenz, große Luftansammlung im Magen auf einer Nativaufnahme). Klärung durch Anamnese, Beobachtung während des ärztlichen Gesprächs, eventuell Nativaufnahme des Abdomens. Die Therapie besteht in der Aufklärung des Patienten und ist undankbar.

Regurgitation ist der Rückfluß von Speisen oder Getränken ohne Erbrechen in Rachen und Mundhöhle. Übelkeit fehlt. Regurgitation im Liegen (Schlaf) kann zur Aspiration in die Atemwege und zur Pneumonie führen. Sie kommt bei größeren, besonders Zenker-Divertikeln, Stase

durch Motilitätsstörungen (z. B. Achalasie) und Hiatusinsuffizienz vor.

Sodbrennen bezeichnet brennende retrosternale Schmerzen. Beim Gesunden kommt es nach reichlichen Mahlzeiten, nach Alkoholgenuß (Alkohol setzt den Druck des unteren ösophagealen Sphinkters herab) und beim Aufstoßen („Tagrülpser“) vor. Sodbrennen beim Bücken und Liegen ist charakteristisch für die Refluxösophagitis („Nachtbrenner“).

Hustenanfälle im zeitlichen Zusammenhang mit dem Schlucken sind beim Neugeborenen ein Hinweis auf eine ösophagobronchiale oder -tracheale Fistelbildung. Sie begleiten die oropharyngeale Dysphagie und hochsitzende Ösophagusstenosen.

8.3.2 Fehlbildungen und Divertikel

Atresien (partiell oder total) mit oder ohne Fistel zu den Atemwegen machen sich in den ersten Lebenstagen durch Schluckunfähigkeit und Regurgitieren, eventuell Husten und Aspiration bemerkbar. Sie erfordern unverzügliche operative Korrektur.

Das *Zenker-Divertikel* entwickelt sich an der Grenze vom Hypopharynx zum Ösophagus an einer Stelle, wo die Muskelwand schwach ist, als Pulsionsdivertikel (Abb. 8.5). Symptome sind Druckgefühl an der Halsseite, milde bis sehr schwere Dysphagie, nächtliches Regurgitieren des Divertikelinhalts, oft mit Husten und Aspiration. Zuweilen läßt sich das gefüllte Divertikel als weiche Vorwölbung an der Seite des Halses palpieren. Die Diagnose ist durch Anamnese, Röntgenuntersuchung und eventuell durch Endoskopie zu stellen. Die Therapie erfolgt durch operative Erweiterung der Divertikelöffnung oder Abtragung des Divertikels.

Epiphrenische Divertikel (Pulsionsdivertikel) begleiten andere Krankheiten des unteren Ösophagusabschnittes und verursachen selbst gewöhnlich keine Beschwerden.

Traktionsdivertikel werden häufig zufällig bei der Röntgenuntersuchung aus anderer Indikation gefunden und bilden einen meist spitzen, mit Kontrastmittel gefüllten Trichter. Sie werden auf Narbenzug von außen zurückgeführt. Da sie keine Beschwerden bereiten, erübrigt sich eine Behandlung.



Abb. 8.5 Großes Zenker-Divertikel

8.3.3 Fremdkörper

Besonders Kinder verschlucken leicht kleinere Gegenstände beim Spielen. Erwachsene können Dinge verschlucken, die sie bei der Arbeit oder Körperpflege im Mund halten (Nadeln, Haarklammern u. a.); Häftlinge und psychisch Kranke schlucken absichtlich auch größere Gegenstände

(Eßgeräte, Nägel, Schlüssel u. a.). Beim hastigen Essen geraten mangelhaft gekaute Bissen in die Speiseröhre. Ältere Menschen verschlucken versehentlich Zahnersatz und Prothesenteile. Arzneimittel in Form von Tabletten und Dragees, besonders wenn sie ohne oder mit wenig Flüssigkeit eingenommen werden, verweilen überraschend lange im Ösophagus und können dort Geschwüre verursachen.

Fremdkörper bewirken je nach Situation plötzliche heftige und schmerzhafte Dysphagie oder können symptomlos bleiben bis eine Komplikation eintritt (Ulkus, Perforation).

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese. Metallische Fremdkörper (Münzen, Gabeln, Löffel, Nägel) sind durch eine Nativaufnahme zu erkennen.

Sicherung der Diagnose und zugleich Therapie erfolgt durch die Ösophagoskopie und Extraktion des Fremdkörpers.

Zuweilen wird dabei ein zuvor unerkanntes, weil symptomloses Passagehindernis sichtbar, ein Tumor, eine Striktur oder ein Schatzki-Ring (verursacht bei Kranialverschiebung des infradiaphragmatischen Ösophagus eine röntgenologisch sichtbare Ringfigur in der Mitte des Vestibulums, die der Magen-Ösophagus-Schleimhautgrenze entspricht).

8.3.4 Verätzungen

Sie entstehen durch versehentliches (Kleinkinder; Verwechslung von Gefäßen) oder absichtliches (Suizid) Schlucken ätzender Flüssigkeiten.

Die Diagnose ist aus der Anamnese und den Umständen zu stellen (Gefäße asservieren, Inhalt untersuchen), wobei für Säureverätzungen heftige retrosternale Schmerzen kennzeichnend sind, während Laugenverätzungen wenig schmerzhaft sein sollen. Sehr rasch kann sich ein Schockzustand ausbilden. Die Sicherung der Diagnose und eine Bestimmung der Ausdehnung und des Grades der Schädigung erfolgt durch eine Röntgenuntersuchung und durch Endokopie, die Vorsicht und Erfahrung erfordert.

Therapie. Versuch der Verdünnung des Ätzmittels durch Flüssigkeit, Antibiotikaprophylaxe (umstritten), nach einigen Tagen Bougierung. Die Ausbildung von Strikturen wird durch Prednisolon (20 mg/ über 8 Tage) verhindert.

8.3.5 Entzündungen

Die Speiseröhre kann beteiligt sein an Infektionen durch Viren (Herpes – multiple Bläschen und aphthoide Läsionen) und Pilze (Candidiasis), die fast nur im Gefolge von schweren Krankheiten, unter Immunsuppression oder nach Breitbandantibiotika-Therapie im Krankenhaus auftreten.

Der Morbus Crohn und die Tuberkulose befallen gelegentlich die Speiseröhre.

Refluxösophagitis

Bei der Refluxösophagitis handelt es sich um eine durch Rückfluß von Magen- und/oder Dünndarminhalt hervorgerufene Entzündung fast ausschließlich des distalen Ösophagusabschnitts.

Die Ätiologie dieser wichtigsten Entzündung des Ösophagus beruht offenbar auf einer Herabsetzung des Druckes im unteren ösophagealen Sphinkter, der als eine Zone höheren Binnendrucks nicht anatomisch definiert ist. Begünstigend wirken viele Faktoren:

- Alkohol und Tabakkonsum
- verzögerte Magenentleerung und reichliche Magenfüllung
- Hyperchlorhydrie des Magensaftes
- Inkompetenz der Kardia (zuweilen unterstützt durch eine Hiatushernie).

Ein Reflux tritt häufiger bei Adipösen und bei Asthmatikern auf.

Beim Reflux kommt es zu einem Rückfluß von Mageninhalt in die untere Speiseröhre mit Sodbrennen – besonders im Liegen, beim Bücken oder Anstieg des intraabdominellen Druckes, z. B. beim Heben -, zu Odynophagie, restosternalen Schmerzen auch zwischen den Mahlzeiten und ohne Aufstoßen, zu Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen nach mechanischen Läsionen (z. B. Resektion der Kardia, totale Gastrektomie).

Die Diagnose wird endoskopisch gestellt: Es finden sich Rötung und Erosionen im unteren Drittel des Ösophagus, von distal nach proximal abnehmend, wobei die Erosionen flächenhaft konfluieren können (Grad II) oder die ganze Zirkumferenz einnehmen (Grad III). Peptische Geschwüre, entzündliche Stenose und Ersatz

des Plattenepithels durch Zylinderepithel kennzeichnen den Grad IV der Refluxösophagitis (s. Abb. 8.6).

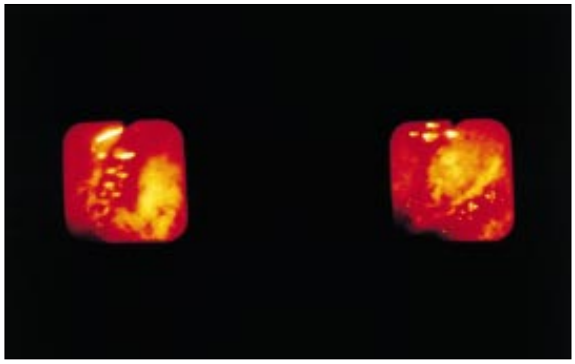


Abb. 8.6 Ösophagoskopie; Refluxösophagitis

Zur Diagnose und zur Bestimmung des Grades des Refluxes eignet sich die pH-Metrie über 24 Stunden. Sie dient auch der Kontrolle des Therapieeffekts.

Sekundäre Formen der Refluxösophagitis finden sich in der Gravidität und bei Motilitätsstörungen (z. B. Sklerodermie).

Als *Endobrachyösophagus* wird die zirkuläre Auskleidung des unteren Ösophagus mit Zylinderpithel bezeichnet. Er entsteht als Folge der Refluxösophagitis und ist endoskopisch daran erkennbar, daß das Zylinderepithel rot und fein granuliert, das Plattenepithel dagegen graurosa und glänzend erscheint. Im Zylinderrepithel entstehen relativ oft peptische Geschwüre („Barrett-Ulkus"). Der Endobrachyösophagus („Barrett-Ösophagus") gilt als Präkanzerose, denn in etwa 10 % soll sich darin ein Krebs entwickeln.

Therapie. Reduktion der Azidität durch H_2-Rezeptorantagonisten, Antazida oder – am wirksamsten – Protonenpumpeninhibitoren. Die Motilität wird durch Metoclopramid oder Cisaprid verbessert. Weitere Maßnahmen sind: Bildung eines schützenden Films auf der Mukosa (z. B. Sucralfat); Elimination begünstigender Faktoren (Abstinenz von Tabak- und Alkoholgenuß; Gewichtsreduktion), sowie beschwerdeprovozierender Haltung und Bewegung (eventuell Schlafen im Stuhl oder mit erhöhtem Kopfteil des Bettes). Bei Versagen der konservativen Therapie ist eine Operation in Erwägung zu ziehen (Gastropexie und Valvuloplastik).

8.3.6 Hiatushernie

Als Hiatushernie wird die Verlagerung des gastroösophagealen Übergangs und von Teilen des Magens in den Thoraxraum bezeichnet.

Man unterscheidet axiale und paraösophageale Hernien (s. Abb. 8.7).

Als Ursache wird neben einer hypothetischen Bindegewebsschwäche eine dauernde Erhöhung des intraabdominellen Drucks, z. B. verstärktes Pressen beim Stuhlgang wegen chronischer Obstipation meist infolge faserarmer Kost, diskutiert. Hiatushernien kommen in entwickelten Industriestaaten gehäuft vor und sind oft kombiniert mit anderen Störungen aus gleicher Ursache (Armut der Nahrung an Ballaststoffen) wie Gallensteinen und Kolondivertikeln (Saint-Trias).



Abb. 8.7 a Hiatushernie
a) Gleithernie

Symptomatik.

Hiatushernien verursachen gewöhnlich keine Beschwerden, sondern werden bei Röntgenuntersuchungen oder Ösophagogastroskopie aus anderer Indikation gefunden.

Deshalb sollte man nicht sogleich die Beschwerden, die Anlaß zur Untersuchung waren, der Hiatushernie anlasten. Paraösophageale Hiatushernien lassen sich als rundliche Verschattung, u. U. mit Luft gefüllt, auf der Nativaufnahme des Thorax erkennen.

Beschwerden können auftreten, wenn bei der axialen Hernie eine Refluxösophagitis besteht, wenn die Hernie im Hiatus komprimiert wird und dadurch Schleimhautläsionen mit Blutung und Anämie entstehen, wenn große paraösophageale Hernien mechanisch die Funktion des Herzens beeinträchtigen. Selten sind Inkarzerationen der paraösophagealen Hernien mit heftigen Schmerzen verbunden. Versagen der konservativen symptomatischen Therapie erfordert gelegentlich eine Operation; bevorzugt wird die Fundoplicatio nach Nissen.

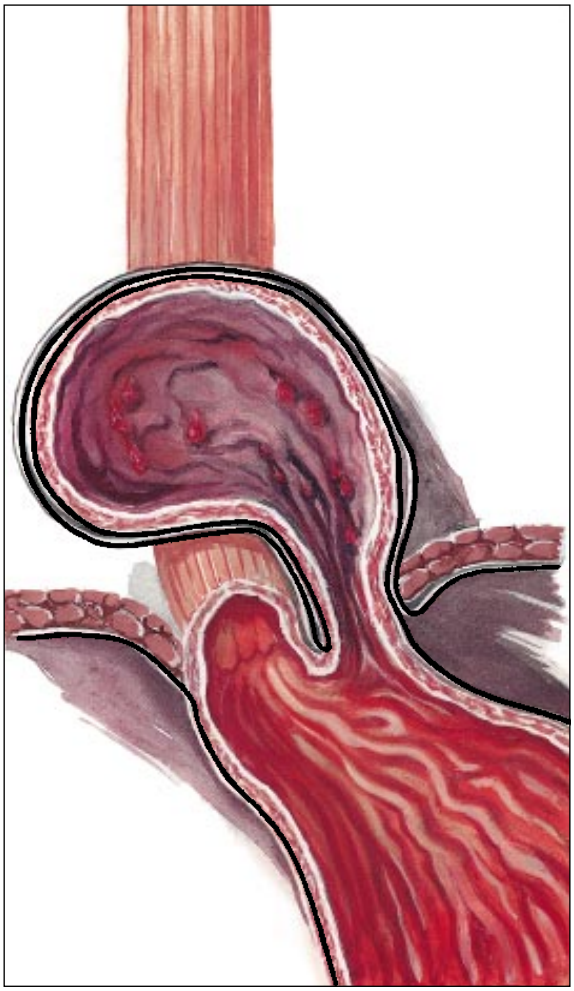


Abb. 8.7 b Hiatushernie
b) paraösophageale Hernie

8.3.7 Ösophagusvarizen

Ösophagusvarizen sind fast immer Ausdruck eines Kollateralkreislaufs bei allgemeiner oder lokaler portaler Hypertension infolge von Krankheiten der Leber, Thrombosen im Pfortadersystem oder idiopathischer portaler Hypertonie.

Symptomatik. Die Ösophagusvarizen verursachen keine Beschwerden, sondern werden entdeckt, wenn eine Blutung als Komplikation auftritt, oder bei der Durchuntersuchung eines Patienten wegen einer mit portalem Hochdruck einhergehenden Krankheit (Abb. 8.8).

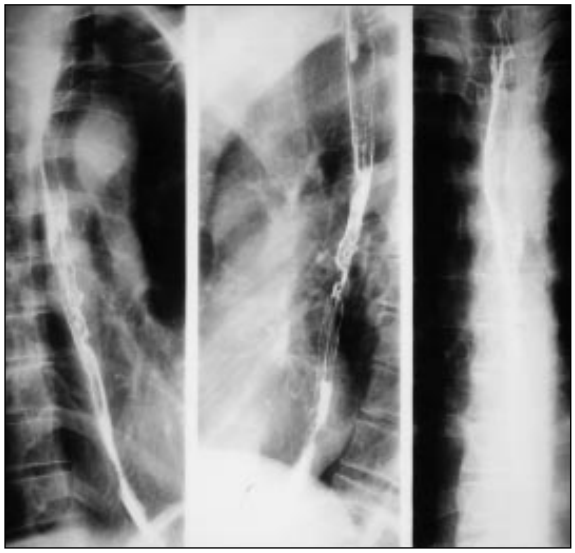


Abb. 8.8 Röntgen-Darstellung des Ösophagus; ausgedehnte Varizen bei portaler Hypertension

Diagnose. Der endoskopische Nachweis ist empfindlicher als der radiologische. Endoskopisch werden vier Grade unterschieden (s. Tab. 8.1).

Subdiaphragmale Varizen und Kollateralgefäße bei portaler Hypertension lassen sich sonographisch gut erfassen. Ausbleiben der physiologischen respiratorischen Kaliberschwankungen der Pfortaderzuflüsse ist ein relativ frühes und empfindliches Zeichen.

Tabelle 8.1 Endoskopische Klassifizierung der Ösophagusvarizen

Grad	Kennzeichen
I	Leicht gefüllt, am relaxierten Ösophagus kaum erhaben, in Kopftieflagerung ausgeprägter, Durchmesser kleiner als 2 mm
II	Mäßig prall gefüllt, geschlängelt, auf die untere Hälfte der Speiseröhre begrenzt, Durchmesser 3–4 mm
III	Sehr prall gefüllt, dünnwandig, rote Pünktchen auf den Varixknoten, greifen auf den Fundus ventriculi über, Durchmesser größer als 4 mm
IV	Sehr prall, auch im oberen Ösophagus, füllen zirkulär das Lumen aus, fast immer mit Fundusvarizen verknüpft

Therapie.

Als bevorzugte Behandlung wird heute die *endoskopische Sklerosierung* der Varizen angewandt, wobei intravasal oder paravasal Ethoxysklerol injiziert wird. Die Sklerosierung wird prophylaktisch (d. h. bevor eine Blutung aufgetreten ist), zur Stillung der akuten Blutung und im Intervall zur Verhütung von Blutungsrezidiven angewandt.

Die unmittelbaren Ergebnisse sind gut; eine Lebensverlängerung ist sehr wahrscheinlich, doch hängt die Prognose von der Leberfunktion ab. Als Komplikationen der Sklerotherapie werden Geschwüre und Strikturen beobachtet. Die operative Behandlung hat an Bedeutung verloren; portosystemische Shuntoperationen verringern den Druck im Portalsystem und die Blutungsgefahr, verlängern aber offenbar nicht das Leben. Im Notfall, der durch Sklerotherapie nicht zu beherrschen ist, kommt eine Dissektion der Ösophagusvarizen in Betracht. Der langfristige Nutzen einer medikamentösen Senkung des Pfortaderdrucks (Propranolol, Calciumantagonisten u. a.) ist immer noch umstritten.

Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung

- Schockbekämpfung
  - zentraler venöser Zugang
  - Volumen- und Blutersatz
  - bei Präkoma/Koma Aspirationsschutz durch Intubation
- Ösophagoskopie zur Diagnosesicherung und Sklerotherapie
- Blutstillung
  - endoskopische Sklerosierung
  - Ballontamponade mit Sengstaken-Blakemore- oder Linton-Nachlas-Sonde (als Überbrückung oder wenn Endoskopie unmöglich)
  - Infusion von Vasopressin oder Glycylpressin (bei Versagen dieser Maßnahmen)
  - Ösophagustranssektion
- Komaprophylaxe und -behandlung (s. Kapitel 9.2.3)
- Substitution bei Gerinnungsdefekten, Elektrolytstörungen u. a.
- Heparin (bis 20 000 E/d) (umstritten)
- Infektprophylaxe (umstritten).

Während einer akuten Blutung werden als Maßnahmen zur Überbrückung bis zu einer definitiven Therapie Ballonsonden in Speiseröhre und Magenfundus eingebracht und so weit aufgeblasen, daß die Blutung steht, aber möglichst keine Drucknekrosen entstehen. Gebräuchlich sind die Sonden nach Sengstaken-Blakemore und Linton-Nachlas. Ebenso und mit etwa gleichem Erfolg kommt die systematische oder intraarterielle (nach Katheterisierung der Mesenterialarterien) Injektion von Vasopressin oder (mit offenbar weniger Nebenwirkungen) seines Derivats Glycylpressin zur Anwendung.

8.3.8 Motilitätsstörungen

Nur der Schluckakt, mit dem Speisen in die Speiseröhre befördert werden, unterliegt der willkürlichen Steuerung, der weitere Transport durch die Speiseröhre in den Magen erfolgt unwillkürlich und reflektorisch. Der untere Sphinkter ist gewöhnlich geschlossen, er erschlafft reflektorisch beim Nahen eines Bissens. Der Druck im unteren Sphinkter unterliegt einer komplizierten und noch nicht völlig aufgeklärten Regulation und wird u. a. durch Bestandteile der Nahrung, durch Genußmittel, verschiedene Medikamente und durch gastrointestinale Hormone beeinflußt. Störungen der Motilität treten auf als sogenannte funktionelle Krankheiten (ohne erkanntes morphologisches Substrat), bei Wandprozessen im Ösophagus und bei Störungen der Innervation.

Achalasie

Bei Achalasie (idiopathischer Megaösophagus, Kardiospasmus = veraltet und unkorrekt) besteht eine Unfähigkeit des unteren Ösophagus zur Relaxation und Öffnung.

Morphologisch findet sich eine Degeneration der Ganglienzellen in der Wand, die aber vielleicht nicht das primäre Substrat ist. Ähnliche Erscheinungen verursacht die in Südamerika heimische Chagas-Krankheit, eine Infektion durch Trypanosoma cruzei (Abb. 8.9.).

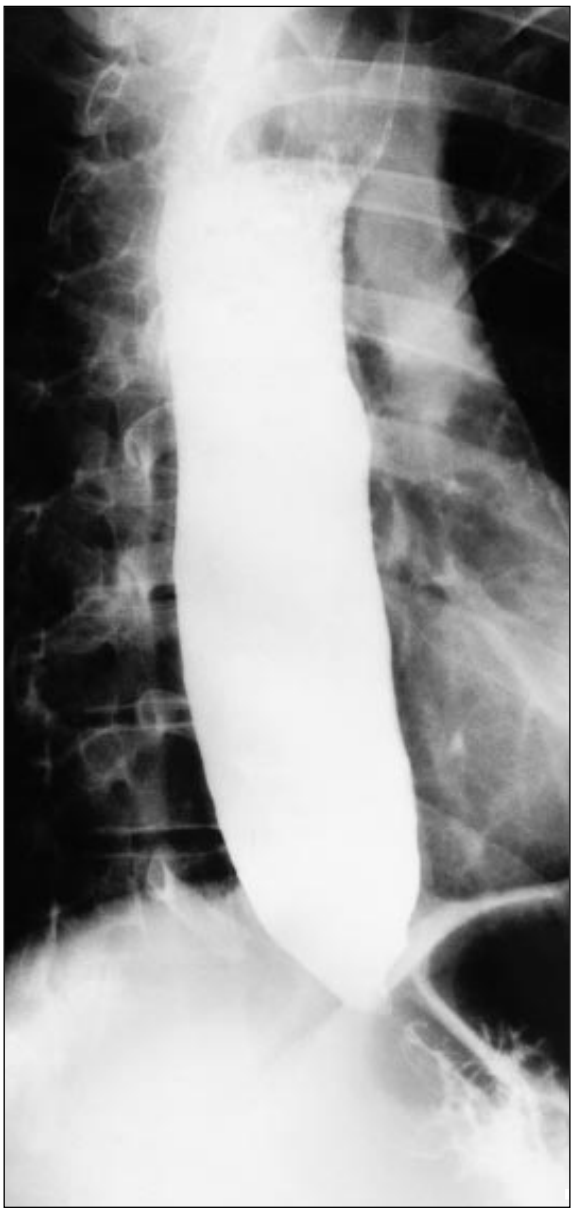


Abb. 8.9 Achalasie des Ösophagus

Die Symptomatik besteht in langsam zunehmender Dysphagie, Regurgitation, retrosternalen Schmerzen und Gewichtsabnahme.

Die Beschwerden zeigen oft spontane Besserung oder Progredienz im Wechsel. Speisenaspiration kann zur Pneumonie führen.

Die Diagnose stützt sich auf Anamnese, Röntgenuntersuchung (Tab. 8.2) sowie Ösophagoskopie. Schon auf der Nativaufnahme des Thorax kann die mit Speisen und Getränken gefüllte Speiseröhre das Mediastinum deutlich verbreitern. Nach Entleerung und Auffüllen mit Kontrastbrei zeigt sich eine gewöhnlich glatt begrenzte, konisch zulaufende Enge des unteren Ösophagus bei Dilatation und Schlängelung des Organs. Bei der Endoskopie nach Absaugen des Inhalts läßt sich die Stenose leicht überwinden (im Gegensatz zu Narbenstrikturen und Geschwülsten). Exakten Aufschluß über das Vorliegen und die Art einer Motilitätsstörung liefert die Manometrie.

In die Differentialdiagnose der Achalasie sind der *diffuse Ösophagospasmus* und sekundäre Motilitätsstörungen einzubeziehen. Der diffuse Ösophagospasmus ist gekennzeichnet durch ungeordnete tertiäre Kontraktionen hohen Druckes in der gesamten intrathorakalen Speiseröhre. Sie verursachen krampfartige retrosternale Schmerzen, die leicht mit Angina pectoris verwechselt werden und wie diese durch Nitroglycerol oder Nifedipin zu lindern sind. Der Zusammenhang von Schmerz und Dysphagie lenkt die Diagnose in die richtige Bahn. Sie wird durch die Röntgenuntersuchung bestätigt, die einen typischen „Korkenzieherösophagus“ zeigt. Therapeutisch sind Calciumantagonisten (u. a. Nifedipin) und Nitroglycerol indiziert.

Sekundäre Motilitätsstörungen kommen bei Kollagenosen, fast regelmäßig im Verlauf der Sklerodermie (s. dort) vor, ferner bei zerebralen Innervationsstörungen, bei der autonomen Neuropathie des Diabetes mellitus, bei primären Myopathien sowie bei Hyper- und Hypothyreose. Die Diagnose ist leicht, wenn die Grundkrankheit bekannt ist, doch erfordert eine Dysphagie im Verlauf bekannter Krankheiten immer eine Endoskopie zum Ausschluß eines Krebses.

Tabelle 8.2 Röntgenzeichen einiger wichtiger Funktionsstörungen des Ösophagus

Röntgenzeichen	Achalasie	Diffuser Spasmus	Sklerodermie
Dilatation	+++	0	+
Peristaltik	0	0, (+)	0
Tertiäre Kontraktionen	+	+++	0
Entleerungsverzögerung	+++	(+)	im Liegen ++
Sphinkter	geschlossen	normal	offen
Regurgitation	+ 0	im Liegen	
Metacholintest	+	(+)	0

Die Therapie der Achalasie strebt Symptomenlinderung durch Arzneimittel (Nitroglycerol, Nifedipin) an, die in milden Fällen ausreicht. In der Regel ist die Dehnung des engen Segments notwendig. Hierzu verwendet man aufblasbare Ballons (pneumatische Dehnung).

Die funktionellen Ergebnisse sind recht gut, obwohl eine Abflußbehinderung röntgenologisch weiterhin nachweisbar bleibt. Beim Versagen dieses Vorgehens kommt die Myotomie nach Heller in Betracht, bei der die Muskulatur unter Schonung der Schleimhaut längs inzidiert wird. Die Operation ist gut wirksam, kann aber Reflux zur Folge haben.

8.3.9 Geschwülste der Speiseröhre

8.3.9.1 Gutartige Geschwülste

Gutartige Neubildungen sind selten. Zu erwähnen ist das *Leiomyom*, das eine langsam zunehmende schmerzlose Dysphagie verursacht. Kenntlich ist es an einem spindelförmigen Weichteilschatten bei glatter Innenkontur. Endoskopisch ist die Schleimhaut intakt.

8.3.9.2 Ösophaguskarzinom

Bei den bösartigen Neubildungen handelt es sich fast ausschließlich um mehr oder weniger differenzierte Plattenepithelkarzinome.

In der ehemaligen DDR erkrankten jährlich etwa 300 Männer und 100 Frauen, die zu zwei Drittel älter als 60 Jahre waren. Langdauernder Genuß von Spirituosen und Rauchen begünstigt die Erkrankung. Die Häufung des Ösophaguskarzinoms in einer Zone, die vom Kaspischen Meer durch Mittelasien nach China reicht, hat offenbar andere Gründe (Mangel an bestimmten Nährstoffen oder toxische Stoffe in der Nahrung).

Pathologisch-anatomisch ist das Karzinom durch flach infiltrierendes Wachstum gekennzeichnet. Es verursacht zirkuläre Stenosen, breitet sich submukös in den Lymphbahnen weit in der Wand aus, respektiert aber gewöhnlich die Grenzen zum Magen. Nicht ganz so häufig sind ulzerös-schüsselförmige Wuchsformen und polypöse Gewächse. Dank des Fehlens einer Serosa werden mediastinale Strukturen bald infiltriert. Metastasen finden sich in den mediastinalen, supraklavikulären und oberen abdominalen Lymphknoten, ferner hämatogen, besonders in der Leber.

Im Vordergrund der Symptomatik steht die langsam fortschreitende Dysphagie, später auch Schmerzen.

Vorübergehende spontane Besserung wird einer Lumenerweiterung durch Tumorzerfall zugeschrieben. Gewichtsabnahme und Exsikkose sind die Folge.

Infiltration der Nachbarstrukturen bewirkt Heiserkeit (Recurrensparese), Zwerchfellhochstand (Phrenicusparese), Pleuraerguß, Hämoptoe (Infiltration der Bronchien), obere Einflußstauung (Stokes-Kragen) durch Kompression der Vena cava superior.

Eine Arrosion der Aorta oder ihrer Äste führt zu einer dramatischen Blutung aus dem Mund, so daß innerhalb von Minuten der Tod eintritt. Eine Halslymphknotenvergrößerung kann das erste Symptom sein noch ehe Dysphagie angegeben wird. Druck im Oberbauch, Zunahme des Leibesumfanges und Ikterus weisen auf intraabdominelle Metastasen hin. Ösophagobronchiale und -tracheale Fisteln verursachen Husten beim Essen oder Trinken und Aspirationspneumonie.

Die Diagnose stützt sich auf die charakteristischen Beschwerden. Röntgenologisch fallen Enge und Füllungsdefekte auf, aber selbst relativ große

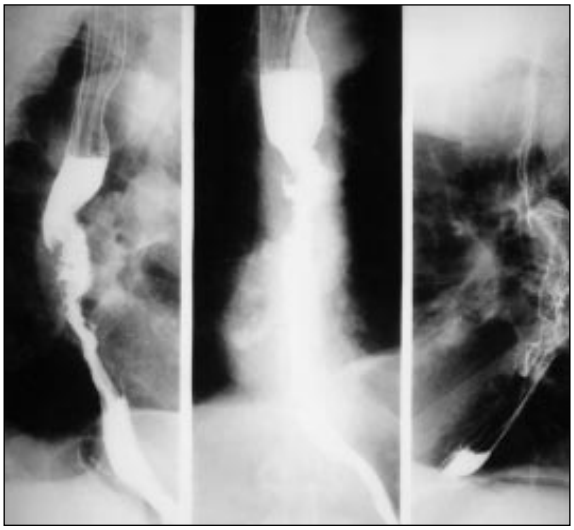


Abb. 8.10 Ausgedehntes, stenosierendes, sekundär exulzeriertes Ösophaguskarzinom im Bereich von mittlerem zu unterem Drittel

Tumoren können der Röntgenuntersuchung entgehen (Abb. 8.10).

Eine Ösophagoskopie ist daher immer angezeigt, erfordert keine vorangehende Röntgenuntersuchung und gestattet sogleich die zutreffende Diagnose aufgrund der kennzeichnenden Wandinfiltration, ulzeröser Läsionen oder polypoider Geschwülste.

Die Abgrenzung gegen eine fortgeschrittene Refluxösophagitis kann schwierig sein. Auch das Karzinom ist bevorzugt im unteren Drittel der Speiseröhre lokalisiert, kann Kardiainkompetenz und Rückfluß verursachen und ist gelegentlich späte Folge einer Refluxösophagitis und eines Barrett-Ösophagus (Zylinderepithelauskleidung des unteren Ösophagus). Der Klärung der Diagnose schließt sich die Ausbreitungsdiagnostik an: Suche nach palpablen Lymphknoten in den Supraklavikulargruben und am Hals, Röntgenuntersuchung des Thorax einschließlich Tomographie, besser noch Computertomographie; Sonographie der Leber oder Laparoskopie. Manche fordern vor einer kurativen Behandlung eine obere mediane Laparotomie, weil die Lymphknoten am Abgang des Truncus coeliacus oft befallen sind.

Therapie. Liegen keine technischen oder allgemeinen Kontraindikationen vor, werden Tumoren im unteren Drittel operiert und der Defekt durch eine Ösophagoantrostomie oder ein Interponat (Dünndarm, Kolon) überbrückt. Geschwülste im mittleren und oberen Drittel erweisen sich nur ausnahmsweise als operabel. Fehlen Fernmetastasen, ist eine kurative Strahlentherapie mit Hochvoltgeräten angezeigt. Liegen bereits Fernmetastasen vor, ist eine palliative Strahlentherapie indiziert, die oft zu einer deutlichen und über Monate anhaltenden Besserung führt. Die Ergebnisse der zytostatischen Chemotherapie sind nicht befriedigend. Zur Linderung der Passagestörung eignet sich auch die operative oder endoskopische Einbringung von Endoprothesen. Tumorstenosen werden palliativ durch endoskopische Laserkoagulation beseitigt. Die Anlage einer Ernährungsfistel des Magens sollte möglichst vermieden werden.

Die Prognose ist sehr ernst; nur wenige Patienten überleben die 5-Jahre-Grenze. Von den radikal operierten Kranken überleben etwa 20–30 % mehr als 5 Jahre (aber die unmittelbare postoperative Letalität ist hoch) und von den kurativ radiologisch behandelten Patienten etwa 10–15 %.

8.4 Krankheiten des Magens

8.4.1 Vorbemerkungen

Die meisten Symptome sind wenig spezifisch und erlauben deshalb keine definitive Diagnose. Etwa ein Drittel der Erwachsenen neigt zu Magenbeschwerden, die ab und zu, häufig oder selten auftreten, ohne daß immer ein Grund oder eine auslösende Situation auszumachen ist. Sie äußern sich individuell unterschiedlich in epigastrischen Schmerzen, Aufstoßen, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Völlegefühl und Unverträglichkeit bzw. Abneigung gegen bestimmte, auch individuell sehr verschiedene Nahrungs- und Genußmittel. Vor dem Hintergrund dieser häufigen trivialen Befindensstörungen muß der Arzt die Symptome identifizieren, die auf eine behandlungsbedürftige oder ernste Krankheit hinweisen.

Schmerzen, die vom Magen ausgehen, werden vom Kranken meist im Epigastrium lokalisiert, zuweilen auf einen umschriebenen Punkt, der entweder in der Mittellinie oder rechts subkostal liegt und druckempfindlich ist.

Auslösung oder Zunahme der Schmerzen durch Nahrungsaufnahme findet sich bei Dyspepsie, Ulcus ventriculi und Magenkrebs. Schmerzen bei leerem Magen (Nüchternschmerz), die gern auch nachts auftreten (Nachtschmerz) und durch Nahrungsaufnahme oder Antacida gelindert werden , sind charakteristisch für Ulcus duodeni.

Magenschmerzen können in verschiedener Richtung ausstrahlen, z. B. in den Rücken bei einem an der Hinterwand des Magens gelegenen penetrierenden Geschwür, in den Nacken bei Auslösung im Kardiabereich.

Erbrechen hat viele Ursachen, die meist außerhalb des Magens liegen (z. B. Kinetose, Intoxikation, Gravidität), aber auch in einer lokalen Reizung der Magenschleimhaut begründet sein können.

Charakteristisch ist das *Stenoseerbrechen*. Längere Zeit nach der Nahrungsaufnahme, die von Völlegefühl gefolgt ist, werden angedaute oder unverdaute, meist säuerlich riechende Speisen erbrochen. Das ist verdächtig auf eine pylorusnahe Stenose durch narbige Schrumpfung oder Tumorstenose.

Dysphagie ist kennzeichnend für Tumoren im Kardiabereich (s. Abschn. Ösophagus), ebenso Sodbrennen (gastroösophagealer Reflux) und Regurgitation. Die Symptome von Prozessen am Mageneingang sind die gleichen wie bei Krankheiten des unteren Ösophagusabschnitts.

Blutungen aus dem Magen können sich äußern als Bluterbrechen oder als Blutabgang mit dem Stuhl. Massive frische Blutungen sehen rot aus; besteht genügend Zeit, wird das Hämoglobin durch die Salzsäure im Magen in schwarzbraunes Hämatin umgewandelt und das Erbrochene sieht aus wie „Kaffeesatz". Blut, das den Magen in das Duodenum verläßt, unterliegt der Einwirkung von Salzsäure, Enzymen und Bakterien. Es sieht aus wie Teer, also glänzend und schwarz (Melaena oder Teerstuhl). Ist die Blutung sehr massiv und die Passage entsprechend schnell, kann auch rotes oder bräunliches Blut per ano abgesetzt werden. Chronische schleichende Blutungen verursachen eine Anämie vom Typ der Eisenmangelanämie (Mikrozytose, MCH und MCHC sind herabgesetzt).

Akute obere gastrointestinale Blutung

Die akute obere gastrointestinale Blutung äußert sich in Bluterbrechen, peranalem Blutabgang (meist etwas später), allgemeinen Anämiesymptomen (Blässe, Tachykardie, Orthostasezeichen) und – in Abhängigkeit von Grad und Geschwindigkeit – in einem Schocksyndrom. Da bei der ersten Untersuchung die weitere Entwicklung nicht abzusehen ist, muß sich der Arzt immer wie bei einem gefährlichen Notfall verhalten, also den Patienten in die Klinik bringen, für eine intensive Überwachung sorgen und spezielle Diagnostik und Therapie unverzüglich vorbereiten.

Blutdruck, Pulsfrequenz und Allgemeinzustand (Farbe und Temperatur der Haut usw.) reflektieren die Schwere der Situation besser als das Blutbild. Absinken von Hämatokrit und/oder Hämoglobin folgt dem Blutverlust mit mehrstündiger Verzögerung! Die Urinausscheidung soll überwacht werden (cave akutes Nierenversagen infolge Schocks). Die Anamnese konzentriert sich auf wenige relevante Fragen nach früheren Blutungen, bekannten Krankheiten der Verdauungsorgane, speziell Ulkus und Leberkrankheiten, nach den Umständen des Auftretens der Blutung. Bei der körperlichen Untersuchung beachte man die Haut (Hautzeichen bei Lebererkrankungen!) und die Mundschleimhaut (Morbus Osler, Peutz-Jeghers-Syndrom), Leber und Milz (Zeichen einer portalen Hypertension). So rasch wie möglich wird eine Ösophagogastroskopie ausgeführt, um die Blutungsquelle zu finden und Schwere und Aktivität der Blutung einzuschätzen.

Häufige Blutungsursachen sind peptische Geschwüre in Magen und Duodenum (etwa 50 %), Ösophagus- und Fundusvarizen (etwa 15 %), Erosionen des Magens (etwa 20 %), seltener gut- und bösartige Gewächse, Teleangiektasien (M. Osler-Rendu-Weber), Refluxösophagitis und das *Mallory-Weiss-Syndrom*. Bei letzterem handelt es sich um längsgestellte Einrisse der Schleimhaut im Bereich der Kardia, meist infolge heftigen Erbrechens. Der charakteristische Ablauf ist der folgende: Einem Alkoholexzeß oder anderen Anlaß folgt Erbrechen; dabei treten heftige retrosternale Schmerzen auf, und anschließend wird Blut erbrochen.

Die Therapie hängt von den Ursachen und der Stärke der Blutung ab. Die meisten Blutungen, ausgenommen die aus Ösophagusvarizen, stehen innerhalb eines Tages spontan. Diese gute Spontanprognose erschwert die Beurteilung des Nutzens von Therapieverfahren. Bei ungünstigen prognostischen Zeichen wird man sich eher zu einer Operation entschließen.

Kriterien ungünstiger Prognose bei oberer gastrointestinaler Blutung:

Lebensalter	>60 J.
Haut	blaß, kühl, feucht
Psychomotorik	Unruhe, Präkoma
Blutdruck, systolisch	<100 mm Hg
Puls	>100/min
Zentraler Venendruck	< 5 cm H_2O
Urinvolumen	< 40 ml/h
Hämatokrit, initial	< 0,30
Blutbedarf	> 4 TE/24 h
Komorbidität	Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, IHK
Rezidivblutung	Varizen, chronische Ulzera, sichtbarer Gefäßstumpf im Ulkus.

8.4.2 Fehlbildungen, Divertikel, Formvarianten

Fehlbildungen haben vorzugsweise in der Neonatologie praktische Bedeutung. Zu den später manifest werdenden gehören der Volvulus (Drehung um die Längsachse), der meist zufällig gefunden wird und sehr selten akute heftige Schmerzen verursacht. Als *Kaskadenmagen* bezeichnet man das Umklappen des Fundus, so daß eine Tasche entsteht. Beschwerden sind selten (Völlegefühl, Plätschern, plötzliche Erleichterung bei Lagewechsel). *Divertikel* werden als rudimentäre Duplikaturen aufgefaßt. Sie sind meist Zufallsbefunde bei Röntgenuntersuchung oder Gastroskopie.

Als *Stierhornmagen* und *Angelhakenmagen* werden Formvarianten bezeichnet, die röntgenologisch erkennbar sind. Sie haben keine Bedeutung, doch kann eine iatrogene Fixierung entstehen, wenn der Patient mit somatisch nicht zu erklärenden Magenbeschwerden diese einem Stierhorn- oder Angelhakenmagen zuschreibt.

Auch *Gastroptose* („Senkmagen“) wird heute nicht als Erklärung für Beschwerden akzeptiert.

Im Magen kommen *Heterotopien* vor, besonders vom Pankreas, die mit Tumoren verwechselt werden können. Sie imponieren als polypoide Vorwölbung mit zentraler Öffnung.

8.4.3 Gastritis

Das Wort Gastritis wird in doppeltem Sinne gebraucht, einmal im Alltag zur Bezeichnung von Beschwerden, die auf den Magen hinweisen und für die sich kein somatisches Korrelat findet, zum anderen als korrekte Bezeichnung eines histologisch definierten Zustandes der Schleimhaut.

Um Mißverständnisse zu vermeiden, sollten Magenbeschwerden deshalb besser als (Magen-) Dyspepsie bezeichnet werden.

Als akute Gastritis wird ein Symptomenkomplex benannt, der gekennzeichnet ist durch Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und beeinträchtigtes Allgemeinbefinden. Ihm liegen verschiedene Ursachen zugrunde, z. B. Nahrungsmittelintoxikationen, Alkoholexzeß, Arzneimittelschäden. Ist die akute Gastritis von Leibschmerzen und Durchfall begleitet, spricht man von *akuter Gastroenteritis*.

Es handelt sich dabei gewöhnlich um bakterielle Nahrungsmittelvergiftungen oder akute Infektionen. Ob dabei eine Gastritis vorliegt, ist unbekannt und sehr zweifelhaft. Akute entzündliche Prozesse der Magenschleimhaut im strengen Sinne sind offenbar selten und wurden im Rahmen schwerer Infektionen (z. B. Diphtherie) früher beschrieben. Ganz selten ist eine bakterielle phlegmonöse Gastritits. Auch Verätzungen des Magens durch Säuren und Laugen könnte man als (Ätz-) Gastritits bezeichnen. Der Magen kann an systemischen Krankheiten beteiligt sein. So gibt es gelegentlich Granulome des Morbus Crohn, epitheloidzellige Granulome bei der Sarkoidose, luische Gummata und tuberkulöse Herde im Magen, die einer lokalisierten chronischen Gastritis entsprechen.

Eine akute Gastritis im Antrum ventriculi, meist begleitet von einer Duodenitis, wird einer frischen Infektion mit Helicobacter pylori zugeschrieben.

Chronische diffuse Gastritis

Der histologisch definierte Begriff erfordert, daß die Diagnose stets aus einer Biopsie zu sichern ist. Die chronische diffuse Gastritits verursacht keine Beschwerden, vielmehr sind Magenbeschwerden nicht häufiger oder anders als bei Personen ohne Gastritis.

Die Klassifizierung der chronischen diffusen Gastritis erfolgt histologisch nach vier Stadien:

- normale Magenschleimhaut
- Oberflächengastritis mit Rundzellinfiltration ohne Schwund des Drüsenepithels
- atrophische Gastritis mit Rundzellinfiltration und Schwund des differenzierten Drüsenepithels (Beleg- und Hauptzellen im Korpus)

- komplette Atrophie mit Fehlen des spezifischen Drüsenepithels ohne Rundzellinfiltration (Endzustand der atrophischen Gastritis oder „ausgebrannte Entzündung").

Diese Klassifikation wurde an der Schleimhaut des Corpus ventriculi aufgestellt und gilt sinngemäß für das Antrum, obwohl die Morphologie der Entzündung von der normalen Architektur des Gewebes beeinflußt wird.

Nach der *Lokalisation* wird von einer Gastritis im Antrum, einer Gastritis im Korpus und einer totalen Gastritis gesprochen.

Heute werden hauptsächlich zwei Typen der chronischen Gastritis unterschieden:

Der *Typ A* nach Strickland und Mackay ist offenbar genetisch bestimmt (dominanter Erbgang), findet sich familiär gehäuft und weist eine rasche Progression einer Korpusgastritis bis hin zur kompletten Atrophie auf. Häufig werden Autoantikörper gegen Belegzellen und intrinsic factor nachgewiesen.

Die Säure- und Pepsinsekretion ist drastisch herabgesetzt. Das Serumgastrin ist erhöht (gegenregulatorisch infolge der Anazidität).

Die Gastritis Typ A ist verknüpft mit der perniziösen Anämie, mit dem Magenkrebs vom intestinalen Typ und Adenomen des Magens.

Histologisch finden sich in der atrophischen Schleimhaut sogenannte Mikrokarzinoide, die aus Nestern und Strängen argentaffiner Zellen bestehen. Sie finden sich auch nach lange dauernder Therapie mit Substanzen, die die Säuresekretion des Magens drastisch hemmen, z. B. Omeprazol, haben aber trotz des Namens nichts mit dem Karzinom zu tun.

Der *Typ B* beginnt im Antrum und schreitet langsam kardiawärts vor, so daß die Antrum-Corpus-Grenze nach oben wandert. Genetische Faktoren werden angenommen, Umweltfaktoren jedoch auch eine fördernde Rolle zugeschrieben.

Die Corpusmukosa ist nicht oder wenig betroffen. Deshalb sind die Salzsäure- und Pepsinsekretion sowie die Produktion von intrinsic factor nicht herabgesetzt und das Serumgastrin normal. Autoantikörper fehlen.

Eine solche Antrumgastritis ist beim peptischen Geschwür oft anzutreffen und soll verknüpft sein mit dem Magenkrebs vom intestinalen Typ.

Die *Bedeutung der atrophischen Gastritis* liegt in ihrer Beziehung zu ernsthaften Krankheiten, insbesondere zum Magenkarzinom. Der Schwund der differenzierten Drüsenelemente geht mit einer Metaplasie einher, d. h. der Umwandlung in Schleimhaut vom Typ der Dünndarmmukosa (mit resorptiver Funktion, Panethzellen, Bürstensaum) oder der Kolonschleimhaut (Becherzellen). Die Metaplasie ist offenbar eine Stufe auf dem Wege zur Dysplasie (Zellatypien ohne infiltratives Wachstum), die in ihrer ausgeprägten Form als Vorstufen des Krebses gelten. So stellt man sich jedenfalls heute die Histogenese des Magenkarzinoms vom intestinalen Typ vor (s. dort).

Im Gegensatz zur atrophischen Gastritis ist die *Oberflächengastritis* offenbar harmlos und bedeutungslos. Möglicherweise stellt sie aber in einem Teil der Fälle die Vorstufe der atrophischen Gastris dar.

Neben seltenen Sonderformen, z. B. granulomatöse Gastritis, unterscheidet man neuerdings noch die *reaktive Gastritis*, gekennzeichnet durch Ödem der Mukosa, foveoläre Hyperplasie und mäßige entzündliche Zellinfiltration. Sie wird verursacht durch duodenogastralen Reflux, Arzneimittel u. a.

Diagnose. Da die Gastritis keine Beschwerden verursacht, kommen die Betroffenen auch nicht deshalb zum Arzt. Vielmehr wird die Diagnose bei einer Biopsie aus anderem Anlaß gestellt. Die Diagnose einer perniziösen Anämie schließt automatisch und ohne Biopsie die einer schweren atrophischen Gastritis ein. Die periodische gastroskopische Kontrolle von Personen mit schwerer atrophischer Gastritis, insbesondere beim Nachweis von Dysplasien 3. Grades, scheint plausibel. Es gibt jedoch bisher keine Mitteilungen, die erkennen lassen, daß auf diese Weise in der Tat frühe Magenkrebse entdeckt wurden.

Als Ursache der häufigen chronischen Antrumgastritis gilt die *Infektion mit Helicobacter pylori* (zunächst Campylobacter pylori genannt).

H. p. ist ein gekrümmter oder schraubenförmiger mikroaerophiler Keim, der offenbar fäkal-oral übertragen wird. H. p. ist hoch spezialisiert und

angepaßt an die ökologische Situation zwischen dem haftenden Schleimbelag und der Oberfläche der Epithelzellen. Es bildet in starkem Maße Urease und kann auf diese Weise nachgewiesen werden. Zytotoxine und Hämolysine, wahrscheinlich auch das bei der Harnstoffspaltung frei werdende Ammoniak selbst, sind pathogene Faktoren. Der Keim besiedelt auch heterotope Magenschleimhaut, z. B. im Barrett-Ösophagus, im Meckel-Divertikel, vor allem aber im Bulbus duodeni, wo sich die normale Mukosa unter dem Einfluß einer starken Säureexposition metaplastisch zu Magenepithel umwandelt. In diesen Herden entsteht das Ulcus duodeni.

Eine Therapie der chronischen Gastritis scheint unnötig, da sie keine Beschwerden verursacht. Da aber die durch H.p. verursachte chronische Gastritis eine der Vorbedingungen für das Entstehen eines peptischen Geschwürs, zumindest des Ulcus duodeni, ist, könnte eine Therapie eventuell diese Komplikationen und vielleicht auch den Magenkrebs verhüten. Mit Protonenpumpeninhibitoren oder Wismutsalzen in Kombination mit Antibiotika läßt sich H.p. beseitigen.

8.4.4 Erosionen und Streßläsionen

Erosionen sind Epitheldefekte, die nicht in die Bindegewebsschicht hineinreichen. Sie treten einzeln und multipel auf, sind flüchtig oder persistieren lange Zeit, sind symptomloser Zufallsbefund oder Ursache gefährlicher Blutungen, so daß die Annahme berechtigt ist, es handle sich um einen Namen für heterogene Prozesse ähnlicher Morphologie.

Ätiologie. Tierexperimentell lassen sich punktförmige Blutungen im Epithel der Magenmukosa, die zu flächenhaften Hämorrhagien zusammenfließen können und als Erosionen bezeichnet werden, durch eine Vielzahl von Anordnungen provozieren. Dazu gehören psychischer Streß (Immobilisierung des Versuchstiers), somatischer Streß (Verbrennung, Verbrühung), Instillation von Ethanol in Salzsäure und Stoffe, die irgendwie in den Prostaglandinstoffwechsel eingreifen. Das sind besonders sämtliche nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin, Diclofenac, Phenylbutazon) und Glucocorticoide. Prostaglandine sind notwendig, um die Integrität der Mukosa zu erhalten. Sie haben eine „zytoprotektive Wirkung".

Beim Menschen kommt es zu ähnlichen Läsionen im Streß, vor allem also bei Schockzuständen (große Operationen, speziell am Hirn, Polytrauma, Verbrennung und Verbrühung größeren Ausmaßes), ferner durch die genannten Antiphlogistika.

Als pathogenetisch wichtig werden angesehen: Ischämie der Schleimhaut, metabolische Azidose, Rückdiffusion von Wasserstoffionen aus dem Lumen des Magens in die Epithelzellen, mangelnde Quantität und Qualität des schützenden Magenschleims.

Unter den gleichen Bedingungen kann auch ein akutes Ulkus entstehen, lange bekannt als „Curling-Ulkus" nach großflächigen Verbrennungen. Das spricht für einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Erosion und akuten Ulzerationen, nicht aber für eine Beziehung zum banalen chronischen peptischen Geschwür.

Die Diagnose stützt sich fast ausschließlich auf die Gastroskopie. Bei Risikopatienten (Schock, Intensivtherapiestationen) ergaben endoskopische Studien eine hohe Inzidenz von Erosionen, von denen nur wenige bluten. Blutungen nach Einnahme von nicht steroidalen Antiphlogistika beruhen häufig auf Erosionen. Das Vorkommen massenhafter Erosionen wird als erosive Gastritis bezeichnet. Ferner werden Erosionen bei Gastroskopien als zufälliger Nebenbefund festgestellt. Sie können im gesamten Magen auftreten, anscheinend häufiger im Antrum. Manche liegen – u. U. aneinandergereiht – auf einer permanenten Schleimhautfalte („standing fold"), die auch nach Abheilen des Epitheldefekts bestehen bleibt.

Die Prognose läßt sich wegen der Heterogenität des Syndroms nicht exakt bestimmen.

Massive Blutungen aus Streßläsionen sind lebensgefährlich und weisen eine hohe Letalität auf, die durch die Grundkrankheit mit beeinflußt wird.

Viele Erosionen bilden sich innerhalb kurzer Zeit von alleine zurück, andere rezidivieren, manche bestehen über Monate.

Therapie. Zur Prophylaxe von Blutungen aus Streßläsionen und zur Therapie wurden verschiedene Verfahren angewandt, die sich sämtlich in der Prophylaxe besser bewährten als in der Therapie der Blutungen.

Offenbar kommt es darauf an, den pH-Wert im Magen auf 5 und darüber anzuheben; dann lassen sich Blutungen weitgehend vermeiden, aber eingetretene Blutungen nicht immer stillen.

Geeignet sind hohe Dosen von Antazida, Säuresuppression mittels Protonenpumpeninhibitoren, H_2-Rezeptorantagonisten, Somatostatinderivaten (alle mit der Gefahr respiratorischer Infektionen behaftet) und besonders Sucralfat .

Symptomlose Erosionen bedürfen keiner Therapie.

8.4.5 Magendyspepsie

Magendyspepsie ist gekennzeichnet durch Magenbeschwerden ohne nachweisbares morphologisches Korrelat.

Dieser Symptomenkomplex ist außerordentlich häufig. Wie bereits erwähnt, neigen etwa 30 % der Erwachsenen dazu. In der ehemaligen DDR wurden jährlich etwa 350 000 Arbeitsbefreiungen mit etwa 4 Millionen Arbeitsausfalltagen wegen Gastritis ausgesprochen, die die Magendyspepsie im täglichen Sprachgebrauch einschließt (daneben sicher akute exogen bedingte Beschwerden nach Alkoholexzeß, Arzneimitteln u. a. m.).

Die Pathogenese der Magendyspepsie ist unzureichend erforscht. An Personen mit einer äußeren Magenfistel konnte gezeigt werden, daß Sekretion und Durchblutung der Mukosa und Motilität des Magens sehr empfindlich auf Emotionen (Angst, Ärger u. s. w.) reagieren.

Die Magendyspepsie betrifft nach der Arbeitsunfähigkeitsstatistik bevorzugt das jüngere Erwachsenenalter vom Eintritt in den Beruf bis etwa zum 25. Lebensjahr, also eine Lebensperiode, die gekennzeichnet ist durch eine Häufung von emotional beanspruchenden Ereignissen und Situationen. Persönlichkeitsstruktur und Erlebnisverarbeitung mögen also beteiligt sein.

Das gilt jedoch nicht für alle Betroffenen. Manche haben periodische Schmerzen vom Typ des Ulcus duodeni, ohne daß ein Ulkus nachweisbar ist, das sich aber zuweilen später entwickelt (potentielle Ulkuskranke). Bei wieder anderen steht eine Unverträglichkeit bestimmter Nahrungsmittel ganz im Vordergrund. Psychische Faktoren mögen beteiligt sein (erlerntes Verhalten beim erzwungenen Genuß von Speisen, die abgelehnt werden). Seltene Ausnahme dürfte eine allergische Reaktion sein.

Man spricht bei der Magendyspepsie auch von „funktionellen Magenbeschwerden“. Dieser Name ist lediglich Ausdruck unserer Unkenntnis. Es kann durchaus sein, daß Störungen der Motilität oder im Zusammenspiel der gastrointestinalen „Hormone“, die sich zunehmend als Neurotransmitter und parakrine Wirkstoffe erweisen, am Werke sind. Dies entzieht sich bisher dem Nachweis. Es wäre falsch, die Magendyspepsie dem Betroffenen als Schwäche anzukreiden (s. Kap. 4).

Therapie.

Beschwerden, die denen eines Geschwürs ähneln, reagieren oft auf eine entsprechende Therapie (Antazida, H_2-Rezeptorantagonisten). Bei einer Dyspepsie vom Dysmotilitätstyp (Völlegefühl schon nach kleinen Nahrungsmengen) helfen Prokinetika (Metoclopramid, Cisaprid). Refluxbeschwerden (Sodbrennen) werden sowohl durch Säuresuppression als auch durch Prokinetika gelindert.

Ein Therapieversuch mit Wismutpräparaten oder Sucralfat ist bei den nicht klassifizierbaren Dyspepsien angezeigt.

Bei Personen, deren Magenbeschwerden Ausdruck unbewältigter Konflikte sind, kann eine Psychotherapie hilfreich sein, doch fehlen dazu methodisch korrekte Untersuchungen. Man wird sich deshalb therapeutisch darauf beschränken müssen, auslösende Faktoren so weit als möglich zu vermeiden, die Beschwerden symptomatisch zu behandeln und dem Kranken mit Geduld und Verständnis zu begegnen. Verständnis und Geduld sind besonders dann erforderlich, wenn – wie nicht selten – der Patient Furcht vor einer schweren Krankheit, etwa Magenkrebs, entwickelt. Dann ist nicht die Anordnung von immer mehr und immer komplizierteren diagnostischen Maßnahmen angezeigt, deren negatives Resultat den Betroffenen kaum beruhigt, sondern verstärkte Zuwendung und Aussprache.

Ein Wechsel der gewohnten Beschwerden allerdings weckt den Verdacht, daß nun eine unabhängige körperliche Erkrankung vorliegt, die abzuklären ist.

8.4.6 Peptisches Ulkus

Das peptische Ulkus ist ein Gewebsdefekt der Schleimhaut, der in das submuköse Bindegewebe hineinreicht (im Gegensatz zur Erosion, die auf die Epithelschicht begrenzt ist) und durch eine Andauung der Schleimhaut bedingt wird („peptisches Ulkus").

Peptische Geschwüre des Magens und Duodenums weisen Gemeinsames und Unterschiede auf. Deshalb werden die wesentlichen Aspekte beider einleitend zusammen abgehandelt.

Bei einem Vergleich von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni ergeben sich folgende Besonderheiten für das jeweilige Ulkus:

Merkmal	U. ventriculi	U.duodeni
Erkrankungsalter	mittel/hoch	jung/mittel
Geschlechtsrelation	M:F = 2:1	M:F = 4:1
Verknüpfung mit Blutgruppe	A	0
Säuresekretion	niedrig–normal	normal–hoch
Serumpepsinogen	niedrig	hoch
Verknüpfung mit Gastritis	Antrum- und Korpusgastritis	Antrum-gastritis
Magenkrebsrisiko	gering	nein

Ätiologie. Unverändert gilt die These von Schwarz (1910): „Ohne Säure kein Ulkus". Ohne Säure wird Pepsinogen nicht zu Pepsin aktiviert. Es muß aber kein Übermaß an Säure vorliegen, vielmehr scheint es ein kompliziertes Gleichgewicht von Säure, Pepsin und anderen „aggressiven Faktoren" auf der einen Seite und Schleimmenge und -qualität, Zellregeneration, Prostaglandinen und weiteren „protektiven Faktoren" auf der anderen Seite zu geben. Ein Ulkus entsteht dann, wenn dieses Gleichgewicht zugunsten der aggressiven Faktoren gestört ist.

Es ergaben sich folgende aggressive und defensive (protektive) Faktoren, die auf die Magen-Duodenalschleimhaut einwirken können (nach Demling und Domschke):

Aggressiv	Defensiv
Salzsäure	Schleim
Pepsin	Durchblutung
Duodenogastraler Reflux (Gallensäure, Lysolecithin)	Epithelregeneration Rückkopplung Säure/Gastrin
Inhibitoren des Prostaglandins	Speichel, Pankreassaft
Helicobacter pylori	Inhibitorische gastrointestinale Hormone (Secretin, GIP, Somatostatin) Prostaglandine

Das peptische Geschwür ist eng verknüpft mit der durch Helicobacter pylori (H.p.) verursachten Gastritis. Die kausale Rolle von H.p. ist heute unbestritten.

Peptische Geschwüre sind eine wichtige Ursache für Arbeitsunfähigkeit wegen ärztlich bescheinigter Krankheit. Peptische Geschwüre gehören zu den häufigsten chronischen Krankheiten, die Lebensfreude und Leistungsfähigkeit erheblich beeinträchtigen, jedoch wenig zur Sterblichkeit beitragen. Nach Johnson werden heute folgende *Ulkustypen* unterschieden:

- typisches Magengeschwür mit Sitz an der kleinen Kurvatur, gewöhnlich an der Grenze von Antrum- zu Korpusschleimhaut, deshalb mit zunehmendem Alter immer mehr kardiawärts
- pylorusnahes Magengeschwür, das epidemiologisch und nach den Beschwerden dem Ulcus duodeni ähnelt
- Ulcus duodeni, meist an der Vorder- oder Hinterwand des Bulbus duodeni
- Magengeschwür nach längerer Vorgeschichte eines Ulcus duodeni (von Dragstedt aufgefaßt als Folge der „antralen Stase" bei verlangsamter Magenentleerung infolge Narbenbulbus).

Ferner gibt es eine Reihe *atypischer Geschwüre*, so

- Geschwür beim Zollinger-Ellison-Syndrom
- Geschwür bei Hyperparathyreoidismus
- akutes Ulkus (s. Streßläsion Abschnitt 4.4.) und Ulkus Dieulafoy
- postbulbäres Ulcus duodeni
- Ulkus in heterotoper Magenschleimhaut, z. B. im Meckel-Divertikel
- „Altersulkus" (umstritten)
- hepatogenes Ulkus (umstritten).

Hinzu kommen Geschwürrezidive nach Magenoperationen (s. Folgen nach Magenoperationen).

8.4.6.1 Ulcus ventriculi

Beim Ulcus ventriculi handelt es sich um ein meist an der kleinen Kurvatur, aber auch an fast jeder anderen Stelle im Magen, gewöhnlich an der Grenze von Antrum- zu Korpusschleimhaut gelegenes peptisches Ulkus.

Symptome sind Magenschmerzen, oft postprandial verstärkt, oder unbestimmte dyspeptische Beschwerden (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Widerwillen gegen Essen u. a.). Gewichtsabnahme ist häufig, zum Teil als Folge verringerter Nahrungsaufnahme (Anamnese!).

Die körperliche Untersuchung ergibt außer einer Druckempfindlichkeit im Epigastrium wenig; zuweilen einen umschriebenen Druckpunkt in der Mittellinie.

Diagnose. Röntgenologisch gelingt der Nachweis einer typischen Ulkusnische (s. Abb. 8.11–8.15). Eine Abgrenzung gegenüber einem ulzerös wachsenden Karzinom wird nicht immer erreicht.

Die Gastroskopie ist deshalb stets angezeigt, wobei nur mehrere Biopsien aus Ulkusrand und -grund den sicheren Ausschluß eines ulzerösen oder ulzerierten Karzinoms gestatten.

Die Abheilung soll gastroskopisch-bioptisch kontrolliert werden. Zuweilen wird das Karzinom erst aus einer Biopsie der Ulkusnarbe festgestellt.



Abb. 8.11 Röntgen-Darstellung des Magens; benigne ulzeröse Wandläsion im Bereich der kleinen Kurvatur; Prelottierung der unteren Magenabschnitte durch vergrößerten linken Leberlappen

Im Verlauf eines Ulcus ventriculi können kennzeichnende Komplikationen auftreten:

Eine *Penetration* des Ulcus ventriculi – meist dorsalwärts in das Pankreas – geht mit heftigen, dauernden, medikamentös schwer zu lindernden

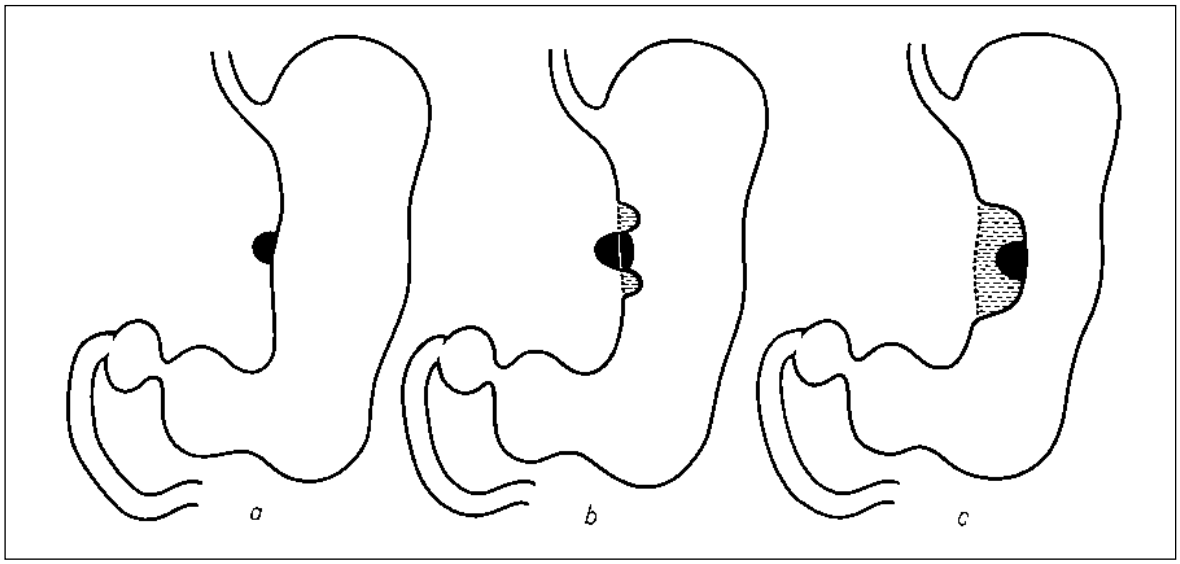


Abb. 8.12 Röntgen-Untersuchung des Magens; (schematisch)
a) Nische an der kleinen Kurvatur; b) Nische mit Randwall; c) Nische im Tumor

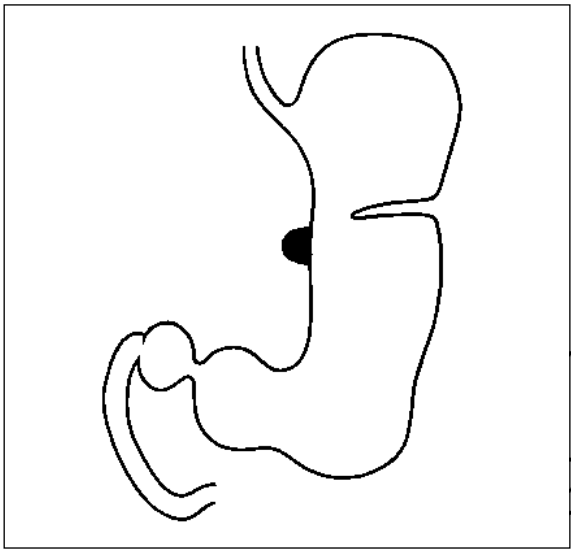


Abb. 8.13 Ulkusnische mit spastischer Einziehung der großen Kurvatur

Schmerzen und Ausstrahlung in den Rücken einher. Gelegentlich wird sie von einer Pankreatitis begleitet.

Eine *Perforation* in die freie Bauchhöhle löst akute, heftigste Schmerzen mit „brettharter Abwehrspannung“ aus. Die Nativaufnahme des Abdomens zeigt freie Luft unter dem Zwerchfell bzw. unter der rechten Bauchwand. Eine weitere Differenzierung ist präoperativ meist nicht möglich.

Die *Ulkusblutung* äußert sich als obere gastrointestinale Blutung (s. dort) und wird endoskopisch lokalisiert. Einteilung in Stadien nach Forrest s. Ulcus duodeni.

Narbige Schrumpfung führt zum Sanduhrmagen mit dem Symptomen der Stenose, bei kardianahem Sitz zum Syndrom der Kardiastenose, die dem Ösophaguskarzinom gleicht.

Sehr selten entwickelt sich ein Magenkarzinom in einem peptischen Geschwür; eine Operation des Geschwürs zur Krebsprophylaxe ist nicht angezeigt.

Prognose.

Magengeschwüre neigen zum Rezidiv und zu Komplikationen. Perforation, Blutung und Notoperationen sind mit einer hohen Letalität belastet, die mit dem Lebensalter ansteigt.

Die Therapie des *unkomplizierten Ulcus ventriculi* zielt auf Linderung der Beschwerden und beschleunigte Abheilung des Geschwürs.

Beschwerden auslösende oder verstärkende Faktoren sollten vermieden werden; Arbeitsbefreiung ist deshalb zuweilen geboten. Unverträgliche Nahrungsmittel und Genußmittel sind zu meiden. Dem Patienten wird geraten, das Rauchen und den Konsum von Alkohol einzustellen. Eine gezielte Diät wird nicht mehr empfohlen. Bettruhe ist gewöhnlich unnötig. Stationäre Aufnahme ist nur erforderlich, wenn diese allgemeinen Ratschläge nicht eingehalten werden können oder Komplikationen auftreten. Die Arzneitherapie ist die gleiche wie beim Ulcus duodeni (s. dort), nur sind die Resultate im Mittel etwas schlechter.



Abb. 8.14 Röntgen-Untersuchung des Magens; benigne ulzeröse Wandläsion an der Hinterwand im oberen Korpusbereich an der kleinen Kurvatur

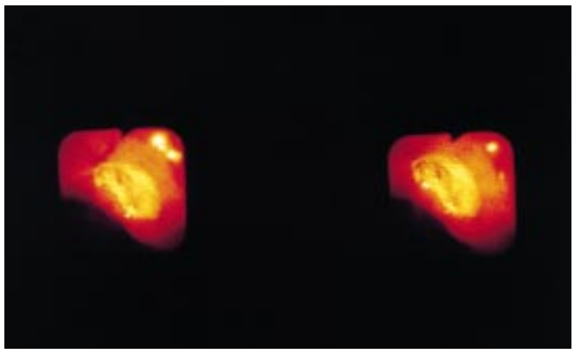


Abb. 8.15 Endoskopischer Befund: florides Ulcus ventriculi

Ulkuskomplikationen erfordern in der Regel eine Operation; sie ist auch angezeigt, wenn trotz adäquater Behandlung das Ulkus über mehrere Monate keine Rückbildungstendenz zeigt oder immer wieder (meist an der gleichen Stelle im Magen) rezidiviert.

Als *Operationsverfahren* stehen zur Verfügung:

- Magenresektion vom Typ Billroth II (gastrojejunale Anastomose)
- Magenresektion vom Typ Billroth I (gastroduodenale Anastomose)
- Exzision des Geschwürs mit oder ohne selektive Vagotomie.

Andere Operationsverfahren wurden weitgehend verlassen.

8.4.6.2 Ulcus duodeni

Beim Ulcus duodeni handelt es sich um ein peptisches Geschwür, das gewöhnlich an der Vorder- oder Hinterwand des Bulbus duodeni, selten weiter aboral, lokalisiert ist.

Die Symptome sind oft, aber nicht immer charakteristisch: Nüchtern- und Nachtschmerz, der durch Essen oder Antazida zu lindern ist.

Er wird im rechten Hypochondrium lokalisiert, wo sich auch ein scharf umschriebener Druckschmerz findet. Der Appetit ist meist nicht beeinträchtigt. Im akuten Ulkusschub neigen manche Patienten zum Erbrechen von größeren Mengen sauren Magensaftes. Im Gegensatz zum Magengeschwür fehlt gewöhnlich eine Gewichtsabnahme. In vielen Fällen zeigen die Ulkusschübe eine Neigung zu periodischem Rezidiv, z. B. im Frühjahr und Herbst. Die Symptome können jedoch auch sehr uncharakteristisch sein oder völlig fehlen. Bei einem Teil der Kranken manifestiert sich die Krankheit zuerst durch eine Komplikation, etwa eine Ulkusblutung oder eine Perforation. Häufig sind auch Sodbrennen und Schmerzen im epigastrischen Winkel als Ausdruck eines gastroösophagealen Refluxes.

Die Diagnose ist bei typischen Beschwerden leicht aus der Anamnese möglich, sollte aber – zumindest bei der ersten Erkrankung – röntgenologisch oder gastroskopisch gesichert werden. Im Röntgenbild zeigt sich das Ulkus im Profil als Nische (s. Abb. 8.16 u. 8.17). Ihre Erkennung ist erschwert, wenn der Bulbus duodeni nach mehreren Ulkusschüben narbig deformiert ist. Die Gastroskopie ist der Röntgenuntersuchung in der Erkennung des Ulkus etwas überlegen. Es ist nicht notwendig, die Abheilung des Ulkus röntgenologisch oder endoskopisch zu kontrollieren. Auch eine Wiederholung der Untersuchung bei einem erneuten Schub mit den bereits bekannten Symptomen ist nicht notwendig, ausgenommen bei einer Veränderung der Symptomatik, die auf Komplikationen verdächtig ist.

Prognose. Grundsätzlich ist das Ulcus duodeni eine relativ harmlose Krankheit, doch müssen etwa 20 % der Kranken früher oder später wegen der Rezidivhäufigkeit oder wegen Komplikationen operiert werden.

Das Ulcus duodeni tritt sehr oft im jüngeren Erwachsenenalter zum ersten Mal auf, rezidiviert zunächst häufig, später seltener und milder oder heilt nach 15–20 Jahren bei vielen Patienten dauerhaft ab.

Die Therapie verfolgt mehrere Ziele, insbesondere:

- Linderung der Beschwerden
- Beschleunigung der Abheilung des Geschwürs
- Verhütung von Komplikationen
- Vermeiden von Rezidiven.

Allgemeine Maßnahmen sind Ausschaltung von Faktoren, die Beschwerden auslösen oder verstärken (oft süße Speisen, Alkohol und Kaffee auf leeren Magen, lange Pausen zwischen den Mahlzeiten), Tabakabstinenz (Rauchen verzögert die Ulkusheilung) und Arbeitsbefreiung während des schmerzhaften Schubes (muß individuell beurteilt werden). Psychisch-emotionale Belastungen können im Einzelfall beteiligt sein und bedürfen der Berücksichtigung (sogenannte „kleine Psychotherapie“).

Ein essentielles therapeutisches Prinzip ist die Verminderung der Exposition der Schleimhaut gegen Salzsäure. Hierzu eignen sich Medikamente, die die Säuresekretion hemmen oder die bereits gebildete Säure neutralisieren.

Inhibition der Säuresekretion wird erreicht durch:

- selektiv wirkende Anticholinergika, z. B. das Pirenzepin (wird nicht mehr häufig angewandt)

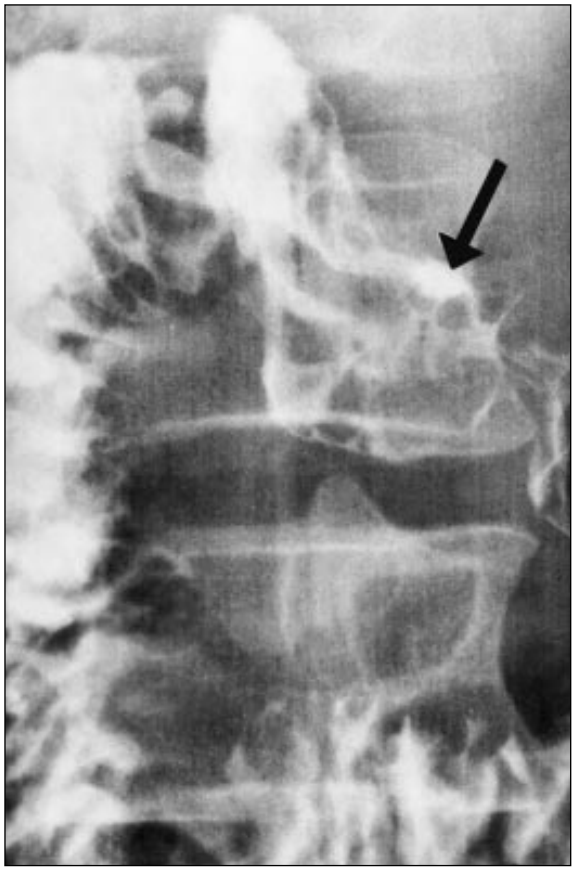


Abb. 8.16 Röntgen-Darstellung des Bulbus duodeni mit bohnengroßer Nische durch Ulcus duodeni

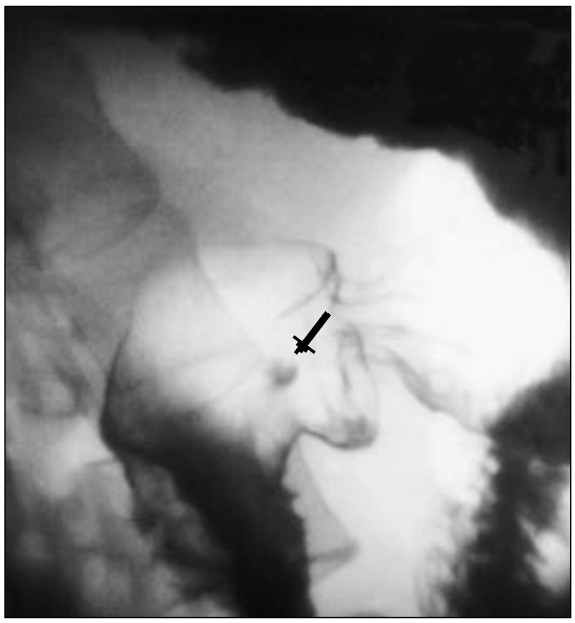


Abb. 8.17 Röntgen-Darstellung des Bulbus duodeni mit bohnengroßer Nische durch Ulcus duodeni

- kompetitive Antagonisten der Histamin-2-Rezeptoren der Belegzelle (Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Roxatidin, Nizatidin)

- *Inhibitoren der spezifischen ATPase* der lumenwärtigen Membran der Belegzelle, der sogenannten Protonenpumpe (Omeprazol, Lanzoprazol, Pantoprazol).

Am besten erprobt ist die Anwendung von H_2-Antagonisten.

Sie werden entweder in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt oder nur einmal täglich, dann unmittelbar vor dem Schlafengehen verabreicht. Nach der späten Gabe sind Essen, Trinken und Rauchen nicht mehr erlaubt. Ungeachtet einiger pharmakologischer Unterschiede, sind die H_2-Antagonisten für die klinische Anwendung praktisch gleichwertig. Cimetidin kann durch seinen Einfluß auf das P_{450}-Enzymsystem der Leber zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln führen. Sämtliche Mittel dieser Gruppe sind gut verträglich und sehr arm an Nebenwirkungen.

Der Protonenpumpeninhibitor Omeprazol (auch Lanzoprozol und Pantoprazol) ist noch wirksamer als H_2-Antagonisten hinsichtlich der Hemmung der Säuresekretion. Er eignet sich deshalb besonders zur Behandlung von schlecht abheilenden oder häufig rezidivierenden Geschwüren und des Zollinger-Ellison-Syndroms.

Kranke mit häufig wiederkehrenden Geschwüren erhalten nach Abheilen des aktiven Geschwürs eine Rezidivprophylaxe mit einer niedrigeren Arzneimitteldosis am Abend.

Eine recht zuverlässige Verhütung von Rezidiven gelingt durch die Beseitigung des Helicobacter pylori, die als Eradikation bezeichnet wird.

Man erreicht das durch eine sogenannte Triple-Therapie aus Wismutsalzen, Metronidazol und Amoxycillin über 2 Wochen oder durch eine drastische Säuresuppression (z. B. 40–80 mg Omeprazol tgl.) kombiniert mit einem Antibiotikum (Amoxycillin oder Clarithromycin) über 10 bis 14 Tage. Die Erfolgsrate (Keimfreiheit 4 Wochen nach Ende der Therapie) liegt bei etwa 80–90 %. Die Rezidivhäufigkeit wird eindrucksvoll vermindert.

Antazida bewirken Neutralisation von Salzsäure. Zur Linderung der Beschwerden genügen kleine Dosen.

Man verordnet Antazida gewöhnlich eine und drei Stunden nach dem Essen. Gebräuchlich sind Lutschtabletten oder Suspensionen aus Aluminium-Magnesium-Silikatgelen sowie Aluminiumhydroxid. Es gibt zahlreiche Handelspräparate, die sich mehr im Preis als in der Wirksamkeit unterscheiden. Rasche aber nur kurz anhaltende Linderung bewirkt Natriumhydrogencarbonat („Natron"), das sich nicht zur Dauertherapie eignet (Gefahr zu hoher Natriumzufuhr und der metabolischen Alkalose). Ein Mischpulver aus Magnesiumoxid und Calciumcarbonat zu gleichen Teilen ist effektiv, aber nicht angenehm für den Patienten.

Unter Protonenpumpeninhibitioren wird der Kranke mit unkompliziertem Ulcus duodeni innerhalb weniger Tage beschwerdefrei. Das Ulkus heilt in Abhängigkeit von seiner Größe innerhalb von 4–6 Wochen ab. Etwa 10 % der Geschwüre erweisen sich gegen H_2-Blocker als resistent und heilen nur unter Protonenpumpeninhibitoren.

Man muß dann an ein atypisches Ulkus denken, z. B. an ein Zollinger-Ellison-Syndrom, doch läßt sich mehrheitlich keine Ursache der Therapieresistenz finden. Diese Patienten sollen leider auch schlechte Operationsergebnisse aufweisen.

Die *elektive Operation des Ulcus duodeni* ist nur selten angezeigt, z. B. bei Pylorusstenose.

Die Indikation kann deshalb nur im Zusammenwirken mit dem Patienten gestellt werden. Als Operationsverfahren werden angewandt:

- Magenresektion nach Billroth II
- Selektive proximale Vagotomie (SPV) ohne oder mit Drainageoperation (vagale Denervierung des Corpus ventriculi)
- Antrumresektion und Vagotomie (wenig gebräuchlich).

Nachteile der Magenresektion sind ihre höhere Letalität und Spätfolgen der Resektion (s. dort), die Rezidivrate ist aber geringer als nach SPV.

Im Verlauf des Ulcus duodeni können bestimmte Komplikationen auftreten:

Penetration des Ulkus an der Hinterwand, oft in das Pankreas, verursacht Dauerschmerz, der medikamentös kaum zu lindern ist.

Perforation des Ulkus an der Vorderwand geht mit plötzlichen, fast unerträglichen Schmerzen und brettharter Bauchdeckenspannung einher und erfordert fast immer eine unverzügliche Operation.

Narbige Schrumpfung nach häufigen Ulkusschüben führt zu Pylorusstenose, die mit Völlegefühl und spätem Erbrechen unverdauter Speisen einhergeht und zu Abmagerung und Exsikkose fortschreitet. Eine milde Stenosesymptomatik wird durch Metoclopramid oder Cisaprid gelindert, in der Regel ist die Operation angezeigt.

Eine *Ulkusblutung* kann das erste Zeichen der Erkrankung sein, sie kann schleichend verlaufen (allgemeine Anämiesymptome ohne lokale Beschwerden) oder massiv und akut (praktisches Vorgehen s. 8.4.1). Endoskopisch wird die *Blutungsstärke und -aktivität* nach Forrest eingeteilt:

Gruppe	Kennzeichen
I	*Zeichen der akuten Blutung*
A	arterielle Blutung (spritzendes Gefäß)
B	kontinuierliche Sickerblutung
II	*Zeichen der kürzlich abgelaufenen Blutung*
	schwarzer Ulkusgrund
	am Ulkus haftendes Gerinnsel
	Gefäßstumpf
III	*Ulkus ohne Zeichen einer abgelaufenen Blutung*

Das therapeutische Vorgehen hängt von der Aktivität der Blutung, der Größe des Blutverlustes und der Rezidivgefahr ab. Die meisten Blutungen stehen spontan. Unter den lokalen endoskopischen Therapieverfahren hat sich die endoskopische Blutstillung mittels Injektion von isotonischer NaCl-Lösung oder Adrenalin am besten bewährt. Arzneitherapie hat keinen unmittelbaren Einfluß auf die Blutung, reduziert aber die Blutungsrezidive. Geeignet sind Protonenpumpeninhibitoren oder H_2-Antagonisten in hoher Dosis.

8.4.6.3 Atypische peptische Geschwüre

Endokrin verursachte peptische Geschwüre kommen vor bei Hyperparathyreoidismus (Gastrin- und Säurestimulation durch Hypercalcämie), beim Syndrom der multiplen endokrinen Adenome (wenn ein Nebenschilddrüsenadenom vorliegt) und beim Zollinger-Ellison-Syndrom.

Beim Zollinger-Ellison-Syndrom handelt es sich um ein Gastrinom, d. h. ein Adenom oder Karzinom der Gastrin bildenden G-Zellen, bevorzugt im Pankreas gelegen. Es ist gekennzeichnet durch exzessive basale Säuresekretion und ständige Hypergastrinämie.

Infolgedessen kommt es zu multiplen Geschwüren, oft vom unteren Ösophagusdrittel bis in das Jejunum, die therapierefraktär sind und zu Komplikationen neigen. Inaktivierung der Verdauungsenzyme durch die Säure ist Ursache der häufig anzutreffenden Diarrhoe. Das Syndrom ist aber oft nicht vom banalen rezidivfreudigen Ulkus duodeni zu unterscheiden. Die Diagnose erfolgt durch Analyse der Säuresekretion und wiederholte Bestimmung des Serumgastrins (die Werte können fluktuieren). Eine Behandlung ist möglich in Form einer Dauertherapie mit hohen Dosen von Protonenpumpeninhibitoren, durch Entfernung der Geschwulst (die jedoch oft nicht auffindbar oder nicht operabel ist) oder durch eine totale Gastrektomie.

Sehr selten sind ähnliche Krankheitsbilder durch eine diffuse *Hyperplasie der G-Zellen im Antrum*. Wird bei der Magenresektion nach Billroth II im Duodenalstumpf ein Antrumrest versehentlich zurückgelassen, entsteht ein ähnliches Bild, da die Gastrininkretion nicht mehr durch Ansäuerung gebremst wird.

Peptische Geschwüre können in *heterotoper Magenschleimhaut* auftreten. Sie ist häufig im Meckel-Divertikel anzutreffen und Ursache von gastrointestinalen Blutungen im Kindesalter.

Altersulkus werden Magengeschwüre genannt, die im höheren Lebensalter auftreten, symptomarm und sehr groß sein sollen, dabei aber relativ rasch abheilen. Es ist zu bezweifeln, daß es sich dabei um eine Sonderform des Ulcus ventriculi handelt.

Ernste Leberkrankheiten sind angeblich gehäuft mit einem Ulkus assoziiert. Als Ursache wird eine verminderte Inaktivierung des Gastrins in der Leber angenommen. Die Existenz dieser Sonderform des Ulkus ist fraglich.

8.4.7 Hyperplasien und Geschwülste des Magens

8.4.7.1 Hyperplasien und gutartige Geschwülste des Magens

Hyperplasien verschiedener Strukturen des Magens können diffus (Riesenfalten) oder umschrieben (Polypen) auftreten.

Ständige Stimulation durch Gastrin (z. B. beim Zollinger-Ellison-Syndrom) führt zur Hyperplasie der spezifischen Drüsenelemente im Corpus ventriculi (*glanduläre Hyperplasie*). Aus unbekannten Gründen kommen Hyperplasien der Magengrübchen vor, die *foveoläre Hyperplasie* oder Morbus Ménétrier. Sie imponiert als „Riesenfalte“ bei Röntgenuntersuchung oder Gastroskopie (irrigerweise „Riesenfaltengastritis“ genannt). Dabei tritt zuweilen eine vermehrte Exsudation von proteinhaltigem Schleim auf, der die Verdauungskapazität des Digestionstrakts übersteigt (exsudative Gastroenteropathie, Proteindiarrhoe). Der M. Ménétrier gilt als Folge einer Helicobacter-Infektion und als fakultative Präkanzerose.

Umschriebene Hyperplasien sind die hyperplastischen und hyperplasiogenen *Polypen*, die röntgenologisch und endoskopisch als annähernd rundliche Gebilde imponieren. Sie erfordern eine Biopsie, um sie von echten Neoplasien, den Adenomen, abzugrenzen. Erwähnt seien *Hamartome* beim Peutz-Jeghers-Syndrom (Pigmentflecken um den Mund herum und in der Mundschleimhaut, multiple Hamartome im gesamten Verdauungskanal).

Adenome des Magens treten solitär oder multipel auf, sind zumeist im Corpus ventriculi gelegen und entstehen oft auf dem Boden einer chronischen atrophischen Gastritis. Endoskopische Entfernung (Polypektomie) ist erforderlich, um sie gegen das sogenannte frühe Magenkarzinom („early gastric cancer“) vom vorgewölbten Typ abzugrenzen. Multiple Adenome im Magen kommen auch beim Gardner-Syndrom vor. (s. Geschwülste des Dickdarms).

Hyperplasien der argentaffinen Zellen im Corpus ventriculi hin bis zu Mikrokarzinoiden entstehen bei permanenter Hypergastrinämie, z. B. bei der perniziösen Anämie oder unter Dauertherapie mit Protonenpumpeninhibitoren oder hohen Dosen von H_2-Antagonisten.

8.4.7.2 Magenkarzinom

Das Karzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Magens.

Wesentlich seltener kommen Sarkome, Neurinome (gut- und bösartig), Myoblastome und Myosarkome sowie Metastasen extragastraler Geschwülste und isolierter Befall durch maligne Lymphome vor.

In der ehemaligen DDR erkrankten 1988 fast 5 300 Personen (2 800 Männer, 2 400 Frauen) an Magenkrebs, 4 700 starben daran. Vor dem 50. Lebensjahr ist die Krankheit selten. Die Zugangsrate an Magenkrebs geht in entwickelten Industriestaaten kontinuierlich zurück.

Die Ätiologie des Magenkrebses ist nicht völlig aufgeklärt.

Genetische Faktoren sind beteiligt (Verknüpfung mit der Blutgruppe A, mit der erblich bedingten Gastritis Typ A und mit der perniziösen Anämie), Umweltfaktoren müssen aber verantwortlich sein für den relativ raschen Wandel der Häufigkeit des Magenkrebses.

Vieles spricht dafür, daß eine suboptimale Ernährung in Kindheit und Jugend (Vitamine?, Protein?) für den in der zweiten Lebenshälfte auftretenden Magenkrebs vom intestinalen Typ (s. unten) verantwortlich ist. Ferner werden exogene Kanzerogene in Erwägung gezogen, z. B. Nitrosamine, die mit der Nahrung aufgenommen werden (u. a. in geräucherten Speisen) oder unter günstigen Bedingungen im Magen entstehen können. Anazidität bei chronischer Gastritis oder nach Magenoperationen begünstigt die Proliferation von Bakterien im Magensaft, die an der Bildung potentiell kanzerogener Nitrosamine aus Nitrit und Nitrat und nitrosierbaren Verbindungen in der Nahrung und in Arzneimitteln beteiligt sein sollen. Es ist notwendig zu betonen, daß dies Annahmen sind, für die der schlüssige Beweis aussteht.

Der Magenkrebs ist verknüpft mit der chronischen Gastritis infolge einer Besiedlung mit Helicobacter pylori. Die Durchseuchung mit H.p. ist unter ungünstigen sozialen, ökonomischen und damit meist auch schlechten hygienischen Bedingungen bereits in der Kindheit und Jugend sehr hoch. Dies mag die große Häufigkeit des Magenkrebses in solchen Schichten bzw. Regionen mit erklären, ebenso den raschen Rückgang der Inzidenz in den entwickelten Industriestaaten.

Die Einteilung der *makroskopischen Wuchsformen des Magenkrebses* nach Borrmann ist auch heute noch zweckmäßig:

Typ I polypoides Karzinom
Typ II ulzerierendes Karzinom mit scharfen Randwall („Schüsselform“)
Typ III ulzerierendes Karzinom mit diffuser Infiltration in die Umgebung
Typ IV diffus infiltrierende Form (Szirrhus, Linitis plastica).

Kleine, auf Mukosa und Submukosa begrenzte Karzinome, entsprechend der Kategorie T 1 der TNM-Klassifikation, werden nach dem Vorbild japanischer Untersucher als „*early gastric cancer*“ bezeichnet und eingeteilt in:

Typ I vorgewölbte Form (polypös)

Typ II oberflächliche Form (annähernd im Niveau der Mukosa)
a leicht erhaben
b eben (im Schleimhautniveau)
c (leicht) eingesenkt

Typ III exkavierte Form (Ulkus)

Diese makroskopisch-endoskopische Klassifikation hat Ähnlichkeit mit der von Borrmann für den fortgeschrittenen Magenkrebs angegebenen Einteilung. Kombinationsformen kommen vor, auch die Umwandlung der einen in die andere durch Zerfall (Ulzeration) oder Heilungsvorgänge (flach ulzerierte Schleimhautkarzinome können reepithelisiert werden und dann Ulkusnarben ähneln).

Pathologisch-anatomisch ist zunächst die Lokalisation des Magenkarzinoms von Bedeutung.

Bevorzugt ist das Antrum ventriculi, gefolgt vom Korpus, betroffen.

Geschwülste im Bereich der Kardia und des Fundus sind deutlich seltener.

Die Lokalisation ist wegen der unterschiedlichen Voraussetzungen für die Resektion auch prognostisch bedeutungsvoll (je weiter oralwärts, um so ernster die Prognose).

Nach der anatomischen *Ausdehnung* werden Magenkrebse in Stadien eingeteilt, wobei heute die von der UICC (Internationale Krebs-Union) empfohlene *TNM-Klassifikation* bevorzugt wird.

Die Ausbreitung der Geschwulst wird grundsätzlich getrennt angegeben für

– Primärtumor	Symbol T	Kategorien T1–T4
– regionäre Lymphknoten	Symbol N	Kategorien N0–N3
– Fernmetastasen	Symbol M	Kategorien M0–M1

Die am Operationspräparat ermittelte Tiefe der Infiltration der Geschwulst wird mit pT (von pTis = präinvasives Karzinom bis pT4 = Übergriff auf Nachbarorgane) bezeichnet; der Grad der histologischen Differenzierung von G1 = hoch differenziert bis G3 = undifferenziert eingeteilt.

Für die *histologische Einteilung des Magenkarzinoms* liegen mehrere Vorschläge vor.

Im Grundsatz handelt es sich um mehr oder weniger differenzierte Adenokarzinome.

Sie wachsen tubulär oder papillär, bilden mehr oder weniger Schleim, der extrazellulär liegen kann (muzinöses Karzinom) oder die Krebszellen zu Siegelringzellen deformiert.

Zweckmäßig ist die Einteilung von Laurén und Järvi in einen *intestinalen* Typ und einen *diffusen Typ*.

Beim intestinalen handelt es sich um Adenokarzinome mit erkennbarer Differenzierung, die morphologisch und histochemisch die Merkmale der intestinalen Metaplasie (s. Gastritis) aufweisen. Die sogenannten diffusen Krebse sind undifferenziert und ihre Zellen oft im Stroma verstreut. Ming hat die Einteilung etwas verändert und spricht von expansiven (etwa dem intestinalen Typ entsprechend) und infiltrierenden Karzinomen. Der Wert der Klassifikation nach Laurén bzw. Ming liegt in ihrer Beziehung zu Epidemiologie und Klinik:

Die intestinalen Krebsformen bevorzugen das höhere Lebensalter, das männliche Geschlecht, sind mit exogenen Faktoren verknüpft und assoziieren mit der atrophischen Gastritis.

Ihr Vorkommen ist geographisch sehr unterschiedlich, d. h. dort wo der Magenkrebs besonders häufig vorkommt (Mittel- und Osteuropa, Japan, Chile), ist das durch den intestinalen Typ bedingt.

Der diffuse Typ ist gleichmäßiger über Lebensalter und Geschlechter verteilt und offenbar weitgehend unabhängig von den Lebensbedingungen.

Der Rückgang der Inzidenz betrifft den intestinalen Typ. Daraus resultiert scheinbar eine Verlagerung zu einem niedrigeren Erkrankungsalter.

Die Symptome des Magenkrebses lassen sich einteilen in:

- *unspezifische (frühe) Lokalsymptome*
  Uncharakteristische dyspeptische Beschwerden
  Beschwerden wie bei einem Ulkus (Schmerzen, u. U. postprandial verstärkt oder gelindert, Blutung)
- *typische (späte) Lokalsymptome*
  Dysphagie durch Mageneingangsstenose
  Syndrom der Magenausgangsstenose
  Tastbarer Tumor
- *unspezifische Allgemeinsymptome*
  Gewichtsverlust
  Leistungsknick
  Widerwillen gegen Fleisch und -waren
  Allgemeine Anämiesymptome
- *Symptome durch Übergreifen auf andere Organe*
  Lebervergrößerung und Ikterus durch Metastasen
  Aszites
  Lymphknotenmetastasen (selten sogenannte Virchow-Lymphknoten im linken Supraklavikularwinkel)
- *paraneoplastische Symptome*
  Selten.

Jedes einzelne Symptom allein ist uncharakteristisch und kann andere Ursachen haben. Treten Magenbeschwerden auf, die nicht eindeutig durch eine bekannte Krankheit verursacht sind, und halten sie länger als 10 bis 14 Tage an, ist – unabhängig vom Lebensalter – eine energische Diagnostik angezeigt. Es ist bemerkenswert, daß auch der sog. „early gastric cancer“ in etwa der Hälfte der Fälle mit Beschwerden, oft mit auf Ulkus hinweisenden Schmerzen einhergeht.

Die Diagnose wird durch Röntgenuntersuchung und/oder Gastroskopie gestellt (s. Abb. 8.18, 8.19)

Im Röntgenbild imponiert der Magenkrebs als



Abb. 8.18 Röntgendarstellung des Magens; szirrhöses Karzinom der Korpusregion

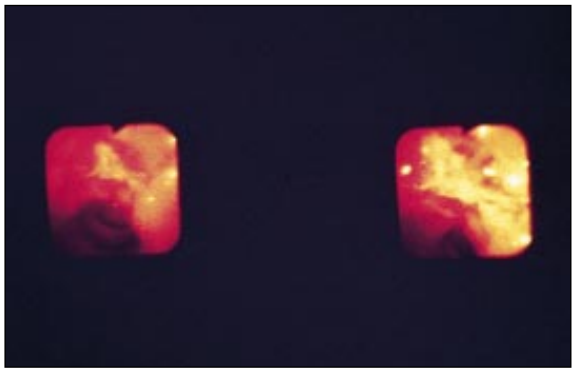


Abb. 8.19 Endoskopischer Befund: präpylorisch gelegenes ulzerierendes Magenkarzinom

- polypöser oder schüsselförmiger Füllungsdefekt
- ulzeröse Läsion
- Wandstarre.

Die Diagnose kleiner Karzinome erfordert eine sehr sorgfältige Untersuchung in Doppelkontrasttechnik. Mangelhafte Qualität und Sorgfalt der Röntgenuntersuchung sind eine wichtige Ursache übersehener oder verzögerter Diagnosen.

Gastroskopisch ist der Schleimhautkrebs des Magens (Kategorie T1) sichtbar als „Polyp“ (makroskopisch nicht zu unterscheiden von hyperplastischen oder adenomatösen Polypen), als Ulkus (nicht immer zu unterscheiden vom typischen peptischen Geschwür) oder als nahezu im Niveau der Mukosa gelegene, eventuell leicht erhabene oder gering eingesenkte Schleimhautveränderung mit geringen Farbunterschieden zur gesunden Nachbarschaft. Größere Karzinome bilden oberflächlich nekrotisierte, unregelmäßig geformte polypöse Massen, einen von Tumormassen wallartig umschlossenen Krater, ein unregelmäßig geformtes Ulkus oder eine nicht immer leicht zu identifizierende Infiltration mit scheinbar intakter bedeckender Schleimhaut.

Die *Ausbreitungsdiagnostik* schließt sich der Klärung der Diagnose an. Der Magenkrebs breitet sich vorzugsweise kontinuierlich auf die Serosa des Magens und auf benachbarte Organe aus und metastasiert hämatogen zunächst in die Leber und lymphogen in die oberen abdominalen Lymphknoten. Sonographie der Oberbauchorgane und Laparoskopie sind geeignete Verfahren. Die Computertomographie ergänzt die Sonographie, ist aber meist entbehrlich. Laboruntersuchungen dienen der Suche nach Cholostaseindikatoren (alkalische Phosphate, γ-Glutamyltranspeptidase), der Beurteilung einer Anämie und der Einschätzung des Gesamtzustandes (u. a. Protein, Albumin, Nierenfunktion).

Prognose.

Das unbehandelte Magenkarzinom führt gewöhnlich innerhalb eines Jahres zum Tode. Von den radikal operierten Kranken erreichen 20–30 % die 5-Jahre-Grenze.

Die alterskorrigierte 5-Jahre-Heilungsziffer nach Operation eines „early gastric cancer“ (Kategorie T1 der TNM-Klassifikation) liegt bei über 90 %. Die 5-Jahre-Überlebensrate sämtlicher Magenkrebskranken liegt unter 10 %.

Die Therapie des Magenkrebses besteht in der radikalen Entfernung der Geschwulst mit den benachbarten Lymphknotenstationen, u. U. auch befallener Nachbarorgane (Pankreasschwanz, Milz, Querkolon).

Geschwülste in der distalen Magenhälfte werden in der Regel durch eine subtotale Magenresektion nach Billroth II, weiter ausgedehnte oder kardianahe gelegene durch eine totale Gastrektomie behandelt. Die obere Teilresektion ist besonders durch unmittelbare Komplikationen und unerwünschte Spätfolgen belastet. Über den Wert der palliativen Resektion bei nicht durch-

führbarer radikaler Operation sind die Meinungen geteilt. Sie ist in jedem Fall angezeigt bei Stenosen und bedrohlichen Blutungen. Eine Ernährungsfistel sollte möglichst vermieden werden. Zur Umgehung einer Pylorus- oder Anstrumstenose eignet sich die Gastroenterostomie.

Weniger als ein Drittel aller Magenkrebse wird radikal operiert, z.T. wegen des fortgeschrittenen Stadiums, z.T. wegen des hohen Alters mit limitierender Einschränkung vitaler Organfunktionen bzw. wegen begleitender Krankheiten.

Die Strahlentherapie hat einen untergeordneten Stellenwert in der palliativen Behandlung des Magenkrebses. Sie wird besonders zur Behebung einer Stenose an der Kardia oder an der Anastomose nach zunächst erfolgreich scheinender Resektion eingesetzt.

Zytostatische Chemotherapie wird als Zusatzbehandlung zur Operation oder bei Inoperabilität vereinzelt angewandt, bevorzugt das 5-Fluoruracil in Kombination mit anderen Zytostatika. Die Ergebnisse sind unbefriedigend.

Als *„Neoadjuvante Chemotherapie“* wird die präoperative zytostatische Behandlung in klinischen Studien erprobt, die das Ziel hat, inoperable Tumoren zu verkleinern, um eine Resektion zu ermöglichen. Die Frühergebnisse sind eindrucksvoll; Langzeitresultate fehlen noch.

8.4.8 Spätfolgen nach Magenoperationen

Operationen am Magen können infolge Veränderung von Funktion und Struktur zu unerwünschten Spätfolgen führen, die eigenen Krankheitswert gewinnen.

Häufigkeit und Schwere der Operationsfolgen hängen ab von der Art der Operation (Resektion, Vagotomie), von der Ausdehnung der Resektion (partielle oder totale, distale oder proximale Resektion), von der Art der Anastomose (Billroth I = gastroduodenale Anastomose; Billroth II = gastrojejunale Anastomose) und auch von der präoperativen Persönlichkeit und der Erlebnisverarbeitung. Die funktionellen Ergebnisse der Magenoperationen werden nach der Klassifikation von Visick gegliedert von Visick I (etwa 85 % der Operierten, beschwerdefrei) bis Visick IV (etwa 5 % der Operierten, dauernde erhebliche Beinträchtigung).

8.4.8.1 Spätfolgen der Vagotomie

Nach *trunkulärer Vagotomie* kommt es bei etwa 20 % zu periodischen, heftigen, explosionsartigen Durchfällen, die den Kranken sozial erheblich behindern. Wird keine Pyloroplastik vorgenommen, tritt häufig eine Retention des Mageninhalts auf, gekennzeichnet durch postprandiales Völlegefühl und Erleichterung nach voluminösem Erbrechen. Gastroösophagealer Reflux verursacht eine Ösophagitis. Auch Dysphagie wird beschrieben, deren Mechanismus nicht geklärt ist.

Nach *selektiver proximaler Vagotomie* (SPV) sind derartige Beschwerden selten, deshalb ist auch eine Pyloroplastik entbehrlich. Ulkusrezidive sind allerdings nach SPV häufiger als nach trunkulärer Vagotomie, die wegen der unerwünschten Folgen heute weitgehend verlassen wurde.

Nach Vagotomie, insbesondere nach trunkulärer, sollen gehäuft Gallensteine auftreten.

8.4.8.2 Spätfolgen der Magenresektion

Die *obere partielle Resektion* (Fundus-Kardia-Resektion) ist verbunden mit einer Destruktion des unteren ösophagealen Sphinkters. Refluxösophagitis und schmerzhafte Dysphagie (Odynophagie) sind die Folge, insbesondere wenn keine Pyloroplastik angelegt wurde. Die obere Teilresektion schließt eine trunkuläre Vagotomie ein, so daß gewöhnlich eine Magenretention folgt.

Die *distale partielle Magenresektion* bewirkt eine Verkleinerung des Fassungsvermögens des Magens, so daß in den ersten Monaten nach der Operation postprandiales Völlegefühl häufig ist und nur kleine Portionen gegessen werden können (Syndrom des kleinen Magens). Die Beschwerden bessern sich meist spontan.

Die *Resektion nach Billroth II* führt zur Umgehung des Duodenums, so daß die Nahrung unmittelbar in das Jejunum eintritt. Die Stimulation der intestinalen Hormone Cholezystokinin-Pankreozymin und Sekretin erfolgt daher verspätet, infolgedessen auch die Ausschüttung von Galle und Pankreassaft und die Vermischung von Speisebrei und Enzymen. Es kann sich ein Maldigestionssyndrom ausbilden mit Steatorrhoe, Durchfällen und Mangelerscheinungen.

Der rasche Übertritt von Speisebrei in das Jejunum bedeutet eine Belastung für den Dünndarm. Große Mengen Flüssigkeit werden innerhalb kurzer Zeit in das Lumen abgesondert, um Isotonie herzustellen. Der Dünndarm wird ge-

dehnt, Serotonin und verschiedene Kinine werden freigesetzt.

Klinisch manifestiert sich das *Dumping-Syndrom* (engl.: to dump = stürzen) mit der charakteristischen Kombination von postprandialen dyspeptischen Beschwerden (Kollern und Kneifen, eventuell von Stuhldrang gefolgt) und Kreislaufreaktionen durch Volumenmangel (Tachykardie, Schweißausbruch, Orthostase).

Zugleich finden sich hohe Glucose- und niedrige Kaliumspiegel im Plasma.

Das Dumping-Syndrom wird begünstigt durch sehr hohe Magenresektion und eine weite Anastomose.

Gewöhnlich bessert es sich innerhalb der ersten 6 Monate nach der Operation. Persistierende Beschwerden bedürfen der kontinuierlichen Betreuung. Therapeutische Ratschläge sind: häufige kleine Mahlzeiten; Vermeiden von süßen Speisen und Getränken zur Mahlzeit; eventuell Liegepause nach der Mahlzeit; selten sind Medikamente notwendig (z. B. orale Antidiabetika, die die Glucoseabsorption verzögern). Umwandlungsoperationen von Billroth II zu Billroth I durch Interposition einer Jejunumschlinge werden nur noch selten ausgeführt.

Dem Dumping-Syndrom folgt gelegentlich nach etwa einer Stunde eine reaktive Hypoglykämie mit Heißhunger, vegetativen Symptomen und rascher Linderung durch das Essen kleiner Zuckermengen (unzutreffend auch „Spätdumping“ genannt).

Nach Magenresektion werden zuweilen *Lactoseintoleranz* oder *idiopathische Sprue* (s. dort) manifest, die zuvor klinisch latent waren. Gewichtsverlust und bleibende Abmagerung sind häufiger das Ergebnis verminderter Nahrungsaufnahme, um Beschwerden zu vermeiden, als der oben genannten Maldigestion, erfordern also eine Differenzierung durch sorgfältige Ernährungsanamnese und Labordiagnostik.

Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich innerhalb kurzer Zeit eine von der Anastomose kardiawärts fortschreitende atrophische Gastritis.

In der Nähe der Anastomose bildet sich regelmäßig eine *reaktive Gastritis* aus (biliäre Refluxgastritis).

Ist der Abfluß aus der zuführenden Schlinge behindert, entsteht das *„afferent loop syndrome“*, gekennzeichnet durch postprandiales Völlegefühl im rechten oberen Quadranten und Erleichterung durch voluminöses Galleerbrechen. Die akute Retention in der zuführenden Schlinge in der frühen postoperativen Phase ist Ursache einer Duodenalstumpfinsuffizienz.

Die Entfernung eines großen Teils des Magens, insbesondere des Antrums, wo die meisten Karzinome lokalisiert sind, läßt erwarten, daß die Magenresektion unabhängig von ihrer Indikation zur Verminderung des Magenkrebses führt. Viele meinen jedoch aufgrund klinischer Erfahrungen und Autopsiestatistiken, daß im *Magenstumpf gehäuft Magenkarzinome* auftreten. Hierfür gibt es auch experimentelle Befunde. Aus methodischen Gründen ist kaum jemals zu entscheiden, ob Krebs im Corpus und Fundus ventriculi bei Operierten häufiger auftritt als bei Personen gleichen Alters und Geschlechts mit der gleichen Grundkrankheit, die nicht operiert wurden. Man hat empfohlen, auch beschwerdefreie Personen ab 10. bis 15. Jahr nach der Magenresektion periodisch mittels Gastroskopie zu kontrollieren, um die Magenstumpfkarzinome frühzeitig zu entdecken. Die bisher vorliegenden Erfahrungen ergaben eine sehr geringe Ausbeute und rechtfertigen diese Empfehlung nicht.

Wird bei einer Magenresektion nach Billroth II ein Teil der *Antrumschleimhaut im verschlossenen Duodenalstumpf* belassen, so folgt eine exzessive Gastrinausschüttung, weil die G-Zellen der Antrummukosa nicht durch den Kontakt mit saurem Mageninhalt gehemmt werden. Das führt zu Ulkusrezidiven, die sich medikamentös schwer beeinflussen lassen. Die Antrumschleimhaut kann bei der Gastroduodenoskopie recht gut identifiziert werden. Therapie: Korrekturoperation, Protonenpumpeninhibitoren.

Reduktion der Magensäure durch ausgedehnte Resektion und Stagnation in der zuführenden Schlinge können zu einem *Malabsorptionssyndrom* vom Typ des „bacterial overgrowth syndrome“ Anlaß geben (s. Kapitel Dünndarm).

Subtotale Magenresektionen sind gelegentlich von makrozytärer Anämie gefolgt, weil zu wenig intrinsic factor gebildet wird (s. 4.8.3).

Rezidivulzera treten bevorzugt an der Anastomose nach Billroth-II-Resektion auf.

Gleiches gilt für Rezidive des Magenkrebses, wenn der Schnittrand nicht frei von Tumorinfil-

tration war. Stenose der Anastomose durch narbige Schrumpfung geht mit neu auftretendem postprandialen Völlegefühl und der Unfähigkeit, größere Portionen zu essen, sowie Erbrechen einher. Die Klärung der Differentialdiagnose erfordert eine Gastroskopie mit multiplen Biopsien, da Krebsrezidive submukös wachsen können. Die Bedeutung von verbleibenden Fäden an der Anastomose ist umstritten.

8.4.8.3 Spätfolgen der totalen Gastrektomie

Nach Entfernung des gesamten Magens treten die Spätfolgen der partiellen Magenresektion fast immer und ausgeprägt auf.

Refluxösophagitis ist häufig. *Maldigestion* und *Malabsorption* mit erheblichem postoperativen Gewichtsverlust sind die Regel; spontane Besserung erfolgt innerhalb von 6 bis 12 Monaten. Seltener persistiert das Syndrom und endet in einer agastrischen Dystrophie, einer Kachexie mit extremer Abmagerung, Exsikkose, Zeichen von Energie-, Nährstoff- und Vitaminmangel.

Mit der totalen Gastrektomie ist unvermeidlich eine gestörte Absorption des Vitamins B_{12} verknüpft, da kein intrinsic factor mehr gebildet wird.

Der Cobalamin-Vorrat in der Leber reicht aber noch für 1 bis 3 Jahre (abhängig von der präoperativen Situation), dann bildet sich eine makrozytäre Anämie vom Typ der *perniziösen Anämie* (s. dort) aus. Neurologische Symptome (Parästhesien, Reflexabschwächung an den unteren Extremitäten, Verminderung der Vibrationswahrnehmung) sind bei sorgfältiger Untersuchung regelmäßig zu finden.

Nach totaler Gastrektomie ist eine lebenslängliche ärztliche Betreuung notwendig.

Es gelten die gleichen Prinzipien wie nach partieller distaler Resektion, also häufige kleine, doch energiereiche Mahlzeiten, Vermeiden von Zucker und Suppen, Substitution mit Pankreasenzympräparaten, Eisen, Vitaminen nach Bedarf. Auf jeden Fall, auch bei den beschwerdefreien Patienten, muß regelmäßig Vitamin B_{12} injiziert werden wie bei der perniziösen Anämie.

Substitution mit Salzsäure oder ähnlichen Präparaten nach Magenresektion oder Gastrektomie ist nicht nur sinnlos, sondern schädlich!

8.5 Krankheiten des Dünndarms

8.5.1 Vorbemerkungen

Die Symptome der Dünndarmkrankheiten lassen sich aus den Funktionen des Organs herleiten. Die *wichtigsten Funktionen* des Dünndarms sind:

- Verdauung und Absorption der Nährstoffe
- Transport des Chymus in den Dickdarm
- Mitwirkung an der Immunabwehr des Organismus
- Beteiligung an der Exkretion biliär ausgeschiedener Stoffe (z. B. Cholesterol, Gallenfarbstoffe, Xenobiotica) und unverdauter Schlacken.

Gestörte Verdauung bzw. Absorption bedeutet ein verringertes Angebot mit daraus folgenden Mangelerscheinungen und metabolischen Konsequenzen (bei Kindern Wachstumsstörungen, bei Erwachsenen Gewichtsverlust, Anämie, Osteomalazie bzw. -porose u. a.; s. Tab. 8.3).

Die nicht resorbierten Nährstoffe sind osmotisch wirksam und induzieren deshalb eine intestinale Wassersekretion, z. T. stimulieren sie direkt die Wasser- und Elektrolytsekretion. Sie bilden einen günstigen Nährboden für Darmbakterien, deren Metabolite wiederum eigene Effekte ausüben. Kurzkettige Fettsäuren aus dem bakteriellen Stoffwechsel werden vom Kolonepithel als Nährstoff konsumiert.

Leitsymptom der Maldigestion/-absorption ist die Diarrhoe.

Mit dem Stuhl werden mehr oder weniger umgewandelte Nährstoffe ausgeschieden; es resultiert eine *Steatorrhoe* (Fettstuhl, der hell, grau, glänzend und breiig ist, stechend riecht; Stuhlgewicht 200 g und mehr täglich). Diarrhoe entsteht auch durch direkte Stimulation der intestinalen Sekretion über den Adenylcyclat-cAMP-Mechanismus bei Infektionen mit Bakterien, die Enterotoxine bilden (Prototyp ist die Cholera). Dabei sind die Enterozyten morphologisch intakt; es fehlen Entzündungszeichen. Invasive bakterielle Infektionen und einige Viren verursachen Diarrhoe durch Nekrose der Mukosa, Entzündung und Exsudation. (Näheres hierzu bei den Krankheiten des Dickdarms und im Kapitel Infektionskrankheiten des Darms.)

Tabelle 8.3 Klinische und Laboratoriumsbefunde bei Malabsorption und -digestion

Klinik	Pathophysiologie/Laboratorium
Gewichtsverlust	Steatorrhoe, Kreatorrhoe
Ödem, Aszites	Proteinverlust, Hypoproteinämie
Osteomalazie, Tetanie	Mangel an Vitamin D: Serum-Ca und P vermindert, alkalische Phosphatase erhöht, evtl. Magnesium vermindert
Purpura, Ekchymosen, Hämaturie	Prothrombinzeit verlängert, Vitamin-K-Defizit
Anämie, makrozytär	Mangel an Vitamin B_{12} u./o. Folsäure
Anämie, mikrozytär	Eisenmangel
Aufgetriebener Bauch, Plätschern	Verminderte Saccharidasen, Gärungsdyspepsie, Lactoseintoleranz-Flatulenz, wässrige Diarrhoe, Borborygmus
Polyneuritis	Thiamindefizit
Glossitis, Cheilosis	Riboflavindefizit
Pellagra	Niacindefizit, Karzinoidsyndrom
Nierenkolik nach Ileumresektion	Urolithiasis durch vermehrte Oxalsäureabsorption im Kolon

Wäßrige oder sekretorische Diarrhoe findet sich bei seltenen Syndromen, z. B. dem VIPom, einer meist im Pankreas gelegenen Geschwulst, die VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) bildet (Verner-Morrison-Syndrom).

Proteindiarrhoe bedeutet exzessiven Eiweißverlust über den Verdauungskanal (Proteinverlustsyndrom).

Diese „exsudative Gastroenteropathie" kann bei vielen Grundkrankheiten vorkommen und ist charakterisiert durch Diarrhoe und Hypoproteinämie bei Erkrankungen

- des Magens:
  ulzeriertes Karzinom, Morbus Ménétrier, Polyposis
- des Darms:
  ulzerierende exsudative Entzündungen
  diffuse Zottenkrankheiten (z. B. Sprue)
  allergische Reaktionen
  Strahlenschädigung
  „Bacterial overgrowth syndrome" verschiedener Ursache
- des Lymphgefäßsystems:
  intestinale Lymphangiektasie (idiopathische Fehlbildung)
  Obstruktion durch Entzündungen und Neoplasmen
  Morbus Whipple
  Chylusfisteln
- bei Rechtsherzinsuffizienz.

Klinisch ähnelt die Proteindiarrhoe dem nephrotischen Syndrom (s. dort), doch fehlt die große Proteinurie, und im Plasma sind sämtliche Eiweiße proportional vermindert (beim nephrotischen Syndrom dagegen liegt eine ausgeprägte Hypalbuminämie vor). Die Diagnose wird nuklearmedizinisch gesichert. Intravenös appliziertes markiertes Chrom (^{51}Cr) bindet sich an Serumalbumin und wird beim Vorliegen einer Proteindiarrhoe vermehrt im Stuhl nachgewiesen.

Störungen der Passage, also der Transportfunktion, äußern sich als Diarrhoe, z. B. nach Vagotomie, häufiger als inkompletter oder kompletter dynamischer oder mechanischer Verschluß. (Näheres s. Abschnitt Ileus 8. 5. 6).

Viele Krankheiten des Dünndarms und auch des Kolons gehen mit verschiedenen *Störungen der Immunreaktivität* einher. Hierzu gehören auch die seltenen malignen Lymphome der mesenterialen Lymphknoten bei einigen Dünndarmkrankheiten, insbesondere der einheimischen Sprue, sowie zahlreiche, bisher schwer deutbare Phänomene bei entzündlichen Krankheiten des Darms (insbesondere Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), die für die klinische Praxis zunächst kaum Bedeutung haben.

Entzündungen des Dünndarms gehen mit allgemeinen (Fieber, Leukozytose, Linksverschiebung, beschleunigte BSG u. a.) und lokalen Entzündungszeichen einher. Unter den lokalen Entzündungszeichen stehen peritoneale Reaktionen im Vordergrund: Abwehrspannung, Druck- und Loslaßschmerz.

Blutungen im Dünndarm bei Entzündung, Geschwülsten und vaskulären Krankheiten äußern sich durch Blutverlust im Stuhl, der meist nicht mit bloßem Auge erkennbar ist, und durch allgemeine Anämiesymptome (Blässe, Tachykardie, Belastungsdyspnoe, Orthostase bis zum Volumenmangelschock).

8.5.2 Dünndarmkrankheiten mit Malabsorption

Eine Vielzahl von Dünndarmkrankheiten geht mit dem Leitsymptom Malabsorption einher.

Außer der einheimischen Sprue sind sie selten und werden deshalb hier unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten etwas summarisch abgehandelt.

Klassifikation der Maldigestion und Malabsorption

▶ *Magen-bedingt*
– chronische atrophische Korpusgastritis (Magenschleimhautatrophie und Ausfall der Vitamin-B_{12}-Absorption)
– Magenresektion, Gastrektomie

▶ *Pankreas-bedingt*
– chronische Pankreatitis
– Zustand nach Pankreasresektion
– Zollinger-Ellison-Syndrom (Inaktivierung der Enzyme durch HCl)
– Mukoviszidose

▶ *biliäre Phase* (Mangel an Gallensalzen im Darmlumen)
– Verschlußikterus, intrahepatische Cholostase
– primär biliäre Zirrhose
– „Bacterial overgrowth syndrome“
– Ileumresektion
– Morbus Crohn des Ileums

▶ *Dünndarm-bedingt* (intestinale Phase)
– angeborene Enzymdefekte ohne morphologischen Befund („Bürstensaumkrankheit“), z. B.
  • Lactoseintoleranz
  • Saccharose-Isomaltose-Intoleranz
  • Glucose-Galactose-Intoleranz
  • Cystinurie
  • andere Aminoacidurien (Morbus Hartnup, Tryptophanmalabsorption, Methioninmalabsorption mit gestörter Absorption von Vitamin B_{12})
  • A-betalipoproteinämie (Unfähigkeit zur Synthese von Chylomikronen, Akanthozytose)
– erworbene Dünndarmkrankheiten
  • einheimische Sprue (Coeliakie, idiopathische, durch Gluten induzierte Enteropathie)
  • tropische Sprue
  • Morbus Whipple
  • intestinale Lymphangiektasie (mit Proteinverlustsyndrom)
  • Hypogammaglobulinämie
  • Zottenatrophie bei Dermatitis herpetiformis Duhring
  • eosinophile Gastroenteropathie
  • Mastozytose
  • Amyloidose
  • Parasiten (Giardiasis, Strongyloides, Ankylostoma duodenale)
  • Maligne Lymphome (MALT)
  • Darmresektion, Umgehungsanastomosen zur Therapie der Fettsucht
  • Kollagenosen (Sklerodermie, Lupus erythematodes visceralis, Vaskulitis)
  • Endokrinopathien und endokrin aktive Geschwülste (s. 8.5.3.)
  • autonome diabetische Neuropathie

▶ *Medikamente-bedingt*
– Cholestyramin (absorbiert Gallensalze)
– Laxantien (im Übermaß gebraucht)
– Zytostatika
– Neomycin
– p-Aminosalicylsäure (PAS)
– Biguanide (Vitamin B_{12})
– Acarbose (Disaccharid, wird therapeutisch bei Diabetes genutzt)

8.5.2.1 Spezifische Enzymdefekte

Es handelt sich um Störungen der Absorption von Aminosäuren und Zuckern.

Die Cystinurie ist Prototyp gestörter Aminosäureabsorption, eine genetisch bedingte, offenbar uneinheitliche Krankheit mit dem Leitsymptom der Cystinurie, die zur Urolithiasis (Cystinsteine) führt.

Die Absorption von Cystin, Lysin und eventuell Arginin und Ornithin im Darm ist vermindert. Intestinale Symptome fehlen. Dies gilt auch für andere Syndrome dieser Gruppe: Hartnup-Syndrom, Tryptophan-Malabsorption mit Hypercalcämie und Nephrocalcinose u. a.

Zucker-Malabsorption äußert sich in osmotischer Diarrhoe mit sauren Stühlen infolge der bakteriellen Vergärung der nicht gespaltenen Zucker.

Glucose-Galactose-Malabsorption äußert sich bereits in frühester Kindheit und geht mit Exsik-

kose und Gedeihstörung einher. Häufiger sind Defekte der Disaccharidasen α-Glucosidase (Maltase 1–4) und β-Glucosidasen (Lactase).

Lactasemangel ist gekennzeichnet durch Milchintoleranz im Säuglingsalter mit fehlendem oder geringem Glucoseanstieg im Plasma nach Gabe von Lactose.

Auch beim Erwachsenen ist Lactasemangel verbreitet, besonders bei Afrikanern und in Süditalien, seltener in Nord- und Nordwesteuropa.

Nach Genuß von größeren Mengen Milch kommt es zu dyspeptischen Beschwerden, Flatulenz und Durchfall.

Die Diagnose stützt sich auf die sorgfältige Anamnese, auf den geringen Anstieg von Glucose nach Gabe von Lactose und die Provokation der Symptome bei Lactosebelastung. Die Enzymaktivität kann auch in Biopsiematerial aus dem Dünndarm bestimmt werden.

Sekundäre Lactoseintoleranz begleitet viele diffuse Krankheiten der Schleimhaut.

Die Therapie besteht in Abstinenz von Milch, während Joghurt u. ä. gut vertragen wird.

Familiäre Vitamin-B_{12}-Malabsorption führt zu makrozytärer Anämie (sehr selten).

8.5.2.2 Einheimische Sprue

Die einheimische Sprue oder idiopathische Steatorrhoe ist gekennzeichnet durch eine Intoleranz gegenüber Getreideeiweiß und wird deshalb auch als Gluten-induzierte Enteropathie bezeichnet.

Pathogenese. Gluten (Klebereiweiß der einheimischen Brotgetreidearten) bewirkt bei den Kranken eine diffuse Atrophie der Dünndarmzotten mit einem Malabsorptionssyndrom, das sämtliche Nährstoffe, Spurenelemente, Vitamine und auch Wasser betrifft. Im Serum lassen sich Antikörper gegen Fraktionen des Gliadins aus dem Gluten nachweisen, doch ist der Mechanismus der Pathogenese noch nicht völlig geklärt.

Symptomatik.

Die Krankheit hat zwei Manifestationsgipfel, im frühen Kindesalter nach dem Abstillen und um das 50. Lebensjahr.

Sie äußert sich bei Kindern in Gedeih- und Wachstumsstörungen, Fettstühlen und Mangelerscheinungen, wobei der Bauch durch die wassergefüllten Darmschlingen aufgetrieben ist. Beim Erwachsenen sind die Symptome gewöhnlich nicht so ausgeprägt. Mit zunehmender Verfeinerung der Diagnostik kommen immer häufiger abortive Formen zur Beobachtung, die nur eines oder wenige Symptome aufweisen, z. B. milde makrozytäre Anämie durch Folsäuremangel.

Die Diagnose stützt sich auf die typischen klinischen Symptome und die Dünndarmbiopsie.

Man findet eine ausgeprägte Atrophie der Zotten bei Lupenbetrachtung, dabei sind die Krypten vertieft und zellreich. Der vermehrte Zellverlust in das Darmlumen induziert eine erhöhte Mitoserate und lebhafte Regeneration in den Krypten, die jedoch den Verlust nicht zu kompensieren vermag. Das Stroma der Mukosa ist dicht mit Rundzellen infiltriert. Die quantitative Bestimmung der täglichen fäkalen Fettverluste erlaubt eine Einschätzung der Schwere der Krankheit und des Therapieerfolges, sie wird aber nur an wenigen Stellen vorgenommen.

Die Prognose der kindlichen Sprue ist bei korrekter Einhaltung des Diätregimes gut. Als Erwachsene vertragen diese Patienten offenbar in vielen Fällen eine normale Kost.

Im Gegensatz zur Pädiatrie, wo die Krankheit relativ häufig beobachtet wird, sieht der Internist nur gelegentlich eine idiopathische Steatorrhoe. Die Prognose wird getrübt durch das späte Auftreten von bösartigen Tumoren, insbesondere malignen Non-Hodgkin-Lymphomen in der Bauchhöhle und auch epithelialen Gewächsen.

Die Inzidenz der bösartigen Tumoren ist bei den Kranken viel höher, deren einheimische Sprue sich erst im Erwachsenenalter manifestiert.

Die Therapie besteht in der strengen Karenz Gluten-haltiger Nahrungsmittel, also im Vermeiden von Eiweiß aus Weizen, Roggen, Hafer und Gerste.

Dafür gibt es spezielle Diäterzeugnisse. Man beachte, daß Getreideeiweiße in zahlreichen industriell hergestellten Nahrungsmitteln enthalten

sind, in denen man sie nicht vermutet. Strikte Diät erlaubt normales Wachstum und völliges Wohlbefinden (sieht man von den lästigen Einschränkungen in der Nahrungswahl ab).

Zu Beginn der Therapie und bei den gelegentlich anzutreffenden anscheinend therapieresistenten Fällen ist Substitution von Nähr- und Ergänzungsstoffen, eventuell parenterale Ernährung notwendig.

8.5.2.3 Tropische Sprue und andere diffuse Schleimhautkrankheiten

Die *tropische Sprue* ist eine in Südasien und in der Karibik vorkommende Krankheit offenbar infektiöser Ursache, die ähnliche Symptome verursacht wie die einheimische Sprue, jedoch akut beginnt, eine mildere oder fleckförmige Zottenatrophie aufweist und immer mit makrozytärer Anämie einhergeht. Die Therapie mit Folsäure, eventuell auch Vitamin B_{12} und Tetracyclin (250 mg alle 6 h über 10 d) ist sehr erfolgreich. An eine tropische Sprue ist auch zu denken, wenn der Aufenthalt im Endemiegebiet schon ein oder mehrere Jahre zurückliegt.

Der *Morbus Whipple* ist eine generalisierte Infektionskrankheit mit ausgeprägtem Malabsorptionssyndrom in der Spätphase.

Die Krankheit beginnt mit einer Polyarthritis und allgemeinen Entzündungszeichen; nach einem Intervall treten generalisierte Lymphknotenvergrößerungen auf, dann schließt sich ein Sprue-ähnliches Syndrom an. Die Krankheit wird gewöhnlich erst in dieser Phase erkannt. Die Dünndarmbiopsie oder die Lymphknotenbiopsie ergeben große Makrophagen mit Einschlüssen, die eine positive PAS-Reaktion (Periodsäure-Reagens nach Schiff) zeigen. Es handelt sich um Reaktionsprodukte auf Bakterien, die kürzlich als eigene Genus identifiziert wurden. Die Lymphgefäße der Zotten sind dilatiert, weil der Lymphabfluß durch die erkrankten Mesenteriallymphknoten behindert ist. Unbehandelt verläuft die Krankheit tödlich. Die Prognose unter adäquater Therapie ist gut. Behandelt wird initial mit Streptomycin (1g/d) und Penicillin (1,2 Mio E/d) über 2 Wochen und anschließend über ein Jahr mit 1–2 g Tetracyclin/d oder auch Cotrimoxazol.

Sprue-ähnliche Syndrome kommen bei verschiedenen seltenen Krankheiten vor, begleiten die Dermatitis herpetiformis Duhring, werden ausgelöst durch einige Medikamente (Neomycin, Zytostatika u. a.). Sie lassen die charakteristische Morphologie der einheimischen Sprue vermissen. Die Zottenatrophie ist partiell, die Kryptenhyperplasie fehlt.

8.5.2.4 Bacterial overgrowth syndrome

Diese englische Bezeichnung hat sich durchgesetzt als pathogenetisch treffende Zusammenfassung verschiedener Krankheiten, denen eine Proliferation apathogener Bakterien im normalerweise keimarmen oberen Dünndarm gemeinsam ist.

Symptomatik. Voraussetzung ist eine Stagnation von Dünndarminhalt, der den Bakterien einen günstigen Nährboden bietet. Sie konkurrieren mit dem Wirt um Nährstoffe, konsumieren z. B. Vitamin B_{12} und Folsäure und induzieren eine makrozytäre Anämie. Sie metabolisieren Nährstoffe und dekonjugieren Gallensalze. Freie Fettsäuren, dekonjugierte Gallensalze und andere Metaboliten induzieren eine sekretorische Diarrhoe. Die Verminderung der Rückresorption von Gallensalzen im Ileum vermindert den Gallensalzpool und damit das Angebot in Duodenum und Jejunum, so daß nicht ausreichend Mizellen gebildet werden können.

Folge ist eine Maldigestion und Malabsorption der Fette und damit eine Steatorrhoe, die Durchfälle und Mangelerscheinungen nach sich zieht.

Eine derartige Proliferation einer Flora, die der des Kolons ähnlich ist, wird begünstigt durch Anazidität, also durch Magenresektion oder Gastrektomie. Günstige anatomische Bedingungen sind lange zuführende Jejunumschlinge nach Billroth-II-Resektion, große Divertikel mit engem Hals, Divertikulose des Jejunums, blinde Schlingen nach Dünndarmanastomosen. Gestörte Motilität des Dünndarms infolge morphologischer Veränderungen (z. B. Sklerodermie, Amyloid) oder Innervationsstörungen (nach Vagotomie, bei diabetischer intestinaler autonomer Neuropathie) gehören auch zu den Ursachen bakterieller Überwucherung. Milde Formen eines Bacterial overgrowth syndrome ohne greifbare Ursache kommen im höheren Lebensalter relativ häufig vor.

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese (Durchfall, Gewichtsabnahme, Anämiesymptome, eventuell Purpura) und die Einschätzung von Vor- und Grundkrankheiten (Magenoperation, Kollagenosen, Diabetes) sowie die Röntgenuntersuchung des Dünndarms. Die Biopsie

kann fleckförmige milde Zottenatrophie ergeben.

Die Therapie besteht in der operativen Korrektur, wo dies möglich ist (Blindsäcke, Divertikel), und der wiederholten oder Langzeitbehandlung mit Antibiotika. Bevorzugt wird Tetracyclin, wobei nach Induktion einer Remission mit therapeutischen Dosen (2 g/d) zur Aufrechterhaltung des Erfolges oft eine Dauertherapie mit 4×50 mg/d ausreicht.

8.5.2.5 Dünndarmresektion, Umgehungsanastomosen, innere Fisteln

Die funktionellen Reserven des Dünndarms sind so groß, daß auch ausgedehnte Resektionen nach einer Zeit der Anpassung folgenlos toleriert werden. Verdauung und Absorption der Nährstoffe vollziehen sich vorzugsweise im Duodenum und proximalen Jejunum.

Ein weitgehender Verlust des Jejunums wird durch das Ileum kompensiert. Dem Ileum sind spezifische Funktionen eigen, so daß eine Resektion des Ileum oder auch ein Funktionsausfall durch eine ausgedehnte Krankheit (z. B. Morbus Crohn, Tuberkulose) immer charakteristische Folgen herbeiführt, nämlich gestörte Absorption des Vitamins B_{12} und der Gallensalze. Vitamin B_{12} verbindet sich mit dem intrinsic factor des Magens zu einem Komplex, der erst an der Ileummukosa gelöst wird. Das ermöglicht die Absorption; nach Ileumresektion entwickelt sich deshalb eine megaloblastäre Anämie. Die verminderte Rückresorption der Gallensalze hat eine Verkleinerung des gesamten Gallensalzpools, eine reduzierte biliäre Exkretion und damit gestörte Fettverdauung dank ungenügender Mizellenbildung zur Folge. Vermehrtes Angebot an nicht rückresorbierten Gallensalzen im Kolon erhöht dort die Menge an bakteriell dekonjugierten Gallensalzen. Im Ergebnis treten *makrozytäre Anämie*, *Steatorrhoe* und *chologene Diarrhoe* auf.

Umgehungsoperationen zwischen Jejunum und Kolon wurden zur Behandlung der pathologischen Fettsucht angewandt. Es entsteht ein Malabsorptionssyndrom, eventuell im ausgeschalteten Dünndarm eine Bakterienproliferation und häufig eine Leberschädigung, die bioptisch keine Unterschiede zur alkoholischen Fettleberhepatitis aufweist. Diese Operationsverfahren sind inzwischen verlassen zugunsten einer operativen Verkleinerung des Magens, die wesentlich ungefährlicher und anscheinend sogar wirksamer ist.

Innere Fisteln zwischen Magen und Kolon (gastrokolische Fistel durch penetrierendes peptisches Geschwür) *oder zwischen Dünndarm und distalen Kolonabschnitten* gehen mit Gewichtsverlust, Exsikkose und massiven Durchfällen kurz nach der Mahlzeit einher, wobei unverdaute Nahrungsbestandteile mit dem bloßen Auge sichtbar sind.

8.5.3 Entzündungen des Dünndarms

Enteritis bezeichnet eine klinische Diagnose mit den Hauptsymptomen Bauchschmerzen, Durchfall, eventuell Entzündungszeichen. Geht eine akute Enteritis mit Erbrechen einher, spricht man von Gastroenteritis. In der Regel handelt es sich um Nahrungsmittelintoxikationen mit bakteriellen Toxinen oder akute virale und bakterielle Infektionen (s. dazu Kapitel 17.6).

Die früher häufig gestellte Diagnose einer *chronischen Enteritis* ist weitgehend abgelöst durch die Identifizierung der mit dyspeptischen Beschwerden und Durchfall einhergehenden Enzymdefekte und anderer Malabsorptionssyndrome. Zweifellos gibt es aber auch seltene chronische Entzündungen des Dünndarms, die mit Granulomen einhergehen können und sich bisher nosologisch nicht sicher einordnen lassen. Die Diagnose sollte nur nach einer eingehenden Untersuchung nach Ausschluß besser definierter Krankheiten gestellt werden.

8.5.3.1 Morbus Crohn (Ileitis terminalis oder regionalis)

Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Entzündung, die den gesamten Verdauungskanal befallen kann. Das Endileum ist am häufigsten und sehr oft zuerst betroffen, gefolgt vom Dickdarm (granulomatöse Kolitis); selten sind Ösophagus, Magen und Duodenum beteiligt.

Die Ursache ist noch ungeklärt. Familiäres Vorkommen läßt eine genetische Disposition vermuten. Raucher erkranken häufiger.

Es mehren sich Hinweise, daß Mykobacterium paratuberculosis als Erreger in Betracht kommt. Infektionen mit M. paratuberulosis sind in Rinderbeständen verbreitet; als Infektionsweg wird der Genuß von Kuhmilch angenommen.

Verschiedene Autoimmunphänomene sind häufig, lassen aber eine pathogenetische und diagno-

stische Deutung kaum zu. Im typischen Fall sind jüngere Erwachsene betroffen.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um zunächst subepithelial gelegene Epitheloidzellgranulome mit sekundärer Ulzeration der Mukosa. Charakteristisch ist die Tendenz zu narbiger Schrumpfung und Verkürzung des Mesenteriums und divertikel-ähnlichen Erweiterungen des Darms auf der gegenüber liegenden Seite, ferner die Neigung zur Fistelbildung.

Die Fisteln verbinden verschiedene Darmabschnitte miteinander, können in andere Hohlorgane penetrieren oder sich nach außen öffnen.

Symptome sind allgemeine Entzündungszeichen, krampfartige oder dumpfe Schmerzen zumeist im rechten unteren Quadranten, auch periumbilikal, Krankheitsgefühl, mäßige Diarrhoe, die selten blutig ist. Die *klinische Untersuchung* läßt oft eine Druckschmerzhaftigkeit und walzenförmige Resistenz nachweisen.

Bei der Röntgen-Untersuchung des Dünndarms finden sich oft ein sogenanntes Pflastersteinrelief im Ileum (kein pathognomonisches und daher nicht beweisendes Symptom!), eine mangelnde Aufweitung bzw. eine Stenose des Darms, später bindfadenartige Strikturen im Wechsel mit Pseudodivertikel und inneren Fisteln.

Bei der *Röntgen-Untersuchung* lassen sich zuweilen mehrere Krankheitsherde nachweisen, die von gesunden Darmabschnitten getrennt werden. Auch ohne hinweisende Symptome des Kolons ist seine Untersuchung (Röntgen oder besser Koloskopie) angezeigt, bei der eine segmentale Kolitis entdeckt werden kann. Die Koloskopie erlaubt oft den Einblick in die Mündung des Ileums und die Inspektion seines terminalen Abschnitts und manchmal die bioptische Sicherung der Diagnose (Abb. 8.21). *Laboruntersuchungen* weisen auf Entzündungen hin; kennzeichnend sind Anämie (oft makrozytär), bei anhaltenden Durchfällen (chologene Diarrhoe) auch Mangelsymptome. Anale und perianale Fisteln können vorkommen, ohne daß der Dickdarm sonst befallen wäre. *Komplikationen* sind innere und enterokutane Fisteln, Perforation und intraperitoneale Empyeme, Darmstenosen bis zum Ileus, Hydronephrose durch entzündliche periureterale Infiltration, selten massive Blutungen und nach langem Verlauf Karzinome (häufiger beim

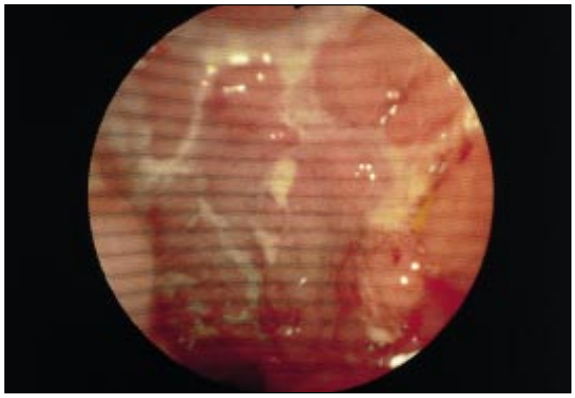


Abb. 8.21 Endoskopischer Befund bei Morbus Crohn im Bereich des terminalen Ileums

M. Crohn des Kolons). Sekundäre Leberschädigungen zeigen sich als reaktive unspezifische Hepatitis, Fettleber und sklerosierende Cholangitis. Verminderung des Gallensalzpools begünstigt das Auftreten von Cholesterolsteinen.

Extraintestinale Symptome sind Arthritis und Sakroiliitis, Uveitis und Episkleritis, Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum.

Die Diagnose ist anfangs schwierig, weil sich die Symptome schleichend entwickeln und die charakteristische Symptomenkombination zunächst fehlt. Häufigste Fehldiagnose ist die *Appendizitis*, nahegelegt durch Entzündungszeichen, Schmerzen und Tastbefund im rechten unteren Quadranten. Der Befund einer intakten Appendix und eines geröteten und verdickten Ileum bei der Operation führt dann zur Diagnose, wobei eine Abgrenzung gegen andere Formen der Ileitis (z. B. Yersiniose) durch die Inspektion nicht gelingt. Wegen der Gefahr einer sekundären Fistelbildung wird eine Biopsie aus dem Dünndarm vermieden.

Die Röntgenuntersuchung des Dünndarms und die Koloskopie sind die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen.

Die Prognose wird durch die Neigung zu Rezidiven und neuen Herden weitab vom ersten Herd getrübt.

Langzeitbehandlung kann die Rezidivneigung nicht mindern und ist deshalb nicht angezeigt.

Trotz der Neigung zu Rezidiven ist die Lebenserwartung anscheinend wenig gekürzt. Vereinzelt

führt die Resektion eines Krankheitsherdes zur dauerhaften Heilung.

Die Therapie ist zunächst konservativ.

Neben symptomatischen Maßnahmen (Substitution von Mangelerscheinungen) werden allein oder kombiniert gegeben: Prednison (anfangs 80 mg/d, nach Induktion einer Remission langsame Dosisreduktion), Sulfasalazin (Azulfidin ®) bzw. 5-Aminosalizylsäurepräparate (Salofalk®, Claversal®) wie bei der Colitis ulcerosa (s. dort), wenn der Dickdarm befallen ist, und bei Versagen der Behandlung auch Azathioprin (Imurek®), ein immunsuppressiv wirkendes Mittel. Bei spontan entstandenen Fisteln und postoperativen Fisteln wird dem Metronidazol (Vagimid®, Flagyl®, Clont®) ein guter Effekt zugeschrieben. Ist die Entzündung sehr aktiv und ausgedehnt, empfiehlt sich die Ruhigstellung des Darms durch eine schlackenfreie orale Ernährung (sogenannte Astronautenkost) oder ausschließlich parenterale Ernährung.

Die Bedeutung der operativen Therapie ist wegen der häufigen Rezidive zurückgegangen. Die Indikation wird nur bei Versagen der konservativen Therapie gestellt bzw. bei internistisch nicht beherrschbaren Komplikationen.

Strebte man früher die radikale Entfernung der erkrankten Darmabschnitte an, so werden heute sparsame Resektionen von Stenosen und Fisteln bevorzugt. Die Rezidivgefahr ist nicht höher, wenn durch mikroskopisch befallenes Gewebe reseziert wird.

Narbige Strikturen werden durch eine Strikturoplastik (Längsinzision und Quervernähung) behandelt.

8.5.3.2 Tuberkulose des Dünndarms

Die Tuberkulose befällt bevorzugt das Ileum und äußert sich durch Schmerzen im unteren rechten Quadranten, Stenose- und Entzündungszeichen.

Sie trat früher meist im Gefolge einer Lungentuberkulose, selten nach einer oralen Infektion auf. Die Diagnose wird röntgenologisch gestellt und durch den Nachweis der Mykobakterien im Stuhl gesichert. Die Darmtuberkulose ist heute selten geworden, deshalb wird nicht daran gedacht, so daß sie gewöhnlich spät erkannt wird. Die Therapie folgt den Regeln der Kombinationsbehandlung mit Tuberkulostatika (s. Kapitel 18, Tuberkulose).

8.5.3.3 Verschiedenes

Definitionsgemäß gehören zu den Entzündungen des Dünndarms auch die bakteriellen und viralen Infektionen (siehe Kapitel 17, Infektionskrankheiten).

Strahlentherapie bei weiblichen Genitalkarzinomen, Rektum- und Harnblasenkrebs belasten auch den Dünndarm, meist das Ileum, mit einer wirksamen Dosis. Durchfälle während der Dauer der Therapie sind häufig. Später können sich schlecht heilende ulzeröse Entzündungen und Strikturen entwickeln.

8.5.4 Geschwülste des Dünndarms

Gutartige Geschwülste kommen solitär und multipel vor. Die multiplen sind Hamartome im Rahmen des Peutz-Jeghers-Syndroms (Pigmentflecken zirkumoral und in der Mundhöhle, multiple Hamartome im Magen, Jejunum, auch Kolon, sehr selten bösartige Entartung) und die erblichen Polyposis-Syndrome (s. Geschwülste des Dickdarms). Solitär treten epitheliale (Adenome) und bindegewebige (Neurinome, Lipome, Leiomyome) Tumoren auf. Gutartige Geschwülste können Stenosen verursachen, können bluten und damit allgemeine Anämiesymptome hervorrufen oder sind symptomlose Zufallsbefunde. Mit Geschwülsten können Gewebsheterotopien verwechselt werden (z. B. des Pankreas oder der Magenschleimhaut).

Bösartige Geschwülste sind meist Karzinome (gewöhnlich differenzierte Adenokarzinome), seltener maligne Non-Hodgkin-Lymphome oder Sarkome.

Sie verengen das Lumen durch zirkuläres szirrhöses Wachstum oder Obturation bei polypösem Wachstum; ulzerös zerfallende Gewächse bluten gewöhnlich.

Maligne Lymphome, aber auch Karzinome treten gehäuft bei Kranken mit einheimischer Sprue und seltenen Immunopathien auf.

Die Diagnose ist schwierig und wird entweder röntgenologisch oder erst bei einer Laparotomie gestellt.

Karzinoid

Das Karzinoid des Dünndarms ist eine Geschwulst der endokrin aktiven sogenannten „hellen“ oder „argentaffinen“ (charakteristi-

sche Morphologie bei Silberfärbung) Zellen, das häufig im Ileum lokalisiert ist, jedoch auch im gesamten Darm vorkommt. Es produziert biogene Amine und Kinine, vor allem Serotonin.

Symptomatik.

Das kennzeichnende Karzinoid-Syndrom geht mit intermittierenden wäßrigen Durchfällen und Bauchschmerzen, anfallsweiser („flush“) und schließlich anhaltender Gesichtsröte durch Vasodilatation, Endokardfibrose im rechten Herzen und pellagroiden Hautveränderungen einher.

Die meisten Karzinoide sind jedoch endokrin inaktiv und gutartig, bösartige metastasieren bevorzugt in die Leber. Das Karzinoid-Syndrom zeigt meist bereits eine Lebermetastasierung an.

Die Diagnose wird aufgrund der charakteristischen Symptome vermutet und gestützt durch den Nachweis einer pathologisch gesteigerten Urinausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure.

Die Prognose ist relativ gut, selbst bei Lebermetastasierung beträchtlichen Ausmaßes können die Kranken noch Jahre überleben.

Therapie. Palliative Effekte werden durch wenige Zytostatika (u. a. Fluorouracil, Streptozotocin), durch Serotoninantagonisten (Chlorpromazin, Methysergid), durch Somatostatinderivate, durch Embolisation der Arterien, welche Lebermetastasen versorgen, und eventuell durch eine palliative Resektion erzielt. Gutartige kleine Karzinoide sind ein häufiger Nebenbefund in operativ entfernten Appendices.

8.5.5 Fehlbildungen des Dünndarms

Entwicklungsstörungen (Atresie, Malrotation u.ä.) werden im Kindesalter manifest und deshalb hier nicht besprochen. *Divertikel* sind unvollständige Duplikaturen. Sie werden zufällig bei einer Röntgenuntersuchung oder Operation aus anderer Indikation angetroffen, auch bei der Duodenoskopie. Verursachen sie keine Beschwerden, ist eine Therapie unnötig. Multiple Divertikel des Jejunums gehen mit einem „Bacterial overgrowth syndrome“ einher (s. 8.5.2.4).

Das *Meckel-Divertikel* ist ein Rest des Ductus omphaloentericus und geht etwa 90 cm proximal von der Bauhin-Klappe von der antimesenterialen Seite des Ileums ab. Seine Länge ist sehr variabel. Entzündungen im Meckel-Divertikel imitieren eine akute Appendizitis. Wird operiert und erweist sich die Appendix als unauffällig, muß nach einem Meckel-Divertikel gesucht werden. In der Hälfte der Fälle findet sich heterotope Magenschleimhaut im Divertikel. Dort können peptische Geschwüre mit sekundären Komplikationen, vor allem Blutungen, entstehen. Als Ursache gefährlicher gastrointestinaler Blutungen spielt das Ulkus im Meckel-Divertikel vor allem im Kindesalter eine nicht unbedeutende Rolle.

8.5.6 Ileus

Im folgenden wird der Darmverschluß oder Ileus von Dünndarm und Kolon abgehandelt.

Ein Verschluß des Darmlumens kann bedingt sein durch mechanische Ursachen, wobei Strangulation und Obturation unterschieden werden. Die Strangulation geht immer mit einer gefährlichen Behinderung der Zirkulation einher. Dem mechanischen wird der dynamische oder funktionelle Ileus gegenübergestellt, bei dem ein mechanisches Hindernis fehlt und die Motilität gestört ist, die aufgehoben (adynamischer Ileus) oder spastisch gesteigert sein kann.

Formen des Ileus

Mechanischer Ileus	Funktioneller Ileus
Strangulation – inkarzerierte Hernien – Briden (Adhäsionsstränge) – Volvulus – Invagination – Malrotation (Fehlbildung) Obturation – Ädhäsionen, Briden – Atresie, Duplikatur – Megakolon Peritonealkarzinose – narbig-entzündliche Striktur – Tumorstenose – Fremdkörper (Gallensteine, verschluckte Fremdkörper, Bezoar)	Peritonitis toxisches Megakolon reflektorisch bei anderen abdominellen Krankheiten (Pankreatitis, Nieren- oder Gallenkolik u. a.) Mesenteralgefäßverschluß Urämie Diabetes Azidose metabolisch bei Hypokaliämie Thiaminmangel u. a. spastischer Ileus (Tabes, Bleivergiftung, Porphyrie u. a.)

Der Darmverschluß kann akut oder chronisch, auch intermittierend auftreten, kann inkomplett oder komplett sein. Aufgehobene Motilität ohne Obturation, z. B. bei Sklerodermie, wird auch als Pseudoobstruktion bezeichnet.

Allmähliche Verengung des Dünndarmlumens bleibt lange Zeit symptomlos, da der Inhalt flüssig ist. Das gilt auch für das rechte Kolon, nicht aber für das linke und speziell das C.sigmoideum, dessen Lumen enger und dessen Muskulatur stärker entwickelt ist als die des übrigen Kolons. Zunehmende Einengung führt zum inkompletten oder Subileus mit krampfartigen Schmerzen, wenn der proximal (oralwärts) des Hindernisses gelegene Darmabschnitt zum einen dilatiert wird, zum anderen sich zur Überwindung des Hindernisses heftig kontrahiert.

Die Symptome können intermittierend auftreten, z. B. bei Briden (Verwachsungssträngen), die den Darm nicht immer und nicht gleichmäßig einengen. Im Schmerzanfall kann der Patient oft sehr genau den Ort angeben, und es findet sich eine klinisch, besser röntgenologisch nachweisbare Dehnung der gasgefüllten Dünndarmschlingen.

Die Symptome sind um so ausgeprägter, je rascher sich das Krankheitsbild entwickelt, also bei komplettem Verschluß und bei Strangulation.

Die Dehnung des Darms hat mehrere Folgen:

Sequestration von Flüssigkeit in das Lumen mit Plasmavolumenverlust bis zum Schock; Darmwandödem mit Minderdurchblutung, Hypoxie, Permeabilitätsstörung und dadurch zunehmenden Verlust von Flüssigkeit und Elektrolyten in das Lumen; rasche Bakterienproliferation im stagnierenden Darminhalt, Bildung von Gas und Endotoxinen und konsekutiv weitere Schädigung der Darmwand bis zur Durchwanderungsperitonitis und zum Endotoxinschock. Erhöhung des intraluminalen Drucks im Darm und damit des intraabdominellen Drucks führt zu Zwerchfellhochstand und Behinderung der äußeren Atmung, was wiederum die allgemeine Hypoxämie und Azidose begünstigt. Bei der Strangulation kommt sehr rasch eine venöse Abflußbehinderung hinzu, die mit Behinderung der Mikrozirkulation und energetischer Insuffizienz verbunden ist. Die pathogenetischen Prozesse bedingen und begünstigen einander, es entsteht ein circulus vitiosus. Unbehandelt stirbt der Kranke an Schock und Intoxikation.

Leitsymptome des Ileus sind der Schmerz, umschriebene oder diffuse Dilatation des Darms (Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens!), Erbrechen (abhängig von der Höhe des Hindernisses) und Stuhlverhaltung (um so eher und vollständiger, je tiefer das Hindernis).

Beim Strangulationsileus treten sehr rasch Schocksymptome auf, die sich beim Obturationsileus allmählich ausbilden. Der paralytische Ileus ist meist Komplikation vorher bestehender Krankheiten, kann flüchtig und mild verlaufen (z. B. bei einer Gallen- oder Nierensteinkolik) oder ein terminales Ereignis sein (z. B. bei einer eitrigen Peritonitis).

Die Diagnose des Ileus ist zuerst und vor allem eine klinische, die sich auf eine sehr sorgfältige Anamnese und subtile körperliche Untersuchung stützt.

Man achte dabei besonders auf Hernien (Inkarzeration); Narben bzw. Operationen in der Anamnese (nach vaginalen Operationen fragen!) wegen eines Adhäsionsileus; Gallensteinleiden (Obturation durch penetrierte Konkremente); vorangegangene Magenresektion (Obturation durch Bezoar, speziell nach Genuß von Orangen). Auch nach vorangegangenen intraabdominellen Entzündungen sollte gefragt werden, einschließlich einer Adnexitis. Weiterhin muß gedacht werden an: Adynamie bei Kollagenosen, lang dauerndem Diabetes mellitus, Hypokaliämie (Diuretikabehandlung, Laxantienabusus); abdominelle Symptome bei allgemeinen Krankheiten (diabetische Pseudoperitonitis infolge Azidose, Porphyrie) und an vaskuläre Ursachen (intraabdominelle Blutungen unter Antikoagulantien, Ischämie durch Sklerose der Mesenterialgefäße, Embolien, Störungen der Mikrozirkulation, oft im Gefolge schwerer allgemeiner Krankheiten und begünstigt durch Digitalisbehandlung). Rektale und vaginale Palpation nicht vergessen!

Anamnese und klinische Untersuchung werden durch die *Röntgen-Übersichtsaufnahme des Abdomens* ergänzt, die aus Lokalisation und Ausdehnung der dilatierten Darmschlingen den Ort des Hindernisses lokalisieren läßt.

Eine Perforation erkennt man an Gasansammlungen außerhalb des Verdauungskanals. Fremdkörper (Gallensteine, verschluckte Ge-

genstände bei Kindern, psychiatrischen Patienten und Häftlingen) sind zu sehen. Ein toxisches Megakolon bei Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn des Kolons ist gekennzeichnet durch maximale Erweiterung des C. transversum.

Laboruntersuchungen helfen zur Diagnose wenig (Hypokaliämie, Suchtests auf Porphyrie z. B. nach Hoesch), sind aber unentbehrlich zur Einschätzung der Auswirkungen (Hämokonzentration, Elektrolytverschiebungen, Hypoxie, Azidose, Nierenversagen) und zur Therapiekontrolle.

Die Therapie des Ileus wird ausführlich in den Lehrbüchern der Chirurgie behandelt. Sofortmaßnahmen sind Sondenbehandlung zur Dekompression (Dauerabsaugung mittels Magensonde, eventuell tiefe Dünndarmsonde nach Cantor oder Miller-Abbott); Infusionsherapie zur Volumensubstitution und Korrektur von Elektrolyten und Säure-Basen-Haushalt als Schockprophylaxe bzw. -behandlung; antibiotische Abschirmung beim Strangulationsileus; Operation bei jedem begründeten Verdacht auf Strangulation. Im übrigen richtet sich die Therapie nach dem Grundleiden, insbesondere beim adynamischen Ileus (z. B. Pankreatitis).

8.5.7 Durchblutungsstörungen des Darms

Vaskuläre Krankheiten des Dünn- und Dickdarms werden gemeinsam abgehandelt.

Angeborene Stenosen des Truncus coeliacus und erworbene arteriosklerotische Einengung am Abgang der großen Gefäße (A. mesenterica superior und inferior) führen zu dem charakteristischen Krankheitsbild der Angina abdominalis oder intestinalis mit postprandialem paraumbilikalem Schmerz, den die Patienten durch Verringerung der Nahrungsaufnahme zu lindern trachten, so daß sie deshalb abnehmen.

Die *angeborene fibröse Dysplasie* (ähnlich der Nierenarterienstenose) ist sehr selten und wird deshalb lange Zeit verkannt, obwohl ein Stenosegeräusch meist zu hören ist. *Arteriosklerotische Prozesse* treten in der zweiten Lebenshälfte auf und sind gewöhnlich verknüpft mit Arteriosklerose an anderen Organen (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Durchblutungsstörung). Schmerzen, Abmagerung und Widerwillen gegen Nahrungsaufnahme lassen Krebs vermuten und veranlassen wiederholte unergiebige Untersuchungen, obwohl die Diagnose aufgrund sorgfältiger Anamnese vermutet, durch Nachweis von Stenosegeräuschen (oberhalb des Nabels in der Mittellinie oder auch unterhalb des Nabels) gestützt und durch Farbdopplersonographie und selektive Arteriographie gesichert werden kann. Die Therapie besteht in der Operation (Dekompression bei fibröser Dysplasie, Gefäßprothese bei Arteriosklerose) oder diätetischer Anpassung.

Der *arterielle Mesenterialinfarkt* durch Thrombose oder Embolie eines großen Gefäßes ist gekennzeichnet durch akute heftigste Schmerzen, adynamischen Ileus und rasche Entwicklung eines Schocks. Die Therapie ist die Embolektomie. Die Prognose ist mit und ohne Operation sehr ernst.

Mesenterialvenenthrombosen bieten ein vielfältiges Spektrum von Symptomen. Sie können sich aus scheinbar voller Gesundheit bei Personen mit Thrombophilie (z. B. unter hormonalen Kontrazeptiva) ausbilden, führen zu unbestimmten dyspeptischen Beschwerden und bei Progression zur Pfortaderthrombose mit den Zeichen der portalen Hypertension ohne Leberkrankheit. Meist handelt es sich jedoch um alte Menschen mit vorbestehenden kardiovaskulären Krankheiten, die mit Bauchschmerzen, Zeichen des inkompletten Ileus und unterer gastrointestinaler Blutung erkranken.

Die Besonderheiten der intestinalen Durchblutung – viele Kollateralen, ausgenommen die linke Flexur und das C. transversum; störanfällige Autoregulation der Schleimhautdurchblutung – bewirken bei arterieller Durchblutungsstörung eine *hämorrhagische Infarzierung*. Die *ischämische Kolitis* betrifft meist die linke Flexur, das C. transversum und das C. descendens nahe der Flexur und ist gekennzeichnet durch Bauchschmerzen, rektale Blutung, passagere inkomplette Ileuserscheinungen und zuweilen eine bleibende Striktur.

Im Verlauf schwerer Krankheiten und nach eingreifenden Operationen bei alten Menschen treten Perfusionsstörungen (Mikrozirkulationsstörungen) des Dünn- und Dickdarms auf. Ursache sind Hypoxie und Azidose. Begünstigend wirkt offenbar Digitalistherapie (Digitalis reduziert die Durchblutung im Splanchnicusgebiet). Symptome sind blutige Durchfälle – zuweilen gedeutet als postantibiotische Kolitis –, Subileus, Schock bzw. Progression eines zuvor bereits bestehenden Schocks. Es handelt sich um eine prämortale Autolyse der Darmmukosa. Bei der

Autopsie fällt auf, daß Thromben in den großen und mittleren Gefäßen fehlen, aber die Schleimhaut eine hämorrhagische Nekrose aufweist.

8.6 Krankheiten des Dickdarms (Kolon und Rektum)

Darmverschluß (Ileus) und vaskuläre Krankheiten des Dickdarms wurden in den Abschnitten 8.5.6. und 8.5.7. besprochen. Infektionen und Parasiten werden im Kapitel 17 abgehandelt.

8.6.1 Vorbemerkungen

Die wichtigsten *Funktionen des Dickdarms* sind
- Transport des Inhalts vom Dünndarm zum Anus, dabei
- Absorption von Wasser und Eindickung des Stuhls
- Formung des Stuhls im C. sigmoideum
- Entleerung des Stuhls.

Die *Symptome* der Dickdarmkrankheiten leiten sich aus der Funktion her.
- Störungen der Transportfunktion führen zu
  - Obstipation bis zum Ileus (s. 8.5.6.)
  - Diarrhoe.
- Entzündungen bewirken allgemeine und lokale Entzündungszeichen
- Entzündungen, Geschwüre, Geschwülste und vaskuläre Krankheiten verursachen rektale Blutverluste und allgemeine Anämiesymptome
- Dehnung, spastische Kontraktionen, Entzündungen und Behinderung der Passage verursachen Schmerzen.

8.6.2 Fehlbildungen und Divertikel

Lageanomalien werden nur zufällig entdeckt. Angeborene Verlängerung des Kolons wird *Dolichokolon* genannt, fällt bei der Röntgenuntersuchung durch weite und abnorme Schlingenbildung auf und kann mit Obstipation einhergehen. Bei Personen mit chronischer Verstopfung ist das Kolon im Mittel länger als bei Personen mit normalem Stuhlgang.

Das *Megacolon congenitum* oder Morbus Hirschsprung beruht auf dem Fehlen der intramuralen Ganglien (Plexus myentericus) in einem meist sehr kurzen Segment des distalen Kolons.

Dieses Segment wirkt wie ein mechanisches Hindernis, da es sich nicht relaxiert (ähnlich wie die Achalasie des Ösophagus). Proximal davon staut sich Darminhalt an, der Darm wird exzessiv erweitert. Die *Diagnose* gründet sich auf Stuhlverhaltung oder extreme Obstipation im jüngsten Lebensalter, Röntgenuntersuchung und eventuell den histologischen Nachweis der Aganglionosis. Die *Therapie* besteht in der Resektion des befallenen Segments. Abortive Formen sind charakterisiert durch chronische Obstipation seit der frühen Kindheit und späten Nachweis des Megacolon im Erwachsenenalter, wenn die Diagnose der habituellen Obstipation aus irgendwelchen Gründen in Frage gestellt und eine Kontrastmitteluntersuchung des Dickdarms angesetzt wird.

8.6.2.1 Divertikel

Divertikel sind beutelartige Ausbuchtungen der Darmwand. Echte Divertikel bestehen aus allen Schichten der Darmwand und sind unvollständige Duplikaturen (Fehlbildungen). Sie treten solitär in allen Kolonabschnitten auf, bereiten meist keine Symptome, können aber zur lokalen Entzündung oder Blutung führen, wenn der Hals sehr eng ist und der Darminhalt darin stagniert.

Viel häufiger sind *erworbene Divertikel*, die aus Schleimhaut und Submukosa bestehen, welche sich durch die muskuläre Schicht bzw. deren Lücken nach außen vorwölben. Erworbene Divertikel, auch Graser-Divertikel genannt, finden sich bevorzugt im Colon sigmoideum.

Ätiologie. Das Lumen dieses Darmabschnitts ist enger, die Muskulatur – speziell die Ringmuskulatur – stärker und der Binnendruck höher als im Dickdarm proximal davon. Das Colon sigmoideum hat eine Art Sphinkterfunktion. Der Stuhl wird darin durch segmentale „knetende“ Kontraktionen geformt und weiter eingedickt. Störungen des normalen Bewegungsablaufs, begünstigt durch schlackenarme Kost und vielleicht durch psychogene spastische Obstipation (s. dort), und Verkürzung der Längsmuskulatur, der Taenia coli, infolge „Elastose“ (Vermehrung der elastischen Fasern) erhöhen den Binnendruck so weit, daß Schleimhaut und Submukosa an Stellen morphologisch-funktioneller Wandschwäche – nämlich an den Stellen, wo Arterie und Vene aus dem Mesenterium in die Submukosa eintreten – nach außen vorgewölbt werden. Es entstehen zunächst kleine Vertiefungen, dann tiefe Taschen mit engem Hals. Darin kommt es zur Stagnation von Stuhl, zur Bildung von Fä-

kolithen, zur Drucknekrose der Mukosa, zur Ulzeration, Entzündung und Blutung. Solche Divertikel sind sehr häufig, die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu. Sie ist in entwickelten Industrieländern infolge der dort verbreiteten schlackenarmen Ernährung höher als in Entwicklungsländern, wo eine voluminöse und energiearme Kost üblich ist.

Symptome sind Obstipation, oft einhergehend mit Schmerzen vor oder auch während und zuweilen nach der Defäkation im linken unteren Quadranten.

Es handelt sich um eine spastische Obstipation, d. h. der Stuhl ist hart, geformt und oft knollig. („Schafskot", „rabbit pellets") und kann mit Schleim bedeckt sein. Entzündung (*Divertikulitis*) geht mit Schmerzen im linken Unterbauch, allgemeinen Entzündungszeichen, Druckschmerzhaftigkeit, meist mit tastbarer walzenförmiger Resistenz und zuweilen mit Loslaßschmerz (peritoneale Reizung!) einher. Die Entzündung kann zu lokalisierter Peritonitis und zu Fisteln nach außen (selten) oder in andere Hohlorgane (Darm, Harnblase, Vagina) führen.

Die meisten Divertikel (Divertikulose) sind jedoch symptomlos und werden nur zufällig bei Untersuchung aus anderer Indikation oder bei der Autopsie gefunden.

Die Diagnose stützt sich auf die Symptome der schmerzhaften Obstipation oder der Entzündung, die einer linksseitigen Appendizitis ähnelt. Sie wird bestätigt durch Sonographie, Röntgenuntersuchung oder Koloskopie.

Differentialdiagnostisch ist eine narbige oder entzündliche Stenose zuweilen schwer abzugrenzen gegen ein stenosierendes Kolonkarzinom. Divertikel sind gelegentlich Ursache einer massiven rektalen Blutung, die meist spontan zum Stehen kommt.

Die Therapie richtet sich auf die Beseitigung der Beschwerden und besteht in einer schlackenreichen Kost bzw. der Empfehlung, die gewohnte schlackenarme Kost durch Diätzusätze zu ergänzen.

Hierfür eignen sich Weizenkleie und Leinsamen. Schmerzen reagieren positiv auf muskulotrope Spasmolytika (z. B. Mebeverin).

Laxantien sind nicht indiziert. Die Divertikulitis wird konservativ mit Bettruhe und Antibiotika behandelt.

Geeignet sind Tetracyclin (2 g/d über 10 d) und Gyrasehemmer (z. B. Ciprofloxacin); vielleicht besser ist wegen des Vorherrschens der Anaerobier im Kolon das Metronidazol (Vagimid®, Flagyl®, Clont®) per os oder rektal (4 × 250 mg täglich über 10 d). Eine Operation ist angezeigt bei narbigen Strikturen (Resektion), persistierenden Fisteln (Resektion) und anhaltenden therapieresistenten Schmerzen (Resektion oder Myotomie).

8.6.3 Entzündungen des Dickdarms

Definitionsgemäß zählen zu den Entzündungen die invasiven Infektionen durch Viren, Bakterien und Protozoen. Sie werden im Kapitel 17 abgehandelt.

8.6.3.1 Appendizitis

Als Appendizitis oder (inkorrekt) Blinddarmentzündung (Blinddarm ist das Caecum!) wird die akute Entzündung der Appendix vermicularis bezeichnet.

Die akute Appendizitis kann zurückgehen und rezidivieren; ob es aber wirklich eine chronische Appendizitis gibt, ist strittig. Die Appendix vermicularis ist – ähnlich den Tonsillen – ein lymphatisches Organ. Eine Entzündung tritt im zeitlichen Zusammenhang mit akuten respiratorischen Erkrankungen oder auch isoliert auf. Isolierte Entzündungen werden vielleicht begünstigt durch mechanische Faktoren, z. B. Stase von Darminhalt, Fäkolithen, Würmer und Wurmeier, Fremdkörper, Karzinoid. Ätiologie und Pathogenese der Appendizitis sind weitgehend ungeklärt und wenig bearbeitet.

Die klassischen Symptome sind: Bauchschmerz, zunächst unbestimmt und meist nicht exakt lokalisierbar, dann konzentriert auf den rechten Unterbauch.

Zugleich können andere abdominelle Beschwerden auftreten, z. B. Ausbleiben des gewohnten Stuhlgangs, die keine klare Zuordnung erlauben.

Es stellt sich dann zunehmend Krankheitsgefühl mit allgemeinen Entzündungszeichen wie Fieber mit deutlicher Temperaturdifferenz zwischen axillar und rektal gemessener Temperatur ein.

Der Schmerz lokalisiert sich auf den McBurney-Punkt (ein Drittel der Verbindungslinie von Spina iliaca anterior rechts und Nabel), die Streckung des Beins kann beschwerlich sein (Reizung der Rückwand des Bauchfells, Psoasreizung), so daß es spontan in der Hüfte gebeugt wird. Bei kleinen Kindern und bei alten Menschen sind die Symptome oft weniger ausgeprägt und uncharakteristisch.

Die Diagnose stützt sich vornehmlich auf Anamnese und Klinik; Nachweis von Leukozytose und Linksverschiebung paßt zur Diagnose, ihr Fehlen schließt sie nicht aus.

Ist die Untersuchung anfangs wenig ergiebig, dann muß sie innerhalb kurzer Abstände wiederholt werden.

Typisch sind Druckschmerz, Abwehrspannung und Loslaßschmerz (peritoneale Reizung!) am McBurney-Punkt.

Hilfreich sind weitere Zeichen, z. B. der Schmerz am McBurney-Punkt beim Ausstreichen des Kolons von links oralwärts zum Caecum hin. Wichtiger ist wohl der Palpationsschmerz bei rektaler oder auch vaginaler Untersuchung. Nützlich ist die Temperaturmessung axillar und rektal (typisch ist Temperaturdifferenz von mehr als 1 °C). Bei verzögerter Diagnose kann es unabhängig von der Ursache der Appendizitis zu folgenden *Komplikationen* kommen:

- Ausbildung eines perityphlitischen Infiltrats (druckempfindliches Konglomerat im rechten unteren Quadranten mit lokalen und allgemeinen Entzündungszeichen)
- Perforation mit lokalisierter oder diffuser Peritonitis
- Fistelbildung nach außen
- abgekapseltes intraperitoneales Empyem

Die Appendix kann retrocaecal oder auch nach oben geschlagen sein, so daß selbst eine Cholezystitis differentialdiagnostisch zu erwägen ist.

Die Diagnose einer Appendizitis oder auch nur der Verdacht darauf erfordert eine Krankenhauseinweisung zur Operation; zumindestens aber wiederholte Untersuchungen im Abstand von wenigen Stunden im Hausbesuchsdienst.

Die Prognose ist bei rechtzeitiger Diagnose und Behandlung sehr gut, ausgenommen besonders gefährdete Gruppen (Säuglinge, Greise, schwere Vorkrankheiten); unterlassene oder verspätete Diagnose und Therapie begünstigen Komplikationen und tödlichen Ausgang.

Die Therapie ist operativ; in der Regel wird die Appendix entfernt, bei Komplikationen (Empyem, perityphlitischer Abszeß) kommen zunächst palliative Drainage und andere vorübergehende Maßnahmen in Betracht.

8.6.3.2 Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa oder hämorrhagische idiopathische Proktokolitis ist eine diffuse aszendierende Entzündung unbekannter Ätiologie mit Neigung zur Geschwürsbildung und begleitet von extraintestinalen Manifestationen.

Die Colitis ulcerosa beginnt fast immer im Rektum (Proktitis) als Entzündung von Mukosa und Submukosa. Die Schleimhaut ist durch Blutfülle gerötet, weist im rektoskopischen Bild eine samtartige Oberfläche auf und ist leicht verletzlich, d. h. sie blutet bei Berührung mit dem Instrument. Im weiteren Verlauf bilden sich oberflächliche Geschwüre und sogenannte Kryptenabszesse aus. Diese können zu großen Ulzerationen konfluieren. Das geht mit Exsudation von eiweißreicher Flüssigkeit, von Eiter und mit Blutung einher. Die Entzündung bleibt auf das Rektum begrenzt oder schreitet oralwärts fort. Danach unterscheidet man linksseitige Kolitis (schließt C.sigmoideum und C.descendens ein) und totale Kolitis (reicht bis zum Caecum), die auf das Endileum übergreifen kann (Ileokolitis). Morphologisch gibt es keine spezifischen Kennzeichen, sondern die Diagnose stützt sich auf den Nachweis der charakteristischen Merkmale in ihrer Kombination.

Die Ätiologie ist nicht geklärt. Familiäres Vorkommen deutet auf genetische Disposition; gemeinsames Vorkommen mit dem Morbus Crohn in einer Familie ist verdächtig auf genetische bzw. pathogenetische Beziehungen beider Entzündungsformen. Vielfältige immunologi-

sche und autoimmunologische Phänomene sind vielleicht eher Folge als Ursache oder Pathomechanismus der Krankheit. Die Suche nach Erregern (Viren, Bakterien) oder Toxinen blieb ergebnislos. Das Konzept, es handele um eine psychosomatische Krankheit, entbehrt des Beweises. Nichtraucher erkranken häufiger.

Symptome sind anfangs Durchfall und rektale Blutung.

Die Entleerungen bestehen aus dünnem Stuhl mit Blut und Eiter oder Schleim und – je häufiger sie werden – immer mehr nur aus Blut und Eiter bzw. Schleim.

Sehr häufige Stuhlentleerungen gehen auch mit Bauchschmerzen oder anorektalen Schmerzen einher. Krankheitsgefühl und allgemeine Entzündungszeichen stellen sich plötzlich oder allmählich ein.

In Abhängigkeit von der Verlaufsform (akut, schleichend) und der Ausdehnung der Entzündung finden sich Allgemeinsymptome: Anämie vom Typ der Blutungsanämie (mikrozytär und hypochrom) oder der Infektanämie (normozytär und normochrom). Eine isolierte Proktitis kann symptomarm verlaufen mit gelegentlicher rektaler Blutung und milder Durchfallneigung. Schon anfangs kann sich aber auch ein toxisch-septisches Bild bei einer perakuten totalen Kolitis ausbilden mit hohem Fieber und Hypotonie.

Die Diagnose stützt sich auf die Symptome und den rektoskopischen Befund einer hochroten, samtartigen und vulnerablen Schleimhaut. Ist die Entzündung nach oben begrenzt, d. h. sieht man im oberen Rektum gesunde Schleimhaut, so sind weitere lokale Untersuchungen nicht erforderlich.

Kann dagegen die Ausdehnung der Kolitis nach oralwärts rektoskopisch nicht bestimmt werden, sind entweder eine Koloskopie oder eine Kontrastmitteluntersuchung des Kolons angezeigt, falls keine Kontraindikation (nämlich perakute toxische Form) besteht. Als schonendes Verfahren, insbesondere zur Verlaufskontrolle, aber auch bei endoskopisch unüberwindlichen Stenosen, eignet sich die Hydrosonographie (Ultraschalluntersuchung nach Wassereinlauf). Sie erlaubt auch die Beurteilung der Wandschichtung.

Wichtig sind ferner die Inspektion des Stuhls, allgemeine Laboruntersuchungen (Entzündungszeichen, Anämie, Hypoproteinämie, Elektrolytstörungen) zur Beurteilung der Akuität und Schwere der Krankheit und zur begleitenden Therapiekontrolle.

Röntgenologisch sieht man eine mehr oder minder ausgeprägte Aufhebung der Haustrierung, feinste Spiculae als Ausdruck der Ulzeration, eventuell eine Pseudopolyposis (Schleimhautinseln zwischen ulzerierten oder atrophischen Mukosaabschnitten) und im Spätstadium komplettes Fehlen der Haustren und der Schleimhautzeichnung, ähnlich einem starren Rohr oder steifen Schlauch (s. Abb. 8.22).



Abb. 8.22 Röntgen-Darstellung des gesamten Kolons; ausgedehnter Befall durch Colitis ulcerosa

Differentialdiagnostisch sind andere hämorrhagische Entzündungen auszuschließen, am Anfang insbesondere bakterielle Infektionen, auch die seltenen allergischen Proktitiden und Kolitiden. Bei der selteneren Erstmanifestation im höheren Lebensalter muß man auch an blutende Neoplasmen, Divertikulitis und ischämische Kolitis denken.

Schwierig kann die Abgrenzung von der granulomatösen Kolitis oder Morbus Crohn des Kolons sein, dies um so mehr als die Biopsie meist zu oberflächlich erfolgt, um definitive Entscheidungskriterien, nämlich epitheloidzellige Granulome, zu liefern. Differentialdiagnostisch nützliche Merkmale zeigen die Tabellen 8.4 und 8.5.

Tabelle 8.4 Pathologie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn des Kolons (nach Demling 1984)

	Colitis ulcerosa	M. Crohn
Ausbreitung	kontinuierlich oralwärts	diskontinuierlich
Mukosa	diffus befallen, gerötet,Granulationen, oberflächliche Ulcera, Pseudopolypen	in normaler Mukosa, Pflastersteinrelief tiefe fissurartige
Strikturen	selten	häufig
Analläsionen	mild, bis 20 %	stark unterminierte Ulzera, Fissuren und Fisteln
Mikroskopische Befunde	Mukosa, Submukosa	transmurale Entzündung
Zellen im Infiltrat	Granulozyten Eosinophile Plasmazellen	Lymphozyten, Makrophagen Plasmazellen
Drüsen	Kryptenabszeß	erhalten
Fissuren	keine	üblich

Tabelle 8.5 Differentialdiagnose zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, modifiziert nach Malchow

Befunde	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Blutige Stühle	häufig	selten
Bauchschmerzen	selten	häufig
Beteiligung des Rektums	immer	selten (20 %)
Perianale Läsionen	selten	häufig
Fisteln	selten	häufig
Toxische Dilatation	selten	selten
Rezidiv nach kurativer Operation	nein	häufig
Endoskopisch:		
Aphthen	nein	häufig
längsgestellte Ulzera	nein	häufig
kontinuierlicher Befall	regelmäßig	selten
Befall des terminalen Ileums	nein	häufig (80 %)
Epitheloidzellige Granulome	nein	vorhanden (40 %)

Der Verlauf der Colitis ulcerosa kann Besonderheiten aufweisen.

So sind Komplikationen am Darm die *freie Perforation* (selten), das *toxische Megacolon* (extreme Dilatation vor allem des C. transversum mit aufgehobener Transportfunktion und Zeichen der Intoxikation bzw. des septischen Schocks), selten *Narbenstrikturen*, zuweilen *massive rektale Blutungen* und nach vielen Jahren ein *Kolonkarzinom*.

Das Karzinom ist um so häufiger, je früher die Krankheit begann und je weiter sie ausgedehnt war und relativ unabhängig von ihrer Aktivität. Darmfisteln sind viel seltener als beim Morbus Crohn. Häufig werden angetroffen: *reaktive Hepatitis* , *Fettleber*, seltener die *primär sklerosierende Cholangitis* (geht einher mit Cholostase, also Pruritus, erhöhter alkalischer Phosphatase und GGT, eventuell mit Ikterus; röntgenologisch finden sich Strikturen und dilatierte Abschnitte der extra- und intrahepatischen Gallengänge) und dabei zuweilen Gallengangskarzinome.

Die Colitis ulcerosa ist offenbar keine lokale Krankheit, denn e*xtraintestinale Manifestationen* sind häufig.

Hierzu gehören am Auge die Uveitis und Episkleritis, an den Gelenken Arthritis und Sakroiliitis, an der Haut gangränöse und suppurative Entzündungen, ähnlich wie dies beim M. Crohn vorkommt.

Die Therapie zielt auf Induktion einer Remission und Erhaltung der Remission (Rezidivverhütung), auf die Linderung der Symptome und Beseitigung der Komplikationen und Gefahren.
Remissionen können erzielt werden mit Prednison (gewöhnlich beginnend mit 60 bis 80 mg/d, auch mit höheren Dosen, und langsam vermindert nach Eintritt des klinischen Effekts), das sowohl per os als auch als Klysma appliziert wird.

Prednison eignet sich nicht zur Rezidivprophylaxe, also zur Dauerbehandlung.

Budesonid ist ein Corticoid, das einem hohen First-pass-Metabolismus in der Leber unterliegt und deshalb bei topischer Applikation oder als orales Präparat mit Verzögerungsgalenik eine gute lokale Wirkung bei geringen systemischen Effekten hat.

Sulfasalazin (Sulfasalazopyridin, Azulfidin®) ist ein Kopplungspräparat aus dem Sulfonamid Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure. Es wird nicht resorbiert, erreicht also den Dickdarm, wird dort durch Bakterien in seine beiden Bestandteile gespalten, von denen das Sulfonamid

resorbiert wird und verantwortlich sein kann für vielfältige unerwünschte Nebenwirkungen, die den Sulfonamiden an sich eigen sind (Allergien, Neutrozytopenie u. a.). Die 5-Aminosalicylsäure ist offenbar der für den therapeutischen Effekt bei der Colitis ulcerosa verantwortliche Bestandteil des Moleküls. Neuerdings wird 5-Aminosalizylsäure auch rektal oder per os (Retardpräparate) mit gutem Erfolg verwendet (Mesalazin, Olsalazin).

Sulfasalazin wird anfangs hoch dosiert (4 g/d = 8 Tabletten oder mehr), nach Eintritt der Remission wird eine Erhaltungsdosis angestrebt, die bei etwa 2 g/d liegt.

Die Behandlung soll, um Rezidive zu verhüten, lebenslang fortgesetzt werden. Sulfasalazin kann ebenfalls als Verweilklysma appliziert werden.

Bei *Therapieresistenz* werden gelegentlich auch immunsuppressiv wirkende Pharmaka wie Azathioprin (Imurek®) und Cyclophosphamid angewendet. Davon ist in der Regel abzuraten.

Die Therapie wird ergänzt durch *symptomatische Maßnahmen*, z. B. Bluttransfusionen, Substitution von Nährstoffen, Eisen, Folsäure (beachte Folsäuredefizit bei Therapie mit Sulfasalazin), eventuell Antibiotica (toxisches Megacolon, Durchwanderungsperitonitis) und schlackenfreie orale Kost oder totale parenterale Ernährung.

Eine *Operation* ist angezeigt bei internistisch nicht zu beherrschenden Verläufen (toxische Kolondilatation, perakute totale Kolitis) und Komplikationen oder bei chronischem Verlauf mit anhaltendem Leidensdruck. Sie besteht in der totalen Proktokolektomie mit Anlage einer Ileostomie. Die Operation führt zur völligen Heilung, jedoch muß der Patient gewisse dauerhafte Beschränkungen in Kauf nehmen. Dies gelingt bei guter präoperativer Vorbereitung auf die neue Situation, bei adäquater prothetischer Versorgung und psychischer Führung im Anschluß an die Operation gewöhnlich recht gut. Ileostoma-Träger können fast alle Berufe ausüben, sind sozial kaum beeinträchtigt und können ein erfülltes Sexualleben haben.

Neuerdings werden kontinenzerhaltende Operationsverfahren bevorzugt, wobei aus dem Ileum eine Tasche (engl.: pouch) geformt und mit dem Analkanal anastomosiert wird.

Die Prognose der Colitis ulcerosa hängt von vielen Faktoren ab. Insgesamt ist die Lebenserwartung wenig verkürzt. Die meisten Kranken haben nur eine Proktitis oder linksseitige Proktokolitis, die sich therapeutisch gut kontrollieren läßt und im Verlauf der Krankheit spontan zur Ausheilung neigt. Etwas getrübt wird die Prognose durch die späte Krebsgefahr, doch rechtfertigt das allein nicht die prophylaktische Proktokolektomie. Es scheint, daß die Krankheit, die meist im jüngeren Erwachsenenalter beginnt, mit den Jahren immer milder verläuft und schließlich meist in eine „ausgebrannte Kolitis“ mit geringen Beschwerden und ohne entzündliche Aktivität mündet.

8.6.3.3 Granulomatöse Kolitis (Morbus Crohn des Kolons)

Allgemeines zum Morbus Crohn s. 8.5.3.1.

Der Morbus Crohn des Kolons kann isoliert oder im Verlauf einer als Ileitis terminalis beginnenden Erkrankung auftreten.

Die Symptome sind denen der Colitis ulcerosa ähnlich, doch die Durchfälle und Blutungen gewöhnlich milder. Es kommen die gleichen Komplikationen und extraintestinalen Manifestationen vor, jedoch offenbar seltener. Häufig sind perianale und andere Fisteln. Die Abgrenzung gegen die Colitis ulcerosa stützt sich auf den Befund, wobei Fisteln, segmentaler Befall des Kolons und Freisein des Rektums für Morbus Crohn sprechen. Eine tiefe Biopsie kann gelegentlich beweisende Epitheloidzellgranulome erbringen; sonst stützt sich die histologische Interpretation mehr auf eine charakteristische Kombination von Merkmalen als auf spezifische Befunde.

Die *Therapie* entspricht der bei der Ileitis terminalis beschriebenen; es gilt die gleiche Zurückhaltung bei der Indikation zur Operation wie für die Erkrankung des Dünndarms.

8.6.4 Geschwülste des Dickdarms

8.6.4.1 Gutartige Geschwülste

Es handelt sich etwa in 95 % um Adenome, der Rest verteilt sich auf Geschwülste des Bindegewebes, Neurinome und Lymphome. Die Adenome werden unterteilt in tubuläre, villöse (Zottenadenome) und die tubulo-villösen Mischformen. Adenome treten solitär oder multipel auf; massenhaftes Vorkommen wird als Polyposis oder (korrekter) Adenomatose bezeichnet.

Ihre klinische Bedeutung liegt darin, daß sie den Ausgangspunkt für die Entwicklung des Krebses bilden.

Diese Adenom-Karzinom-Sequenz vollzieht sich über die Stufen der Dysplasie (Zellatypien ohne Invasion) und des fokalen Karzinoms, das noch nicht den Stiel des Polypen infiltriert hat.

Erkennung und Entfernung von Adenomen bedeutet also Krebsprophylaxe.

Meist verursachen Adenome keine Symptome, gelegentlich führen sie zu sichtbaren Blutungen; in etwa 40 % lassen sich mittels chemischer Untersuchung auf okkultes (d. h. nicht sichtbares) Blut im Stuhl Mikroblutungen nachweisen. Villöse Adenome sezernieren zuweilen große Mengen von Wasser und Elektrolyten, so daß profuse wäßrige Durchfälle mit Exsikkose und Hypokaliämie im Vordergrund stehen können.

Die Diagnose wird endoskopisch oder röntgenologisch gestellt. Adenome imponieren dabei als gestielte oder breitbasige rundliche Vorwölbungen in das Lumen (s. Abb. 8.23). Die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Polypen ist endoskopisch nicht immer zu treffen. Dysplasien und fokale Karzinome sind nur mikroskopisch zu erkennen. Sie werden mit zunehmendem Durchmesser des Polypen häufiger angetroffen, bei villösen Adenomen wiederum häufiger als in tubulären (s. Abb. 8.23 und 8.24).

Therapeutisch ist immer die vollständige Entfernung der Geschwulst anzustreben, wobei die Basis bzw. der Stiel besonders wichtig sind (mikroskopische Untersuchungen auf Infiltration im Querschnitt).

Die meisten Polypen sind der Polypektomie mit der Schlinge durch Rektoskop oder Koloskop zugänglich; multiple, breitbasige oder sehr große Polypen werden operativ abgetragen. Die Patienten sollten danach periodisch mittels Endoskopie kontrolliert werden, da nicht selten weitere Polypen auftreten und auch Rezidive vorkommen können.

8.6.4.2 Genetisch bedingte Polyposissyndrome

Die *familiäre Adenomatosis* coli wird dominant vererbt und manifestiert sich im jugendlichen Alter mit rektaler Blutung, Schleimabgang, Durchfall und Bauchschmerzen. Kolon und Rektum sind rasenartig von Polypen bedeckt. Fast immer entwickeln sich multiple Karzinome. Deshalb ist stets die totale Proktokolektomie angezeigt. Blutsverwandte müssen prophylaktisch untersucht werden.



Abb. 8.23 Koloskopie; breit gestielter Polyp



Abb. 8.24 Röntgen-Darstellung des Kolon; bohnengroßer Polyp am rektosigmoidalen Übergang. Aufnahme in Linksseitenlage bei horizontalem Strahlengang

Beim *Gardner-Syndrom* ist die Adenomatosis coli begleitet von Adenomen im Magen und Dünndarm, von Osteomen und Weichteiltumoren. Vererbung autosomal dominant. Therapie: Proktokolektomie. Beim *Turcot-Syndrom* ist die familiäre Adenomatosis coli mit malignen Hirntumoren verknüpft.

Beim *Peutz-Jeghers-Syndrom*, das ebenfalls dominant vererbt wird, finden sich Pigmentflecken im Gesicht, besonders um den Mund herum, in der Mundhöhle und eine Polyposis besonders des Dünndarms. Histologisch handelt es sich jedoch um Hamartome. Malignität kommt ausnahmsweise vor. Auch bei der juvenilen Polyposis handelt es sich um Hamartome, die sich bereits in der Kindheit durch Blutungen, Bauch-

schmerzen und peranalen Prolaps bemerkbar machen.

8.6.4.3 Bösartige Geschwülste

Bösartige Geschwülste des Dickdarms sind häufig und betreffen jeweils zur Hälfte das Rektum einschließlich Rektum-Sigma-Übergang und das Kolon. Die Inzidenz steigt in Deutschland – wie in allen entwickelten Industriestaaten – langsam an. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit dem Lebensalter zu, doch kommen auch bei Kindern und Jugendlichen gelegentlich Dickdarmkrebse vor. Die Erkrankung zeigt auch außerhalb der erblichen Adenomatosesyndrome eine familiäre Häufung.

Ätiologie. Für die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit wird die Ernährung verantwortlich gemacht. Danach führt die relativ schlackenarme, aber an tierischen Protein, Fett und Cholesterol reiche Kost zu einer stärkeren Absonderung von Galle und einer Änderung der bakteriellen Mikroflora im Kolon. Manche apathogene Bakterien können aus Sterolverbindungen Kanzerogene bilden.

Geringer Ballaststoffgehalt der Kost, damit längere Verweildauer im Darm und vermehrter Kontakt der Mukosa mit den angenommenen Kanzerogenen sollen zur Bildung von Adenomen und Karzinomen führen.

Andere halten den hohen Cholesterolgehalt für verantwortlich, wieder andere haben in bestimmten Gemüsen protektive Stoffe gefunden, deren relativer Mangel in der Kost die Bildung von Kanzerogenen erlauben soll. Dies alles sind plausible Hypothesen, die aber nicht als bewiesen gelten dürfen.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich meistens um Adenokarzinome, die sich polypös in das Lumen vorwölben, auch schüsselförmig zentral zerfallen oder zirkulär stenosierend die Darmwand wie eine Manschette umwachsen.

Die Metastasierung erfolgt in die regionären Lymphknoten, hämatogen zunächst in die Leber, kontinuierlich in Nachbarstrukturen, also beim Rektumkarzinom in das Beckenbindegewebe, die Harn- und Genitalorgane, beim Kolonkarzinom in das Mesenterium und Peritoneum, wobei sich ein Aszites ausbilden kann.

Die Symptomatik hängt vom Sitz, von der Wuchsform und der Größe des Tumors ab. Krebs im Caecum und C. ascendens, die weit sind und deren Inhalt flüssig ist, verursacht oft als erstes Zeichen allgemeine Anämiesymptome. Dabei ist die Geschwulst meist bereits so groß, daß sie durch die Bauchdecken palpiert werden kann. Geschwülste im C. sigmoideum, das eng und relativ muskelstark ist, machen sich durch Stenoseerscheinungen (krampfartige Bauchschmerzen, Veränderungen des Stuhlgangs) bemerkbar. Geschwülste im Rektum führen oft zu Blutungen, wobei das Blut nur wenig mit dem Stuhl vermischt ist, ihm aufliegt oder die Blutung der Stuhlentleerung folgt.

Klassische Symptome des Dickdarmkrebses, besonders des Sigma und des Rektums, sind neu aufgetretene Obstipation, Wechsel von Verstopfung und Diarrhoe, Tenesmen, rektale Blutung.

Etwa 10–15 % der Krebse führen erst zur Arztkonsultation, wenn bereits ein inkompletter oder kompletter Ileus vorliegt. Tumoren im Analkanal verursachen Schmerzen bei der Defäkation, die zu reflektorischer Unterdrückung des Stuhldrangs führen (Pseudoobstipation). Metastasen können vor dem Primärtumor in Erscheinung treten, z. B. Aszites durch Peritonealkarzinose, Ikterus durch Lebermetastasen, inguinale Lymphknoten beim Analkarzinom.

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese, die rektale digitale Palpation (womit nur etwa die Hälfte der Rektumkarzinome erreicht wird!), Rektoskopie und Koloskopie oder Röntgenuntersuchung des Dickdarms. Wegen der häufigen Multiplizität des Krebses ist stets eine sorgfältige Untersuchung des gesamten Dickdarms notwendig. Besteht bereits ein Ileus, so wird die Diagnose oft erst bei der Laparotomie gestellt. Etwa 10 % der Krebse des Dickdarms werden klinisch nicht erkannt und erst bei der Autopsie gefunden. Präoperativ ist eine *Ausbreitungsdiagnostik* notwendig (Sonographie der Leber, Röntgenaufnahmen des Thorax, eventuell gynäkologische Untersuchung u. a.).

Endoskopisch lassen sich kleine polypös wachsende Karzinome nicht von benignen Adenomen unterscheiden, größere Krebse sind höckerig und unregelmäßig geformt (s. Abb. 8.25 und 8.26). Ulzeröse Wuchsformen bilden flache unregelmäßig geformte Geschwüre oder schüsselförmige Gebilde mit knolligem Rand. Zirkuläre Stenosen erschweren zuweilen die Inspektion.

Immer ist eine Biopsie notwendig. Die endoskopische Unterscheidung von Geschwüren und Infiltrationen anderer Natur im Rektum (einfaches Ulkus des Rektums, Gonorrhoe, Lymphogranuloma venereum u. a.) kann schwierig sein.

Röntgenologisch imponieren die Geschwülste als polypöser Füllungsdefekt, wobei die Basis meist etwas eingezogen ist (Differentialdiagnose gegenüber gutartigen Polypen), oft mit zentraler Ulzeration oder als unregelmäßig begrenzte Stenose, deren Abgrenzung im Sigma gegen Strikturen infolge Divertikulitis schwierig ist (s. Abb. 8.27 und 8.28).

Die Früherkennung des kolorektalen Krebses ist eine wichtige ärztliche Aufgabe.

Sie beruht auf der Erkenntnis, daß der Krebs in der Regel aus Dysplasien in Adenomen (Adenom-Karzinom-Sequenz) oder im Schleimhautniveau entsteht. Deshalb sollen Adenome aktiv gesucht werden, um sie vor dem Auftreten des Krebses zu entfernen.

Kranke mit chronischer Kolitis (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) werden periodisch durch Endoskopie und Biopsie überwacht, um Dysplasien im Schleimhautniveau zu finden.

Zur Früherkennung von Adenomen und noch symptomlosen Karzinomen eignet sich neben der rektalen digitalen Palpation als Bestandteil jeder körperlichen Untersuchung (wobei allerdings nur die untersten 6–10 cm des Rektums der Palpation zugänglich sind!) die *Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut* mit einem chemischen Test (Haemoccult®), der auf der Peroxidaseaktivität des Blutfarbstoffs beruht. Bevorzugt sollen Personen untersucht werden, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen: Patienten, die bereits gut- oder bösartige Geschwülste des Dickdarms hatten; Mitglieder von Sippen mit familiären Polyposis-Syndromen; Blutsverwandte von Kolonkrebskranken; Patienten mit chronischer Kolitis. Der wichtigste Risikofaktor ist das Lebensalter, deshalb sollte die Suche nach okkultem Blut im Stuhl vom 45. Lebensjahr an in die periodische Gesundheitsüberwachung einbezogen werden.

Die Prognose ist abhängig vom Stadium (meist werden die Stadien nach Dukes gebraucht) und vom Sitz der Geschwulst, vom Lebensalter der Operierten und der Art der Therapie. Mehr als zwei Drittel der Geschwülste sind bei der Diagnose bereits im Stadium Dukes III, d. h. sie ha-

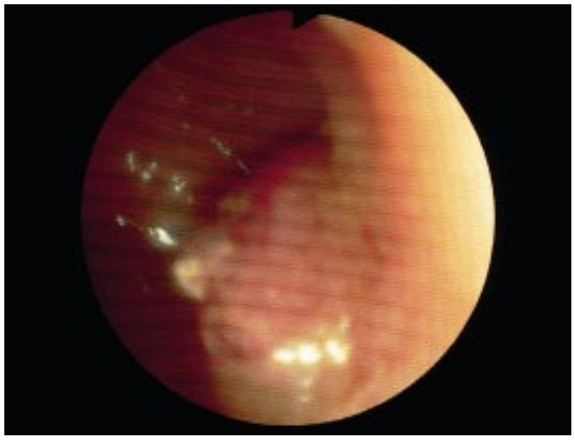


Abb. 8.25 Rektoskopie; polypös wachsendes Rektumkarzinom

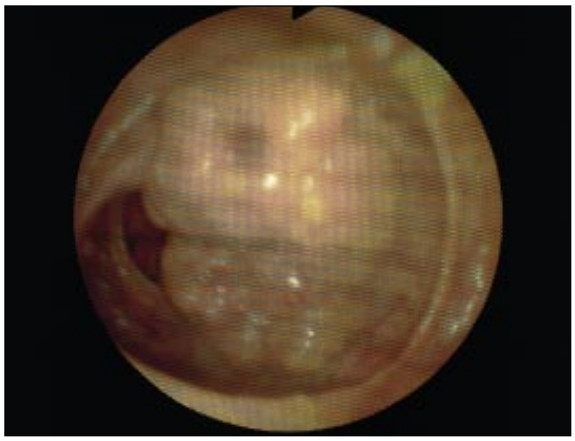


Abb. 8.26 Koloskopie; Villöses Adenom im Colon ascendens mit maligner Entartung

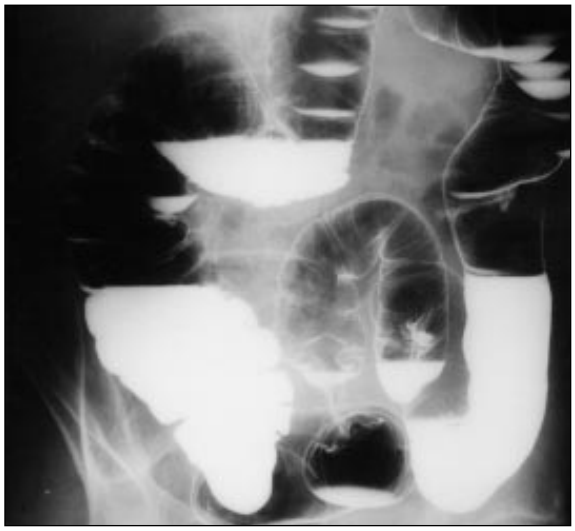


Abb. 8.27 Röntgen-Darstellung des Kolon; zirkulierend stenosierendes Karzinom im C. sigmoideum



Abb. 8.28 Röntgen-Darstellung des Kolon; ausgedehnter stenosierender Prozeß am C. descendens durch Karzinom

ben die Serosa durchbrochen bzw. sind in das Beckenbindewebe infiltriert. Die 5-Jahre-Überlebensraten für alle radikal Operierten liegen bei 40 %; die 5-Jahre-Überlebensraten für sämtliche Zugänge betragen 15–20 %.

Die Therapie des Dickdarmkrebses ist Domäne der Chirurgie. Für rechtsseitige Tumoren wird die Hemikolektomie, bei denen des linken Kolon eine partielle Resektion, bei Sigmatumoren und hoch gelegenen des Rektums eine sogenannte anteriore Resektion und beim Rektumkrebs meist die abdominosakrale Exstirpation des Mastdarms angewandt. Beim Rektumkarzinom hat die präoperative Strahlentherapie eine bescheidene Verbesserung der Ergebnisse gebracht. Die Erfolge der zytostatischen Chemotherapie sind gering, deshalb wird sie selten angewandt. Bevorzugtes Mittel ist das Fluorouracil.

8.6.5 Symptome und Krankheiten des Dickdarms ohne anatomisches Substrat

Hierher gehören Obstipation und Diarrhoe, soweit sie nicht Symptome bereits besprochener Krankheiten sind, sowie das Reizkolon. Da morphologische Befunde fehlen, werden sie als funktionelle Störung bezeichnet; das spiegelt jedoch nur den unvollkommenen Stand unserer Kenntnisse wider.

8.6.5.1 Obstipation

Obstipation entspricht dem *Syndrom der gestörten Stuhlentleerung*, das gekennzeichnet ist durch seltenen Stuhlgang, harten Stuhl, Stuhlgang nur mit erheblicher Anspannung der Bauchpresse oder das Gefühl der unvollständigen Entleerung.

Die Frequenz des Stuhlgangs ist beim Gesunden sehr variabel, sie reicht von ein- bis dreimal täglich bis zu dreimal wöchentlich. Als ätiologische Faktoren einer Obstipation kommen in Frage:

- *Mechanische Ursachen*
  Geschwülste
  – Obturation durch Darmgeschwülste
  – Kompression durch benachbarte Geschwülste
  Entzündlich-narbige Strikturen
  Morbus Crohn, Divertikulitis, ischämische Kolitis
  Strahlenschäden
  Venerische Infektionen (Lymphogranuloma venereum, Lues, Gonorrhoe)
  Adhäsionen, Briden, Hernien
- *Neurologisch-psychiatrische Ursachen*
  Morbus Hirschsprung (Aganglionose)
  Hirn- und Rückenmarksschädigung
  Endogene Depression
- *Endokrine Ursachen*
  Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus, Hypophyseninsuffizienz
  Gravidität
- *Autonome diabetische Neuropathie*
- *Metabolische Ursachen*
  Hypokaliämie, Hypercalcämie, Porphyrie
- *Medikamente*
  Laxantienabusus (Hypokaliämie), Anticholinergika, Opiate (einschließlich Codein!), Antacida (Calcium, Aluminium), Sedativa, Psychopharmaka, Diuretika (Wasser- und Kaliumverlust!)
- *Wassermangel*
  Geringe Trinkmenge, Diuretika
- *Fehlbildungen*
  Morbus Hirschsprung, Dolichokolon, Sigma elongatum
- *Reflektorische Ursachen*
  Anorektale Schmerzen (z. B. Analfissur, Analkarzinom, perianale Thromben)
  Nieren- oder Gallenkolik
  Intraabdominelle Entzündungen

- *Funktionsstörungen*
  Einfache habituelle Obstipation
  Spastische Obstipation (Reizkolon)
  Dyschezie (rektale Obstipation)

Die Diagnose der Obstipation erfordert eine eingehende anamnestische Befragung über die individuellen Gewohnheiten des Stuhlgangs.

Obstipation ist das häufigste Einzelsymptom, das der Arzt zu behandeln hat, besonders bei älteren Menschen. Bei der Klage über Verstopfung ist zu prüfen:

- Handelt es sich um eine echte oder um eine vermeintliche Obstipation? Manche sind besorgt, wenn sie nicht täglich Stuhl entleeren oder ihnen die Stuhlmenge zu gering erscheint.
- Handelt es sich um eine akute, neu aufgetretene oder um eine chronische Obstipation?
- Hat die Obstipation eine organische Ursache? Besonders wichtig bei neu aufgetretener Obstipation von mehr als 2 Wochen Dauer (Verdacht auf Stenose im Darm, d. h. Tumorverdacht!)
- Welche Form der chronischen Obstipation liegt vor (einfache habituelle Obstipation; Dyschezie)?

Die *akute Obstipation* ist, wenn ernste körperliche Krankheiten auszuschließen sind, eine harmlose und leicht zu behebende Störung durch vorübergehende Situationen (Reisen, unsaubere Toiletten, Störung der Intimsphäre durch Unterbringung im Krankenhaus o. ä.) und häufig iatrogen begünstigt (Diuretikatherapie, geringes Flüssigkeitsangebot, verordnete Bettruhe, Tabakabstinenz). Korrektur der Ursachen und ein Laxans beheben die Störung meist.

Die *einfache habituelle Obstipation* ist sehr verbreitet und läßt sich oft in die Kindheit zurückverfolgen. Sie entsteht bei Kindern als „Protest“ gegen die Mutter; wird begünstigt durch mangelnde körperliche Bewegung, schlackenarme Kost und geringe Trinkmengen. In hartnäckigen Fällen ist auch an bis dahin unerkannte anatomische Ursachen zu denken (mildes Megakolon, Dolichokolon) und eine Röntgenuntersuchung angezeigt.

Dyschezie oder rektale Obstipation beruht auf der Unterdrückung des Defäkationsreflexes, die im Verlauf der Erziehung erworben wird. Füllung der Ampulle löst Stuhldrang aus, der unwillkürlich unterdrückt und schließlich nicht mehr wahrgenommen wird. Bei diesen Kranken findet sich gewöhnlich fester Stuhl in der Ampulle bei rektaler Palpation.

Besonders bei Frauen wird eine gestörte Koordination von Beckenbodenmuskulatur und Sphinkter angetroffen, wobei die Beckenbodenmuskulatur sich bei der Defäkation von vorn in das Lumen der Ampulle hineingewölbt. Dort kann sich an der Rektumvorderwand ein solitäres Ulkus ausbilden. Zur Erkennung eignet sich die Defäkographie, d. h. die seitliche Röntgenaufnahme des Rektums während der Defäkation nach Bariumfüllung.

Spastische Obstipation geht mit krampfartigen Schmerzen, meist im linken unteren Quadranten, und manchmal auch noch nach der Defäkation einher. Der Stuhl ist hart und knollig (Schafskot) und zuweilen von Schleim eingehüllt. Es handelt sich um eine Manifestation des irritablen oder Reizkolons (s. 8.6.5.3).

Die Diagnose der Obstipation beruht auf der sehr sorgfältigen Anamnese, bei der sämtliche Umstände – erstes Auftreten, auslösende Faktoren, Medikamentenanamnese usw. – exakt zu erfragen sind. Bestehen Zweifel, sind durch entsprechende Untersuchungen somatische Ursachen zu suchen.

Gewöhnlich erübrigt sich eine eingehende apparative Diagnostik, doch sollte rektale Palpation und Suche auf okkultes Blut im Stuhl nicht versäumt werden.

Ändern sich die Symptome einer chronischen Obstipation, muß auch an eine neu aufgetretene somatische Krankheit gedacht werden.

Therapie. Bei der akuten Obstipation ist die Korrektur der auslösenden oder ursächlichen Umstände und die Verordnung eines Laxans notwendig. Bequem in der Anwendung ist Bisacodyl als Dragee oder Suppositorium; aber grundsätzlich sind alle Laxantien erlaubt und geeignet.

Die Behandlung der chronischen Obstipation erfordert Zeit und Zuwendung sowie eingehende Beratung über die Lebensführung hinsichtlich körperlicher Bewegung und Ernährung.

Reichliches Trinken ist anzuraten (schwarzer Tee wirkt stopfend!). Da eine Umstellung der Ernährung oft auf Widerstand stößt oder

schwierig ist, werden Ballaststoffe als Zusatz verordnet, z. B. Weizenkleie oder Leinsamen. Laxantien haben einen bescheidenen Platz in der Behandlung der chronischen Verstopfung. Zu bevorzugen sind salinische, osmotisch wirkende Abführmittel (Karlsbader Salz, Friedrichshaller Bittersalz) und Quellmittel, während Anthrachinonderivate (Sennesblätter, Faulbaumrinde, Rhizoma rhei), die obsoleten Drastika (z. B. Aloe) und Bisacodyl oder Rizinusöl nicht für eine Langzeittherapie geeignet sind. Dauerhafter Gebrauch führt zu allmählichem Wirkungsverlust, zur Dosissteigerung, zu morphologisch nachweisbaren Schäden am Plexus myentericus und zur harmlosen *Melanosis coli*. Diese Pigmentierung wird bei der Rektoskopie gesehen und beweist, daß ein Langzeitgebrauch von Anthrachinonderivaten vorliegt. Bei exzessivem Laxantienabusus kommt es zu starken *Kaliumverlusten* und dem atonischen „*kathartischen Kolon*“. Die *Dyschezie* erfordert erneutes Konditionieren des Defäkationsreflexes, also z. B. morgens Trinken eines kalten Getränkes, bevorzugt Obstsaft, Aufsuchen der Toilette nach dem Frühstück, Zeit für den Stuhlgang, Einüben eines gewissen Rituals. Beim Wiedererlernen des Defäkationsreflexes kann anfangs die abendliche Einnahme von Sennesblättertee helfen, da die Stuhlentleerung ziemlich genau 8 Stunden später erfolgt.

Im Verlauf einer chronischen Obstipation auftretende Komplikationen sind Fäkolithen (Kotsteine), die manuell entfernt oder auch rektoskopisch zerkleinert werden müssen und zu Druckgeschwüren (Sterkoralulzera) im Darm führen können. Inwieweit Allgemeinsymptome, z. B. Kopfschmerzen, wirklich einer Obstipation zuzuschreiben sind, ist offen.

Die Prognose der chronischen Obstipation ist quoad vitam gut; eine völlige Beseitigung der Symptome scheitert oft an der mangelnden Compliance der Patienten. Ob chronische Obstipation die Entstehung eines Dickdarmkrebses oder einer Divertikulose begünstigt, ist umstritten.

8.6.5.2 Diarrhoe

Als Diarrhoe wird die häufige Entleerung ungeformter breiiger bis flüssiger Stühle bezeichnet, wobei es sich meist um das Symptom einer somatischen Krankheit handelt.

Für die Ätiologie kommen in Betracht:

Bakterien	
Salmonellen	Gastroenteritis, Brechdurchfall, Fieber, oft Gruppenerkrankung
Shigellen	Enterokolitis, Tenesmen, Fieber, schleimig-blutiger Stuhl
Choleravibrionen	Sekretorische wäßrige Diarrhoe (Reiswasserstuhl), kein Fieber, Exsikkose
Yersinien	„Appendizitis“ durch Ileitis, wäßrige Diarrhoe
Campylobacter	Enteritis mit Fieber, Arthralgie, wäßriger oder blutig-schleimiger Stuhl
Clostridien	Brechdurchfall mit wäßrigen Stühlen, kein Fieber
Viren (Rota, HIV)	Gastroenteritis mit wäßrigen Durchfällen, oft mit akutem respiratorischem Infekt, geringe Temperatur
Grippe, Echo, Coxsackie, Adeno	
Toxische Ursachen	
Staphylokokken	Brechdurchfall, wäßrig, kein Fieber, oft Gruppenerkrankung
Botulismus	Brechdurchfall, dann Hirnnervenlähmung
Antibiotika	Pseudomembranöse Enterokolitis, Schmerzen, blutige Stühle
Vaskulär	Ischämische Kolitis mit blutigen Durchfällen, Morbus Schönlein-Henoch mit Arthritis und Hautblutungen (Vaskulitis)
Allergie	Wäßrige und auch blutige Diarrhoe
Protozoen	Amöben, Balantidium coli
Geschwülste	Sekretorische Diarrhoe bei villösem Adenom des Kolons, bei Zollinger-Ellison-Syndrom und Verner-Morrison-Syndrom, Pseudodiarrhoe bei stenosierenden Geschwülsten im Wechsel mit Obstipation, Blutung

Die Anamnese weist den Weg für die weitere Diagnostik.

Symptomatik. Akute wäßrige Diarrhoe ohne Fieber ist auf Nahrungsmittelintoxikation verdächtig, besonders bei Gruppenerkrankungen. Akute Diarrhoe mit Fieber und blutigem Stuhl läßt an invasive Infektionen denken und erfordert Expositions- und Umgebungsanamnese (Gruppenerkrankung?). Die Erstmanifestation einer Colitis ulcerosa sollte in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden. Akute blutige Diarrhoe kann auch allergischer Natur sein (Medikamentenanamnese). Diarrhoe im Wechsel mit Obstipation legt eine Stenose, bei Blutbeimengung oder -auflagerung einen Tumor nahe. Viele Arzneimittel können dyspeptische Beschwerden, so auch Durchfall auslösen, ohne das dies pharmakologisch zu begründen ist.

Chronische schmerzlose Diarrhoe ohne erkennbare somatische Ursache und ohne Zusammenhang mit emotionaler Belastung ist nicht ganz selten.

Therapie. Codein phosphoricum 30 mg abends oder mehrmals täglich, auch Reasec® (Lomotil®) oder Loperamid (z. B. Imodium®). Chronische Diarrhoe mit Bauchschmerzen ist Teil des Reizkolons (s. 6.5.3)

Bei chronischen Durchfällen ist differentialdiagnostisch an ein Malabsorptionssyndrom zu denken (s. Abschnitt 5.2).

8.6.5.3 Reizkolon (irritables Kolon)

Das Syndrom ist gekennzeichnet durch einen empfindlichen Darm.

> Der Betroffene reagiert auf bewußte oder unbewußte emotionale Belastungen mit Bauchschmerzen, vorwiegend im linken unteren Quadranten, Durchfall, meist morgens und vormittags, und spastischer Obstipation. Dabei fehlen Krankheitsgefühl, Gewichtsabnahme, Endzündungszeichen und rektale Blutung.

Symptomatik. Offenbar handelt es sich um eine Steigerung physiologischer Vorgänge. Nach Befragungen haben etwa 30% der jüngeren Erwachsenen solche Beschwerden, meist so milde, daß kein Arzt konsultiert wird. Die Personen, die den Arzt aufsuchen, haben entweder heftige Beschwerden, die Lebensfreude und Leistungsfähigkeit beeinträchtigen, oder werden von Furcht vor organischen Krankheiten, besonders Krebs, geplagt und weisen zu etwa zwei Drittel Hinweise auf eine neurotische Erlebnisverarbeitung auf.

Die Diagnose ist gewöhnlich auf Grund der charakteristischen Symptome leicht: typische spastische Obstipation (s. 8.6.5.1.) wechselt mit Perioden ungestörten Stuhlgangs und/oder mit schmerzhafter Diarrhoe. Ein zeitlicher Zusammenhang mit emotionalen Belastungen läßt sich oft erfragen, bei der Diarrhoe vorzugsweise mit ängstlicher Erwartungshaltung (z. B. vor Reisen, vor Prüfungen und dergleichen). Die Beschwerden bestehen meist schon lange; Hinweise auf somatische Krankheiten und Folgen fehlen. Die rektale Untersuchung wird oft als schmerzhaft empfunden, auch die Rektoskopie, weil offenbar die Schmerzschwelle gegen Dehnung herabgesetzt ist. Handelt es sich um die erste Konsultation wegen der Beschwerden oder ist ein Symptomwandel eingetreten, müssen organische Ursachen durch gründliche Diagnostik ausgeschlossen werden, sonst sind eingehende und belastende Wiederholungen ergebnisloser Untersuchungen zu vermeiden.

Die Prognose ist quoad vitam gut; im Verlauf der Jahre lassen meist auch die Beschwerden allmählich nach. Die spastische Obstipation soll die Entwicklung der Sigmadivertikulose begünstigen.

> Die Therapie besteht in der umfassenden Aufklärung und damit Beruhigung des Patienten über die harmlose Natur der Beschwerden.

Zusätzlich können eine schlackenreiche Kost bzw. Diätzusätze verordnet werden. Steht die Diarrhoe im Vordergrund, eignet sich Codein (meist genügen 30 mg am Abend) und Loperamid. Schmerzhafte Obstipation kann durch muskulotrope Spasmolytika (z. B. Mebeverin) gelindert werden. Liegt in seltenen Fällen eine Neurotisierung vor, ist eine Psychotherapie erforderlich. Gute Ergebnisse werden mit Autogenem Training erzielt.

8.6.6 Anorektale Krankheiten (Proktologie)

Anatomische Struktur und Funktion des Analkanals rechtfertigen eine gesonderte kurze Abhandlung der anorektalen Krankheiten.

Leitsymptome sind:

- Blutung allein oder im Zusammenhang mit

dem Stuhlgang, nicht mit dem Stuhl vermischt
- Schmerzen bei und nach der Defäkation mit reflektorischer Unterdrückung des Stuhlgangs (Pseudoobstipation)
- Jucken, Nässen
- tastbare Knoten (Thrombose, Hämorrhoiden, Prolaps).

Die Inspektion des Anus und die digitale rektale Palpation sind Bestandteil jeder Allgemeinuntersuchung, auch wenn keine hinweisenden Symptome angegeben werden; die Unterlassung kann den Vorwurf der Vernachlässigung ärztlicher Sorgfaltspflichten begründen!

Auf proktologische Krankheiten hinweisende Beschwerden erfordern außerdem die endoskopische Untersuchung mit dem kurzen Ano- oder Proktoskop und die Rektoskopie.

Hämorrhoiden sind variköse Erweiterungen des inneren Hämorrhoidalplexus (Corpus cavernosum recti), die sich vornehmlich an den Stellen ausbilden, wo Äste der A. haemorrhoidalis sup. in den Schwellkörper einmünden (3,7 und 11 Uhr) (s. Abb. 8.29).

Symptome sind massive hellrote Blutungen im Zusammenhang mit der Defäkation, Fremdkörpergefühl und sekundär Nässen, Jucken, Dermatitis, schließlich auch Prolaps und dann Schmerzen. Die *Therapie* besteht in der Sklerosierung (ähnlich wie bei Varizen des Ösophagus) oder der Operation.

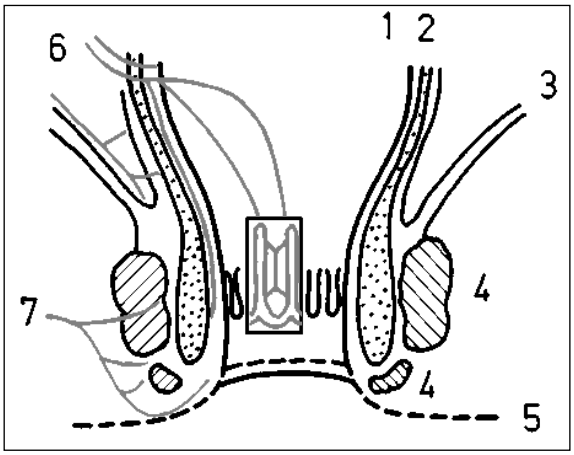


Abb. 8.29 Anatomie des Analkanals und der Hämorrhoidalgefäße (schematisch).
1. = Schleimhaut des Mastdarms;
2 = Darmwandmuskulatur;
3 = Beckenbodenmuskulatur;
4 = Afterschließmuskel;
5 = Haut;
6 = innere Hämorrhoidalvenen;
7 = äußere Hämorrhoidalvenen

Thrombosen der kavernenartigen venösen Gefäße des äußeren Hämorrhoidalplexus führen zu sehr schmerzhaften Knoten am Anus, die unzutreffend als „äußere Hämorrhoiden“ bezeichnet werden. Therapie: Inzision und Entfernung des Thrombus.

Analfissuren sind sehr schmerzhafte längsgerichtete Ulzera der Haut am Anus, (bei 12 Uhr), die die rektale Untersuchung erschweren. Diagnose durch sorgfältige Inspektion bei gespreizten Nates. *Therapie:* Infiltration mit einem Lokalanästheticum.

Analfisteln entstehen aus Entzündungen der Proktodealdrüsen am Boden der analen Krypten und bedürfen einer operativen Sanierung. Sie können auch Symptom eines Morbus Crohn sein.

Plötzliche heftige anale Schmerzen ohne anatomisches Substrat werden als Proctalgia fugax bezeichnet. Wärme (heißes Sitzbad) lindert den Anfall. Als Ursachen werden Spasmen der glatten Muskulatur des distalen Rektums vermutet. Abzugrenzen sind Schmerzen an der Spitze des Os coccygis (Coccygodynie).

Das Analkarzinom ist ein Plattenepithelkrebs der Haut. Es verursacht Behinderung des Stuhlgangs, Schmerzen bei der Defäkation und reflektorisch Unterdrückung des Stuhlgangs, ferner Blutungen und Exsudation. Diagnose durch Inspektion und Biopsie. *Therapie:* Operation oder Strahlentherapie. Die Erkennung des Analkarzinoms wird oft sehr lange verzögert, da die Patienten nicht ordnungsgemäß untersucht werden!

Am Anus manifestieren sich häufig Dermatosen, z. B. allergische Erscheinungen durch Toilettenpapier oder Körperpflegemittel. Ein verbreitetes Symptom ist der Pruritus ani, der oft schon dadurch gelindert oder beseitigt werden kann, daß der Darmausgang nach dem Stuhlgang gewaschen und sehr sorgfältig getrocknet wird. Vorlage eines Tupfers sichert Trockenhaltung und begünstigt die Abheilung.

8.7 Krankheiten des Pankreas

8.7.1 Vorbemerkungen

Die wichtigsten *Funktionen der Bauchspeicheldrüse* sind:

- Sekretion von Enzymen (Proteasen, Lipase,

Amylase) und Bicarbonat in das Duodenum für die Verdauung und
- Regulation des Glucosemetabolismus (Insulin, Glucagon).

Ausfall dieser Funktionen bewirkt:

- Maldigestion mit Steatorrhoe, Durchfall, Mangelerscheinungen (exkretorische Pankreasinsuffizienz)
- Diabetes mellitus (inkretorische Insuffizienz);
- Schmerzen entstehen bei Entzündung, neoplastischer Infiltration und Behinderung des Sekretabflusses (Gangobstruktion)
- Ikterus ist die Folge einer Kompression des Ductus choledochus, dessen distaler Teil durch den Pankreaskopf verläuft und gemeinsam mit dem Ductus Wirsungianus in der Papilla Vateri in das Duodenum mündet. Vorkommen bei entzündlicher Schwellung und Pankreaskopfkarzinom.
- Gewebsnekrose und Exsudation treten auf, wenn tryptische Pankreasenzyme auf umgebende Gewebe einwirken; die Freisetzung von Kininen und biogenen Aminen verursacht Kreislaufreaktionen (periphere Vasodilatation) und Schmerzen.
- Verdrängung von Nachbarstrukturen ist Folge einer Vergrößerung des Organs (entzündliche Schwellung, Geschwülste, Zysten) und der Ausbildung von Pseudozysten (Nekrosehöhlen).

8.7.2 Fehlbildungen

Pancreas divisum bezeichnet eine unvollständige Verschmelzung beider Organanlagen, meist ohne Krankheitswert. Das *Pancreas anulare* umgibt ringförmig das Duodenum und verursacht eine Stenose. *Heterotopien* des Pankreas finden sich im Magen und Duodenum, auch im Meckel-Divertikel. Im Magen bilden sie polypähnliche Vorwölbungen mit zentraler Gangöffnung.

8.7.3 Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis wird eingeteilt in

- akute interstitielle oder ödematöse Entzündung und
- akute hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis oder akute Pankreasnekrose.

Pathologisch-anatomisch ist die ödematöse Pankreatitis gekennzeichnet durch interstitielles Ödem mit Schwellung des Organs, Blutfülle und fehlende Nekrosen. Die hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis zeigt Gewebsnekrosen in der Drüse, Ödem in Pankreas und seiner Umgebung, massive Fettgewebsnekrosen als Kalkspritzer in Mesenterium, Netz und Peritoneum, ausgedehnte Blutungen („Pankreasapoplexie“) und Gefäßthrombosen. Verflüssigung von Nekrosen führt zur Ausbildung von Pseudozysten und Exsudatansammlungen, die sich retroperitoneal bis in das Becken ausdehnen. Sekundäre bakterielle Infektion verursacht Abszesse und Empyeme. Fast immer greift der Prozeß über das Diaphragma auf die Pleura über, links häufiger als rechts.

Ätiologische Faktoren der akuten Pankreatitis (ursächliche Rolle ist nicht bei allen gesichert, nur gehäufte Verknüpfung) sind:

- Cholelithiasis, speziell Choledocholithiasis
- Alkoholexzeß, Alkoholismus
- Duodenaldivertikel
- Traumen (exogen, operativ)
- Infektionen (Mumps, Coxsackie-Viren u. a.)
- Gefäßprozesse (Periarteriitis nodosa, Schock)
- Niereninsuffizienz
- Hyperparathyreoidismus (Hypercalcämie)
- Hypertriglyceridämie
- Coma diabeticum
- Gravidität
- Autoimmunprozesse?
- Heredität (autosomal vererbt, geht mit Aminoazidurie einher)
- Medikamente

Azathioprin	Estrogene
Hydrochlorothiazid	Sulfonamide
Furosemid	Tetracyclin
Corticoide	

Akute Pankreatitiden kommen familiär gehäuft vor. Es gibt eine mit der Schwangerschaft verknüpfte Form. Vielfach bleibt die Ursache unklar.

Die Symptomatik der akuten Pankreatitis umfaßt Schmerzen, lokalisiert im Epigastrium und linken Oberbauch, auch nach hinten und oben ausstrahlend, die einen Myokardinfarkt imitieren können; „Fermententgleisung“, d. h. Anstieg der Pankreasfermente im Plasma und der Ausscheidung im Urin.

Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit sind auch bei der milden ödematösen Form die Regel.

Die *schwere akute Pankreatitis* verursacht die gleichen Symptome in stärkerer Ausprägung, einen adynamischen Ileus, periphere Vasodilatation (Gesichtsröte im Gegensatz zu anderen Ursachen des akuten Abdomens), Blutdruckabfall durch Kinineffekte und Volumenmangel. Mehrere Liter Plasma gehen durch Ödem und Exsudation in den Bauchraum verloren.

Schock und Nierenversagen sowie akute respiratorische Insuffizienz (Schocklunge), Atembehinderung durch Übergriff auf die Pleura, Benommenheit bis zur organischen Psychose, Hypocalcämie mit Tetanie können sich innerhalb von Stunden ausbilden.

Zeichen der peritonealen Reizung fehlen gewöhnlich, da das Pankreas retroperitoneal liegt und sich das Exsudat zunächst dort und zwischen Pankreas, Magen und Querkolon ausbreitet.

Eine Zusammenstellung der *Häufigkeit der Symptome bei akuter Pankreatitis* (Sammelstatistik nach Demling 1984) ergibt folgende Reihe:

Symptome	Angabe in %
Schmerzen	90–100
Schmerzausstrahlung in den Rücken	50
Übelkeit, Erbrechen	75–85
Meteorismus, Darmparese	70–80
Elastische Bauchdeckenspannung („Gummibauch“)	50
Palpabler Oberbauchtumor	10–20
Ikterus, Subikterus	20
Fieber	60–80
Hämatemesis	3
Melaena	4
Passagere Hypertonie	10–15
Schock	40–60
Oligurie, Anurie	20

Die Diagnose stützt sich auf Anamnese und klinischen Befund.

Sie wird gestützt durch den Nachweis erhöhter Amylase im Serum

(Die Lipase soll empfindlicher und spezifischer reagieren, gehört aber nirgends in ein Notfallprogramm der Labordiagnostik!). Eine Übersichtsaufnahme des Abdomens läßt freie Gasansammlung wie bei einer Perforation vermissen. In der Nähe des Pankreas sieht man zuweilen eine senkrechte gasgefüllte Dünndarmschlinge („sentinel loop“, engl.: sentinel = Schildwache). Im Bereich des Pankreas ist das Kolon nicht zu sehen, seine Luftfüllung endet scharf („colon cut off“-Zeichen, d. h. das Kolon wirkt wie abgeschnitten), das linke Zwerchfell ist unscharf begrenzt, bald bildet sich dort, seltener rechts ein Erguß aus. Wichtig ist die Abgrenzung gegen andere Ursachen eines akuten Abdomens durch die Gesichtsröte und das anfängliche Fehlen einer brettharten Abwehrspannung. Das Pankreas kann tastbar und druckempfindlich sein (abhängig von Muskulatur und Fett der Bauchwand). Die biliäre Pankreatitis schließt sich oft an eine Gallenkolik an, Cholostaseparameter (alkalische Phosphatase und γ-Glutamyltranspeptidase) und Aminotransferasen steigen an. Für eine schwere Pankreatitis sprechen blaurote Hautverfärbung, Ödem der Subkutis im Nabelbereich (Zeichen nach Cullen) und in der Lendengegend (Grey-Turner's-Zeichen) sowie eine gitterförmige Zyanose der Bauchhaut.

Zur *Einschätzung der Schwere der Krankheit* und zur begleitenden Therapiekontrolle sind erforderlich: Kreislaufüberwachung, Überwachung der Diurese, Elektrolyte und des Säure-Basen-Status, bei tetanischen Symptomen Bestimmung des Calciums im Serum.

Sonographie (oft behindert durch die Gasansammlung im Darm) und Computertomographie sind hilfreich. Sehr nützlich ist die Peritonealspülung (Lavage), die bei hämorrhagischer Pankreatitis blutig-bräunliche Flüssigkeit mit Methämoglobin ergibt. Nachweis hoher Amylasekonzentration in der Spülflüssigkeit oder im Pleuraexsudat stützt ebenfalls die Diagnose. Liegt anamnestisch und klinisch der Verdacht auf eine biliäre Pankreatitis vor, ist die Duodenoskopie indiziert. Zuweilen läßt sich sogleich durch Papillotomie der eingeklemmte Gallenstein entfernen, wodurch schlagartige Besserung herbeigeführt wird.

Im Verlauf können Komplikationen auftreten wie Nierenversagen, Schocklunge, örtliche und gastrointestinale Blutungen, subkutane Fettgewebsnekrosen (Pannikulitis), Abszesse, Verbrauchskoagulopathie, Thrombosen der Milz- und Mesenterialvenen, Pseudozysten und Pankreasfisteln, Diabetes mellitus sowie Aszites durch Pankreasfisteln.

Die Prognose der ödematösen Pankreatitis ist sehr gut. Sie heilt meist folgenlos aus, neigt aber zum Rezidiv.

Die *Prognose* der hämorrhagisch-nekrotisierenden Entzündung ist unverändert ernst; die Letalität liegt bei etwa 20 %. Nach der akuten Phase können in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Nekrosen Pankreasinsuffizienz oder Diabetes bestehen bleiben.

Die Therapie der leichten ödematösen Pankreatitis ist symptomatisch, sorgfältige Überwachung dient der rechtzeitigen Erkennung einer gefährlichen Progression. Die Therapie der akuten schweren Pankreatitis zielt zunächst auf Verhütung bzw. Behandlung des Schocks, wobei die Volumensubstitution im Vordergrund steht.

Flüssigkeits- und Nahrungskarenz sowie Dauerabsaugung des Magens und Schmerzlinderung (cave Opiate! Günstig ist Infusion von 2 g Procain über 24 h), Stabilisierung des Kreislaufs (Dopamin, Dobutamin), eventuell Sauerstoffgabe oder gar Respiratorbehandlung, Heparin bei Verbrauchskoagulopathie, Calcium bei Tetanie, Insulin bei Diabetes sind weitere Bestandteile der symptomatischen Therapie.

Logisch begründete spezifische Verfahren der Behandlung haben enttäuscht. Hierzu gehören Proteaseninhibitor Aprotinin (Trasylol®), Ruhigstellung der Drüse durch Glucagon oder Somatostatin, Hemmung der Stimulation durch Salzsäure mittels Anticholinergica oder Histamin-2-Antagonisten. Antibiotika sind nur angezeigt, wenn begründeter Verdacht auf eine bakteriell bedingte Sekundärinfektion besteht.

Die *Indikation zur Operation* wird zurückhaltend gestellt und meist erst nach einigen Tagen Krankheitsdauer. Sie dient der Entfernung von Sequestern, Nekrosen und der Ableitung von Exsudat.

8.7.4 Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis entsteht nicht aus der akuten Entzündung; es handelt sich um eine eigene Krankheit, die oft schubweise verläuft und dadurch einer akuten Pankreatitis ähneln kann.

Die häufigste Ursache ist chronischer übermäßiger Alkoholkonsum; daher sind überwiegend Männer im mittleren Erwachsenenalter betroffen.

Vielfach bleibt die Ursache jedoch unklar, und es wäre verfehlt, jeden Kranken mit chronischer Pankreatitis des Alkoholmißbrauchs zu verdächtigen.

Pathologisch-anatomisch ist die chronische Pankreatitis gekennzeichnet durch Untergang des Drüsenparenchyms (die Langerhans-Inseln bleiben relativ lange erhalten) und narbige Fibrose, oft mit Parenchymverkalkungen.

Die Pankreasgänge weisen Strikturen und Erweiterungen auf und sind oft von kalzifizierenden Eiweißniederschlägen ausgefüllt. Entzündliche Schwellung des Pankreaskopfes verursacht eine langstreckige Röhrenstenose des Choledochus mit Cholostase. Pseudozysten sind häufig. Akute Schübe ähneln der akuten Pankreatitis, verlaufen von Mal zu Mal milder. Es kann eine totale narbige Atrophie des Organs resultieren („ausgebrannte Pankreatitis“).

Symptome sind Schmerzen durch Entzündung und Druckerhöhung bei Gangobstruktion und noch erhaltener Sekretion, wobei die Enzyme im Blut und Urin ansteigen.

Die Schmerzen können heftig und anhaltend sein, so daß sie nur mit stark wirksamen Analgetika zu lindern sind.

Fast immer entwickelt sich eine Pankreasinsuffizienz mit Abmagerung, Durchfall und Fettstühlen.

Segmentaler Pfortaderhochdruck mit Splenomegalie ist das Ergebnis einer Milzvenenthrombose. Cholostase mit mildem Ikterus und hoher alkalischer Phosphatase und γ-Glutamyltranspeptidase kennzeichnet die Kopfpankreatitis. Ein Insulinmangeldiabetes stellt sich in mehr als der Hälfte der Fälle ein. Es kommen die gleichen Komplikationen vor wie bei akuter Pankreatitis, speziell in akuten Rezidiven.

Die Diagnose gründet sich auf Anamnese und Klinik, wird gestützt durch den Nachweis der Enzymentgleisung (die aber fehlen kann!) und der Cholostase sowie der Maldigestion (Fettstuhl) und eventuell durch den pathologischen Ausfall der Funktionsdiagnostik (s. 8.1.6.4). Morphologische (bildgebende) Verfahren sind sehr wichtig für die Diagnostik. Auf der Abdomenübersicht sind zuweilen schon Kalkherde in Parenchym oder im Verlauf des Ganges zu sehen. Indirekte Röntgenzeichen (Kompression des Magens von hinten und unten, großes duode-

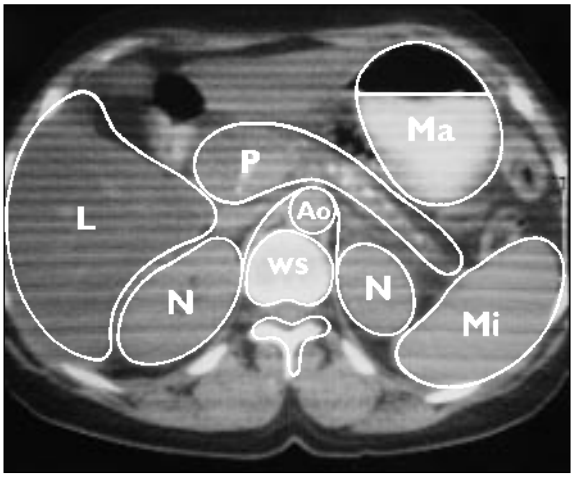


Abb. 8.30 Computertomographie des Pankreas bei kalzifizierender Pankreatitis.
P = Pankreas mit Kalksteinablagerungen,
Ma = Magen mit Kontrastmittel,
L = Leber,
MI = Milz,
WS = Wirbelsäule,
Ao = Aorta,
N = Niere

nales C durch Schwellung des Kopfes) haben an Bedeutung verloren durch Sonographie, ERP und Computertomographie (Abb. 8.30).

Sonographisch lassen sich Kalkkonkremente und Größen- sowie Formveränderungen der Drüse, Dilatation und Stenose der Gänge (Pankreasgang und Choledochus), Pseudozysten und peripankreatische Exsudate ebenso nachweisen wie Aszites. Mit der endoskopischen retrograden Pankreatographie werden Stenosen, Dilatation, Konkremente und Pseudozysten dargestellt. Ergänzende Befunde liefern Sonographie und Computertomographie (Abb. 8.31–8.35).

Grundlage der Therapie ist bei der alkoholischen chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Pankreatitis die strikte dauernde Alkoholabstinenz. Akute Schübe werden wie eine akute Pankreatitis behandelt (s. 8.7.3.). Schmerzlinderung erfordert oft große Dosen von Analgetika.

Morphinderivate sollten möglichst vermieden werden, da sie den Druck im Sphincter Oddi erhöhen und damit die Obstruktion verstärken; auch bedeutet die notwendige Langzeitbehandlung die Gefahr der Drogenabhängigkeit.

Der Diabetes wird nach den üblichen Regeln mit Diät und Insulin behandelt (orale Antidiabetika sind nicht angezeigt).

Exkretorische Pankreasinsuffizienz erfordert diätetische Anpassung, d. h. häufige kleine fettarme Mahlzeiten, und eventuell zusätzliche Gaben von Vitaminen und Ergänzungsstoffen. Pankreasenzymsubstitution wird der Mahlzeit zeitlich und in der Dosis angepaßt.

Sie vermag meist die Insuffizienz nicht völlig auszugleichen, soll aber auch schmerzlindernd wirken. Oft besteht eine Hyperazidität des Magensaftes, die zur Inaktivierung der Enzyme beiträgt. Dann ist mit dem Enzympräparat ein Antazidum oder besser eine vorangehende Gabe von Histamin-2-Antagonisten zweckmäßig.

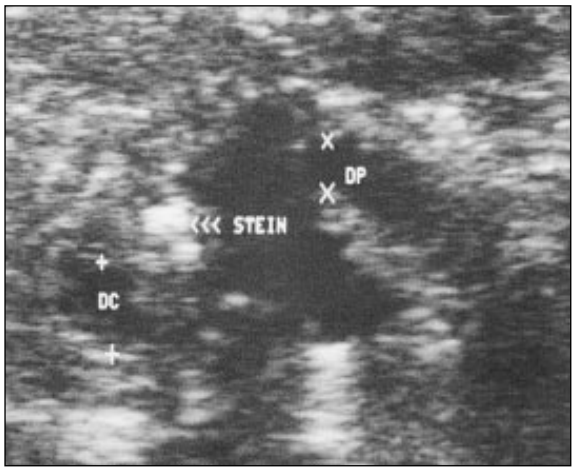


Abb. 8.31 Ultraschallbild; chronische kalzifizierende Pankreatitis.
DP = gestauter Ductus pancreaticus
DC = gestauter Ductus choledochus (sog. Röhrenstenose), Vergrößerung des Pankreaskopfes mit multiplen Verkalkungen. Nachweis eines Konkrements (Stein) im proximalen Pankreasgangabschnitt.

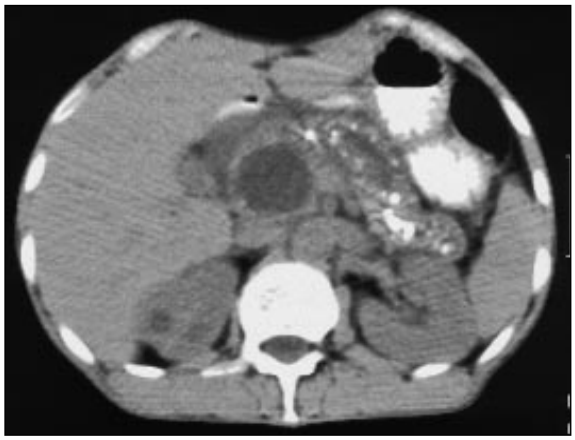


Abb. 8.32 Computertomographie des Pankreas; kalzifizierende Pankreatitis mit Pseudozyste des Pankreas



Abb. 8.33 Computertomographie des Pankreas; chronische, kalzifizierende Pankreatitis; Organbezeichnungen siehe Abb. 8.30.



Abb. 8.34 Endoskopische retrograde Pankreatikographie (ERP); Normalbefund; der Pankreasgang ist glatt und verengt sich allmählich zu seinem Ursprung hin.



Abb. 8.35 Endoskopische retrograde Pankreatikographie (ERP)

Operationen dienen der Beseitigung von unerträglichen Schmerzen, von Cholostase und Obstruktion sowie der Komplikationen. Angewandt werden partielle Resektionen und Drainageoperationen.

Die Prognose ist charakterisiert durch einen langen Leidensweg mit geringer Letalität.

8.7.5 Geschwülste des Pankreas

8.7.5.1 Gutartige Geschwülste

Diese sind selten und können epithelialer (Adenom, Zystadenom) oder auch bindegewebiger Natur sein. Ein Teil der endokrin aktiven Geschwülste (s. 8.7.5.3) ist gutartig.

8.7.5.2 Bösartige Geschwülste

Es handelt sich fast ausschließlich um Adenokarzinome, wobei das Zystadenokarzinom eine gewisse Sonderstellung einnimmt.

Das Pankreaskarzinom befällt vorzugsweise das männliche Geschlecht, die Häufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Epidemiologisch läßt sich ein Zusammenhang zwischen Pankreaskarzinom und Tabakkonsum nachweisen, jedoch nicht eindeutig zur chronischen Pankreatitis.

Pathologisch-anatomisch sind die im Pankreaskopf lokalisierten Gewächse dadurch gekennzeichnet, daß sie rasch auf die Umgebung übergreifen und den Choledochus komprimieren. Der Krebs in Pankreaskörper und -schwanz infiltriert das Retroperitoneum, greift auf die linke Niere und Nebenniere über und führt zur Milzvenenthrombose. Die Metastasierung erfolgt in die regionären Lymphknoten, hämatogen in die Leber und kontinuierlich in Peritoneum und Nachbarorgane.

Die Symptomatik des Pankreaskopfkarzinoms umfaßt den schmerzlos entstehenden Verschlußikterus älterer Menschen mit Pruritus (Cholostasesymptom!), begleitet oder im Gefolge von Gewichtsabnahme, Mattigkeit und Leistungsknick.

Die gleichen Symptome weist ein Krebs der Papille und des distalen Choledochus auf. Krebs im Corpus und in der Cauda pancreatis verursacht schlecht definierte Oberbauchschmerzen, Gewichtsabnahme, Leistungsknick und Symptome durch Metastasierung bzw. Übergriff auf Nachbarorgane.

Die Diagnose des Pankreaskopfkarzinoms ist angesichts der klassischen Symptome relativ einfach ; doch wird sie nur selten im Frühstadium gestellt, da charakteristische Symptome noch fehlen.

Neben den Zeichen des Verschlußikterus (Kratzeffekte, erhöhtes Bilirubin, stark erhöhte alkalische Phosphatase und GGT, nicht oder gering erhöhte Aminotransferasen) fällt oft der Gallenblasenhydrops auf (Courvoisier-Zeichen). Seltener ist die Geschwulst selbst tastbar.

Die Sonographie ist die zuerst anzuwendende apparative Untersuchungsmethode. Sie zeigt die Dilatation der Pankreas- und Gallengänge, den Hydrops der Gallenblase und die Geschwulst selbst.

Sie kann ergänzt werden durch direkte Röntgenverfahren, nämlich die ERCP und die PTC. Charakteristische Befunde liefert auch die Computertomographie. Die Angiographie hat nur noch Bedeutung zur Planung einer Operation. Die uncharakteristischen Symptome der Krebse im distalen Pankreas veranlassen oft erst Untersuchungen der Nachbarorgane. Auch diese Lokalisation läßt sich mittels Sonographie, endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) und CT zuverlässig diagnostizieren (Abb. 8.36 bis 8.38).

Die Therapie besteht in der Operation. Leider sind die meisten Geschwülste zum Zeitpunkt der Erkennung nicht mehr radikal operabel. Methoden sind die Duodenopankreatektomie nach Whipple beim Kopfkarzinom, die Resektion bei distalem Karzinomsitz. Palliativ werden biliodigestive Anastomosen angelegt, um die Cholostase zu beseitigen. Diese werden zunehmend verdrängt durch externe und interne *Gallenwegsdrainagen* (Einbringen von Prothesen vermittels perkutaner Punktion der Gallenwege oder endoskopisch via Papille). Die palliativen Effekte der Drainagen sind ebenso gut wie die der Operation, das Risiko und die Komplikationsrate sind geringer. Strahlentherapie kann Schmerzen lindern, aber nicht das Leben verlängern. Chemotherapie mit Zytostatika spielt eine geringe Rolle, da die Tumoren wenig sensibel sind.

Einige Pankreaskarzinome sind hormonabhängig; Remissionen wurden durch den Estrogenantagonisten Tamoxifen erzielt.

Prognose. Fast alle Kranken sterben innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose. Radikale Operation kann in Einzelfällen Dauerheilung bewirken.

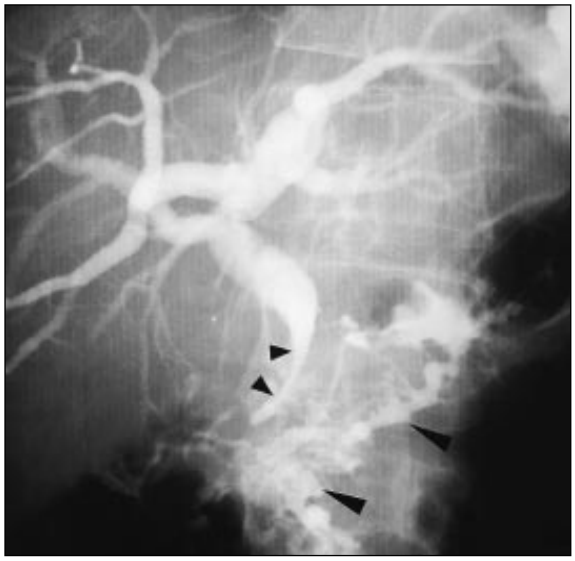


Abb. 8.36 Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP); Röhrenstenose des Ductus choledochus (kleine Pfeile) im intrapankreatischen Anteil bei schwerer chronischer Pankreatitis mit deutlicher Kaliberschwankung und Wandkonturunregelmäßigkeiten des Pankreasganges (große Pfeile).

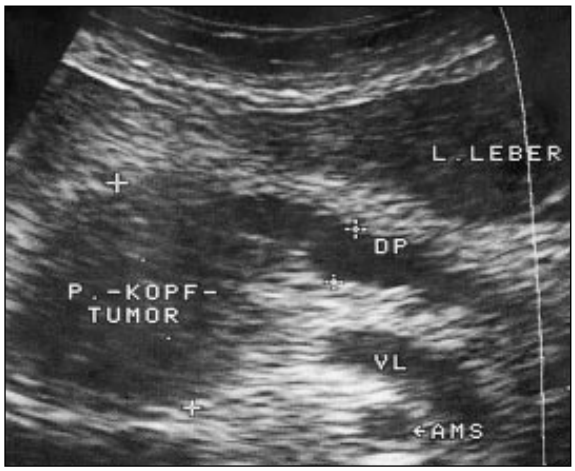


Abb. 8.37 Ultraschallbild; Pankreaskopfkarzinom,
PT = Pankreaskopftumor
DP = dilatierter Ductus pancreaticus,

8.7.5.3 Endokrin aktive Geschwülste des Pankreas

Das *Insulinom*, ein β-Zelltumor der Langerhans-Inseln, produziert Insulin. Leitsymptom ist die Hypoglykämie mit Heißhunger, exzessiv gesteigerter Nahrungsaufnahme und Adipositas. Im Gegensatz zu anderen Ursachen einer Hypoglykämie ist das Proinsulin im Serum stark erhöht.

Das *Gastrinom*, ein Gastrin bildender Tumor, ist



Abb. 8.38 a Computertomographie; Pankreaskopfkarzinom – vor Kontrastmittelinjektion



Abb. 8.38 b Computertomographie; Pankreaskopfkarzinom – nach Kontrastmittelinjektion

zu 80–85 % im Pankreas gelegen, in der Hälfte der Fälle bösartig. Klinik s. Zollinger-Ellison-Syndrom (8.4.6.3).

Das *VIPom* produziert VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) wie extrapankreatische Ganglioneurome bzw. -blastome. Symptome sind wäßrige Diarrhoe, Hypokaliämie, Hypazidität des Magensaftes. Das Syndrom wird auch pankreatische Cholera oder Verner-Morrison-Syndrom genannt.

Das *Glucagonom* ist gekennzeichnet durch verminderte Glucosetoleranz, atrophische Stomatitis und Glossitis sowie typische Hauterscheinungen; makulopapulöses Erythem, das in eine bullöse Dermatose am Stamm und unteren Extremitäten übergeht und unter Hyperpigmenttierung abheilt.

Das *Somatostatinom* ist charakterisiert durch verminderte Glucosetoleranz, Hypazidität des Magensaftes, Diarrhoe und Steatorrhoe sowie hohe Inzidenz an Gallensteinen.

Endokrin aktive Geschwülste des Pankreas sind zuweilen kombiniert mit Adenomen der Hypophyse und der Nebenschilddrüse (Wermer-Syndrom oder Typ I der Multiplen Endokrinen Adenome oder MEA).

Weiterführende Literatur

Eichlisberger, R., Frauchinger, B., Jager, K.: Neue Trends in der Behandlung der tiefen Venenthrombose. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 83 (7) (1994) 183–188

Gastroenterology Clinics of North America. (Vierteljahresschrift) W. B. Saunders, Philadelphia

Interdisziplinäre Gastroenterologie. Schriftenreihe, Blum, A. L., Siewert, J. R. (Hrsg.) Springer, Heidelberg
Darin sind u. a. erschienen:
– Aktuelle gastroenterologische Diagnostik, 1985
– Notfalltherapie, 1982
– Der chronisch Kranke in der Gastroenterologie, 1984
– Ulkusalmanach I, 1987
– Ulkusalmanach II, 1987
– Gastroenterologische Pathophysiologie, 1987
– Funktionelle Störungen des Verdauungstraktes, 1987
– Chronische Obstipation und Stuhlinkontinenz, 1989
– Entzündliche Erkrankungen des Dickdarms, 1983
– Postoperative Syndrome, 1980
– Ulcus-Therapie 2. Aufl., 1982

Bilger, R.: Klinisch abdominale Ultraschalldiagnostik. Fischer, Stuttgart – New York 1989

Carr-Locke, D., Guelrud, M., Fox, V.: Endoscopic Retrograde Cholangio – Pancreatography in Pediatric Practice. Mosby, St. Louis 1996

Fölsch, U. R., und Junge, U.: Medikamentöse Therapie in der Gastroenterologie. 2. Aufl., Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1990

Gitnick, G.: Current Gastroenterology. Mosby, St. Louis 1996

Hahn, E. G., Riemann, J. F., (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie. 3. Aufl., Thieme, Stuttgart – New York 1995

Hansen, W.: Internistische Gastroenterologie. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1987

Holstege, A.: Gastroenterologische Endoskopie. Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1995

Johnson, L. R. (Hrsg.): Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, New York 1981

Kaess, H., Kuntzen, Liersch, O. M.: Gastroenterologische Funktionsdiagnostik. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1985

Kappert, A.: Lehrbuch und Atlas der Angiologie. 12. Aufl., Huber, Bern – Stuttgart – Toronto 1989.

Müller-Lissner, S., Starlinger, M., Koelz, H. R.: Refluxfibel. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1989

Nilius, R., Rink, C.: Gastroenterologie und Hepatologie. Ullstein Mosby, Wiesbaden 1995

Rhodes, J. M., Tsai, H. H.: Clinical Problems in Gastroenterology. Mosby, St. Louis 1995

Thompson, J. C.: Chirurgie des Magens, Duodenums und Dünndarms. Ullstein Mosby, Wiesbaden 1994

Tittobello, A.: Endoscopy in Pancreatic Diseases. Mosby, St. Louis 1996

Tschaikowski, K. L., Jorde, W.: Allergische Krankheiten des Magen-Darm-Traktes. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1989

9 Krankheiten der Leber und der Gallenwege

W. SCHIMMELPFENNIG, R. BAUMGARTEN (Abschnitt 9.2.1)

9.1 Untersuchungsmethoden der Leber 476

9.1.1 Anamnese 476
9.1.2 Klinischer Befund 476
9.1.2.1 Leber-Haut-Zeichen 476
9.1.2.2 Palpation 477
9.1.2.3 Perkussion, Auskulation 478
9.1.3 Funktionsdiagnostik 478
9.1.3.1 Konventionelle Leberfunktionsproben 479
9.1.3.2 Spezielle Leberfunktionstests 483
9.1.3.3 Diagnostikziel und Testauswahl 484
9.1.4 Morphologische Diagnostik 485
9.1.4.1 Sonographie 485
9.1.4.2 Konventionelle Radiologie 486
9.1.4.3 Angiographie 486
9.1.4.4 Computertomographie 486
9.1.4.5 Leberblindbiopsie, Laparoskopie 486
9.1.5 Nuklearmedizinische Diagnostik 487
9.1.5.1 Statische Szintigraphie 487
9.1.5.2 Funktionsszintigraphie 487
9.1.6 Synopsis der Untersuchungsmethoden 487

9.2 Krankheiten der Leber 488

9.2.1 Akute Virushepatitiden (R. Baumgarten) 488
9.2.2 Chronische Hepatitiden 495
9.2.2.1 Chronische virale Hepatitiden 496
9.2.2.2 Chronische autoimmune Hepatitiden 496
9.2.2.3 Chronisch-destruktive nichteitrige Cholangitis, primär biläre Zirrhose 498
9.2.2.4 Granulomatöse Hepatitiden 499
9.2.3 Leberzirrhose 499
9.2.4 Toxische Leberschäden 504
9.2.4.1 Alkoholbedingte Leberschäden 504
9.2.4.2 Arzneimittelbedingte Leberschäden 508
9.2.4.3 Chemisch-toxische Leberschäden 509
9.2.5 Fettleber 512
9.2.6 Umschriebene Lebererkrankungen 513
9.2.6.1 Leberzysten und Zystenleber 513
9.2.6.2 Leberabszess 513
9.2.6.3 Lebertumoren 514
9.2.7 Seltene Lebererkrankungen 515
9.2.7.1 Hämochromatose 515
9.2.7.2 M. Wilson (hepato-lentikuläre Degeneration) 516
9.2.7.3 Hepatische Porphyrien 516
9.2.8 Klinisch relevante Syndrome 518
9.2.8.1 Ikterus 518
9.2.8.2 Portale Hypertonie 528
9.2.8.3 Hepatische Enzephalopathie (Praecoma und Coma hepaticum) 537

9.3 Untersuchungsmethoden der Gallenblase und Gallenwege 540

9.3.1 Anamnese 540
9.3.2 Klinischer Befund 541
9.3.3 Laboruntersuchungen 541
9.3.4 Sonographie 541
9.3.5 Konventionelle Radiologie 542
9.3.5.1 Nativaufnahme 542
9.3.5.2 Kontrastmitteldarstellung 542
9.3.6 Invasive Radiologie 543

9.4 Krankheiten des Gallensystems 544

9.4.1 Cholelithiasis 544
9.4.2 Cholezystitis 547
9.4.3 Cholangitis 548
9.4.3.1 Primär sklerosierende Cholangitis 549
9.4.4 Tumoren des Gallenwegssystems 549
9.4.5 Dyskinesien des Gallenwegssystems 550
9.4.6 Sogenanntes Postcholezystektomie-Syndrom 550

9.5 Lebertransplantation 551

Weiterführende Literatur 553

9.1 Untersuchungsmethoden der Leber

9.1.1 Anamnese

Folgende abdominelle Beschwerden sind als Hinweissymptome auf Oberbauchererkrankungen zu werten: Druck- und Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Stuhlunregelmäßigkeiten.

Sie sind aber ebensowenig pathognomonisch wie *Allgemeinbeschwerden*: Schwächegefühl, rasche Ermüdbarkeit, Juckreiz, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Verlust von Libido und Potenz, Menstruationsstörungen.

Auf der Suche nach *ätiologischen Faktoren* sollten stets einige wichtige Fragen gestellt werden: Gelbsucht, Hepatitis, Gallenblasenerkrankungen, Alkoholverbrauch, Arzneimitteleinnahme, Kontakt zu chemischen Arbeits- und Umweltstoffen, Tropenaufenthalte?

9.1.2 Klinischer Befund

9.1.2.1 Leber-Haut-Zeichen

Etwa zwei Dutzend Leber-Haut-Zeichen sind inspektorisch leicht erfaßbare, aber dennoch häufig übersehene oder verkannte Hinweissymptome auf eine Leberkrankheit (Abb. 9.1–9.4):

- *Veränderungen durch Gallenbestandteile:* Ikterus mit seinen Nuancen (Subikterus der Skleren und des Gaumens, Flavin-, Rubin-, Verdin-, Melasikterus). Cave! Pseudo-Ikterus durch Ablagerung von chemischen Substanzen (z. B. Pikrinsäure, Atebrin); Kratzeffekte infolge Pruritus (Gallensäuren!); Xanthelasmen und Xanthome (Cholesterol!).
- *Gefäßveränderungen:* Arteriell: Spider-Naevi (Naevi aranei, Eppinger-Sternchen); Palmarerythem (red palms) und Plantarerythem.
  Venös: Teleangiektasien (Kopf, bes. Jochbeinregion), umschrieben oder diffus retikulär („Geldscheinhaut"); verstärkte Bauchwandvenenzeichnung bis hin zum Caput medusae (portosystemische Kollateralzirkulation bei portaler Hypertonie!).
- *Veränderungen durch Sexualhormonstörungen:* Verlust der Achsel- und Schambehaarung; beim Mann Glabella abdominalis („Bauchglatze"), Gynäkomastie, Hodenatrophie.

Weitere bei der Inspektion auffällige Symptome: Aszites, Ödeme, hämorrhagische Diathese (Syn-

Tabelle 9.1 Leber-Haut-Zeichen bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen (Hautsymptome mit einer Häufigkeit > 5 Prozent wurden berücksichtigt)

(n = 65)	Chronisch-persistierende Hepatitis	
	Palmarerythem	10,8
	Teleangiektasien	6,2
	Spiders	3,1
(n = 89)	chronisch-aktive Hepatitis	
	Palmarerythem	33,7
	Teleangiektasien	12,4
	Spiders	7,9
	Dupuytren-Kontraktur	7,9
	Xanthelasmen	5,6
(n = 142)	Leberzirrhose	
	Spiders	43,7
	Palmarerythem	40,2
	Teleangiektasien	16,3
	Lacklippen	14,1
	Lackzunge	14,1
	Ikterus	12,0
	Gynäkomastie	10,6
	Verlust sekundärer Behaarung	9,2
	Aszites	7,1
	Ödeme	7,0
	Uhrglasnägel	7,0
	Dupuytren-Kontraktur	5,6
	hämorrhagische Diathese	5,6

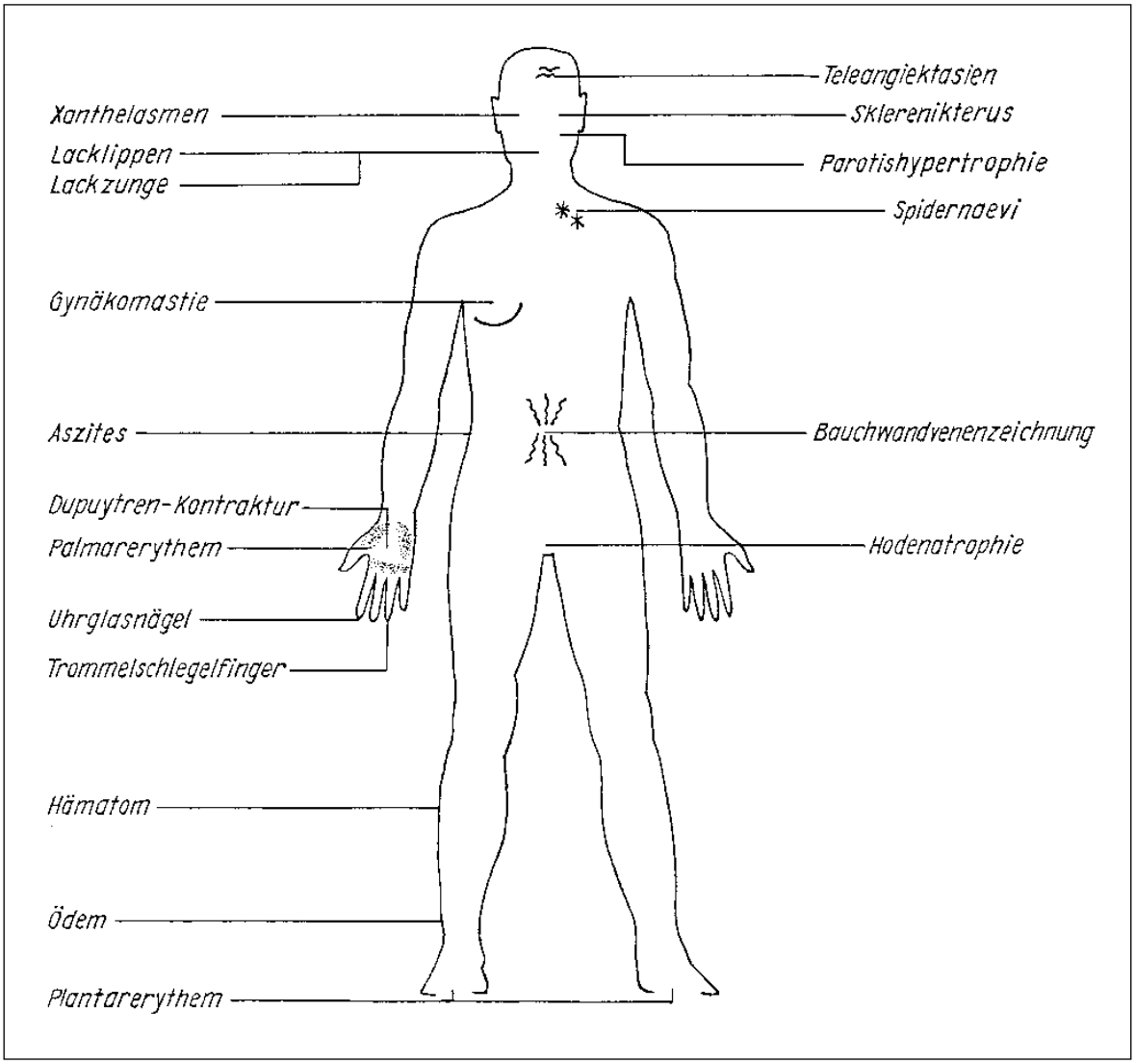


Abb. 9.1 Synopsis der Leber-Haut-Zeichen

thesestörungen, portale Hypertonie) Lacklippen, Lackzunge (Vitaminmangel?); Dupuytren-Kontraktur, Parotishypertrophie (bes. bei alkoholbedingten Zirrhosen).

Leber-Haut-Zeichen finden sich in besonderer Ausprägung und Häufigkeit bei Patienten mit gravierenden chronischen Leberkrankheiten

(chronisch aktive Hepatitis, Leberzirrhose; siehe Tab. 9.1). Spider-Naevi im Bereich von Kopf, Hals, Thorax und oberer Extremität (zentrales arterielles Gefäß, das sich besenreiserartig verzweigt, das pulsiert und unter Glasspateldruck verschwindet) können auch bei Schwangeren (in 40 %), dann jedoch meist vereinzelt, vorkommen. Das Palmarerythem tritt gelegentlich auch in der Schwangerschaft auf, allerdings ebenso bei chronischer Polyarthritis, Hyperthyreose, Endocarditis lenta und chronischen Lungenkrankheiten.

9.1.2.2 Palpation

Eine gerade palpable Leber muß nicht vergrößert und krankhaft verändert sein (Zwerchfelltiefstand!). Eine tastbare Milz hingegen ist als pathologisch vergrößert anzusehen.

Ein unauffälliger Tastbefund spricht nicht gegen das Vorliegen einer Leberkrankheit. Je größer, derber und unregelmäßiger der palpatorische Befund ausfällt, desto schwerwiegender ist die Erkrankung der Leber.

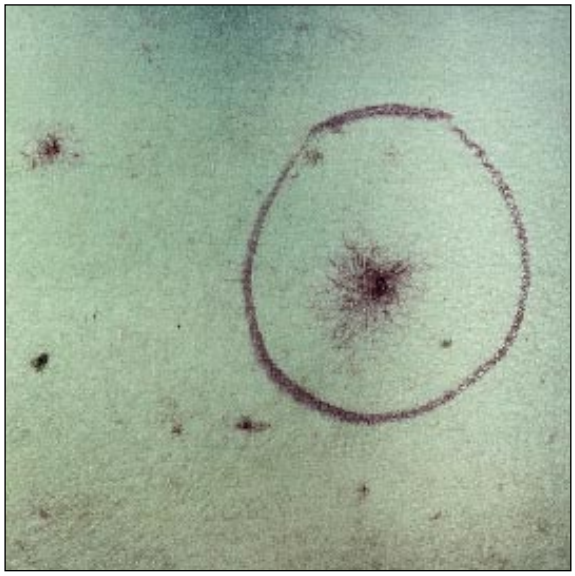


Abb. 9.2 Spider-Naevi



Abb. 9.3 Palmarerythem



Abb. 9.4 Plantarerythem

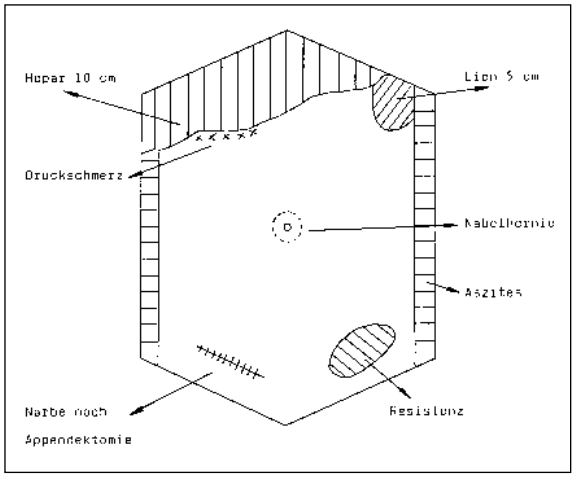


Abb. 9.5 Möglichkeiten der Befunddokumentation

Im einzelnen sind bei der Leberpalpation (bimanuell, sanft) Größe (in cm unterhalb des Rippenbogens), Konsistenz (weich, derb bis hart), Oberfläche (glatt, höckrig), Randbeschaffenheit (scharf, abgerundet), Empfindlichkeit (indolent, dolent) und Atemverschiebbarkeit zu beurteilen. Der erhobene Befund sollte skizziert werden (Abb. 9.5). Die Untersuchung darf nie als isolierte Leberpalpation angelegt sein, sondern es muß stets eine komplette Untersuchung des Abdomens vorgenommen werden.

9.1.2.3 Perkussion, Auskultation

Durch die Leberperkussion kann ein Eindruck über Größe und Lage des Organs gewonnen werden. Bei Aszitesverdacht wird versucht, ein Fluktuationsphänomen zu erfassen. Außerdem gibt die Umlagerungsperkussion (Flüssigkeitsverschiebung!) Hinweise auf einen Aszites. Die sog. Kratzauskultation kann bei adipösen Bauchdecken zur Lebergrößenbestimmung herangezogen werden. Es können auskultatorisch auch perihepatitische Reibegeräusche und Strömungsgeräusche wahrgenommen werden.

9.1.3 Funktionsdiagnostik

Labordiagnostik der Leber im Sinne biochemischer und immunologischer Verfahren muß sich in das diagnostische Gesamtkonzept sinnvoll einordnen, weil sie allein keine rationelle Leberdiagnose als Grundlage für Therapie, Prognose und Begutachtung zuläßt: Anamnese → klinische Untersuchung → Labormethoden → Sonographie → Biopsie/Laparoskopie, ggf. spezielle röntgenologische und nuklearmedizinische Verfahren. Leberfunktionsdiagnostik (als Ergänzung zu morphologisch orientierten Diagnosemethoden) umfaßt zahlreiche praxisrelevante konventionelle sog. Leberfunktionsproben und nur wenige „echte“ Leberfunktionstests für spezielle Fragestellungen.

9.1.3.1 Konventionelle Leberfunktionsproben

Unter diesem Begriff werden zahlreiche Tests subsummiert, die als Indikatoren für gestörte Funktionen von Strukturelementen gelten. In jedem Falle handelt es sich um die Bestimmung endogener (körpereigner) Parameter. Die Zahl der Tests (etwa 150–200) zwingt zur Konzentration auf ausgewählte Verfahren unter Berücksichtigung von Praktikabilität und Kosten, Verfügbarkeit, Belastung für den Patienten sowie Kriterien der diagnostischen Zuverlässigkeit (Sensitivität, Spezifität, Effizienz).

Grundlagen
Etwa 80 % des Gesamtvolumens und etwa 70 % der Zellen der Leber bestehen aus Hepatozyten. Gallepol des Hepatozyten und biliäres System einerseits sowie Gefäßpol, Disse-Raum und Nicht-Hepatozyten (Kupffer-Zellen, Ito-Zellen, Endothelzellen) zum anderen bilden strukturelle und funktionelle Einheiten. Eine Zuordnung ausgewählter, wesentlicher Funktionsbereiche zu Strukturbestandteilen veranschaulicht Abbildung 9.6.

Destruktion der Leberarchitektur und Dysfunktion können durch eine Reihe von pathogenetischen Prinzipien verursacht werden: Infektion, Intoxikation, Cholestase, Immunprozeß, Hypoxie, Trauma, Substratmangel, Neoplasie.

Leberfunktionstests
Eine Übersicht über gebräuchliche Leberfunktionstests und deren Bedeutung hinsichtlich Pathogenese und Lokalisation vermittelt Tabelle 9.2. Diese Tests zeigen im pathologischen Falle eine Erhöhung der jeweiligen Konzentration im biologischen Material bzw. einen positiven Nachweis des Indikators. Eine Ausnahme bilden diejenigen Parameter, die eine Reduktion der Syntheseleistung anzeigen (Pseudo-Cholinesterase, Albumin, Gerinnungsfaktoren).

Zellintegrität
Eine Beeinträchtigung der Zellintegrität (Permeabilitätssteigerung bis Nekrose) wird durch den Austritt von intrazellulär lokalisierten Substraten signalisiert: ALAT (Alanin-Aminotransferase, zytoplasmatisch), ASAT (Aspartat-Ami-

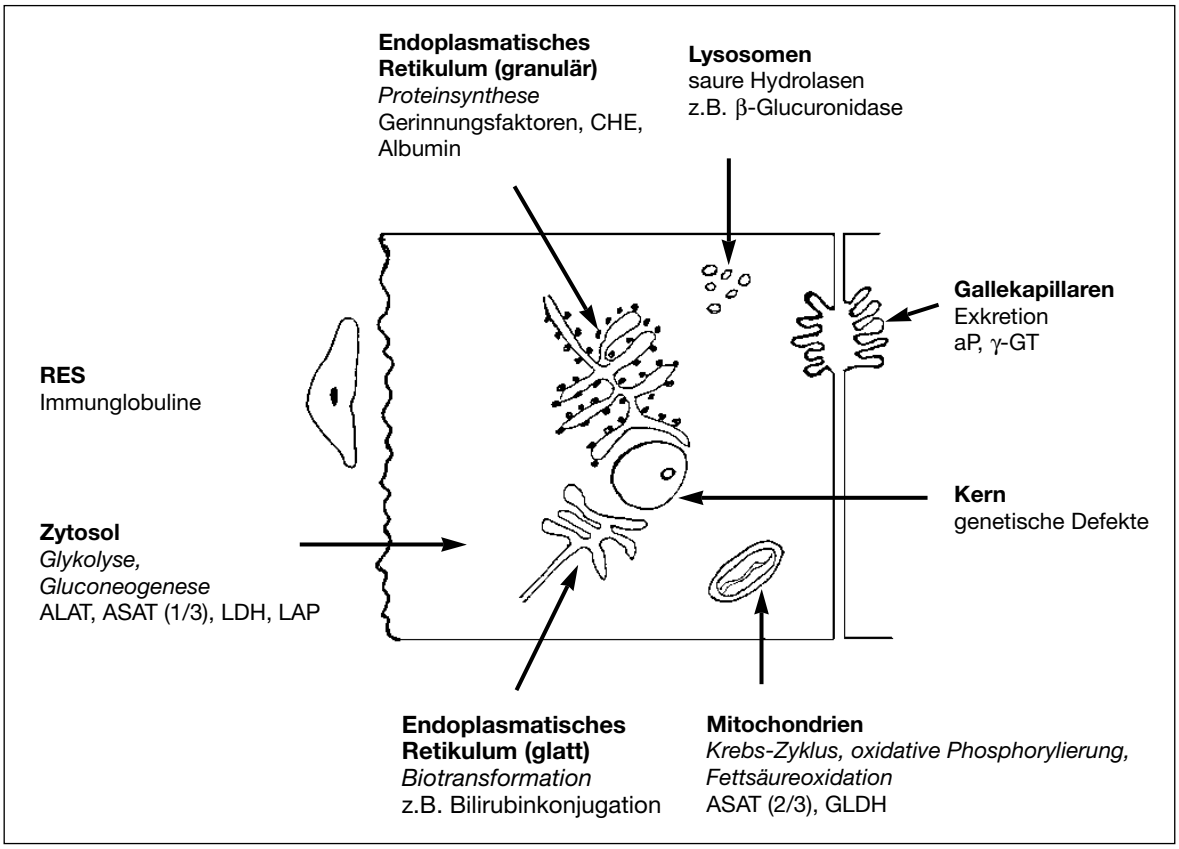


Abb. 9.6 Zuordnung von Funktionsbereichen zu Strukturbestandteilen

Tabelle 9.2 Konventionelle Leberfunktionstests

Pathomechanismus	Test (Indikator)
Membranpermeabilität↑ Nekrose	ALAT, ASAT, GLDH, (Serumeisen)
Cholestase	Bilirubin, alkalische Phosphatase, GGT, AAP; Urobilinogen; Cholesterol, (Gallensäuren)
Syntheseleistung↓	Albumin (Elektrophorese); ChE; Quick-Wert
Enzyminduktion	GGT
Virusreplikation	HB_sAg, HB_eAg
Immunreaktion	Gammaglobulin (Elektrophorese), Immunglobuline (IgG, IgA, IgM), Thymol; AMA, ANF, SMA; Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HBc
Bindegewebsproliferation	Prokollagen-III-Peptid

notransferase, 60 % zytoplasmatisch, 40 % mitochondrial), GLDH (mitochondrial), Serumeisen.

Eine Aktivitätserhöhung der sog. Indikatorenzyme kann differenziert interpretiert werden: bereits Permeabilitätssteigerungen führen zur Erhöhung der ALAT (meist über ASAT), während durch gravierende und chronische Schädigungen eher Anstiege von ASAT und GLDH zu erwarten sind.

Die Berechnung von Quotienten kann als differentialdiagnostisches Hilfsmittel benutzt werden: DeRitis-Quotient (ASAT/ALAT): unter 1 bei akuter Hepatitis, über 1 bei Zirrhose.

Schmidt-Quotient (ALAT + ASAT / GLDH): über 50 bei akuter Hepatitis (auch bei Cholestase), 5–15 bei Verschlußikterus (maligne und benigne).

Die ALAT besitzt die höchste Sensitivität unter diesen Enzymen, die GLDH die größte Spezifität. ASAT-Erhöhungen finden sich auch bei Herz- und Skelettmuskelerkrankungen.

Der Serumeisen-Wert wird hier eingeordnet, weil Eisen unter den Bedingungen der gestörten Zellintegrität weniger gespeichert und vermehrt freigesetzt wird. Außerdem hat er in Verbindung mit der Bestimmung weiterer Kriterien des Eisenstoffwechsels (Urinexkretion, Desferrioxamin-Test, Serumferritin-Bestimmung) Bedeutung für die differentialdiagnostische Abgrenzung einer Hämochromatose.

Exkretionsfunktion

Hinweise auf eine gestörte Exkretion gallepflichtiger Substanzen (Cholestase) liefern Stoffwechselprodukte (Serum-Bilirubin, Urobilinogen im Harn, Cholesterol und Gallensäuren im Serum) sowie Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum (Alkalische Phosphatase-AP, Gammaglutamyltranspeptidase-γ-GT, Leucin-Arylamidase-LAP). Das *Cholestase-Syndrom* (siehe 2.6.1) beinhaltet den pathologischen Ausfall dieser biochemischen Indikatoren (durchaus auch singuläre Befunde!) und/oder das Auftreten bestimmter klinischer Symptome (Ikterus, Pruritus, Kratzeffekte, Xanthelasmen, Xanthome). Alle diese Parameter erlauben allerdings keine Differenzierung in eine extrahepatisch (Steine, Tumoren, Strikturen) oder intrahepatisch bedingte Cholestase (Infektion, Intoxikation, Neoplasie). Andererseits sind diese Exkretionsproben auch nicht uneingeschränkt als Leberfunktionstests anzusehen; sie können ebenfalls bei Erkrankungen anderer Organe pathologisch ausfallen. Als Screeningparameter besitzen diese Tests nicht die erforderliche Sensitivität.

Cholesterolerhöhungen weisen in erster Linie auf eine Hyperlipoproteinämie hin; nur bei langdauernder biliärer Abflußbehinderung sind sie als Cholestase-Zeichen zu deuten. Serum-Gallensäuren gelten einerseits als sensitiver Leberfunktionstest (nicht nur bei Cholestase!); ihre Validierung im Vergleich zu den anderen Methoden ist allerdings noch nicht abgeschlossen.

Die alkalische Phosphatase gilt als klassisches Exkretionsenzym. Auf Grund ihrer Synthese in den Osteoblasten sind jedoch Knochenerkrankungen differentialdiagnostisch zu bedenken. Die Gammaglutamyltranspeptidase wird als sensitivstes Kriterium für eine hepatobiliäre Erkrankung angesehen. Sie findet sich nicht nur bei Cholestase und Zellintegritätsstörungen erhöht. Aktivitätssteigerungen können auch als Ausdruck einer Enzyminduktion durch Fremdstoffe (Alkohol, Arzneimittel, chemische Arbeits- und Umweltstoffe) gewertet werden. Vorrangig ist immer ein überhöhter Alkoholkonsum in Betracht zu ziehen!

Abstinenz führt zum deutlichen Abfall der γ-GT-Aktivität im Serum.

Syntheseleistung

Beeinträchtigungen der Syntheseleistung können durch Bestimmungen der Pseudocholinesterase, des Serum-Albumins und der Gerinnungsfaktoren ermittelt werden. Pathologische Befunde sind vorwiegend bei schweren Leberkrankheiten (akutes Leberversagen infolge Intoxikationen und Infektionen, Leberzirrhose) nachweisbar.

Lange Halbwertzeiten (2–3 Wochen) von Albumin und Cholinesterase schränken deren diagnostische Bedeutung ein. Zur Beurteilung des Gerinnungspotentials eignen sich die Thromboplastinzeit nach Quick (Faktoren I, II, V, VII, X) und die partielle Thromboplastinzeit [PTT] (Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII). Der Koller-Test (Quick-Wert vor und nach parenteraler Applikation von Vitamin K) ist heute zur Differentialdiagnose des Ikterus entbehrlich.

Bei schweren Leberkrankheiten sind im Hinblick auf eine disseminierte intravasale Gerinnung die Thrombozytenzählung sowie eine komplette Gerinnungsanalyse erforderlich.

Das Sekretionsenzym Cholinesterase kann bei Fettlebern hochnormale bis leicht erhöhte Werte aufweisen (gesteigerte Synthese oder Sekretion).

Immunreaktion

In der Ätiologie (Virusinfektion) und Pathogenese (Verlauf, Chronifizierung) von Lebererkrankungen spielen immunologische Prozesse eine Rolle, die diagnostisch erfaßt werden können:

- Hepatitisantigene und -antikörper
- Immunglobuline
- humorale Antikörper
- zellgebundene Immunreaktionen.

Hepatitisantigene und -antikörper

Der Nachweis von sog. Virusmarkern ist für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung der akuten Virushepatitiden A bis E sowie für die Differentialdiagnose aller Leberkrankheiten bedeutungsvoll.

Radio- und enzymimmunologische Methoden weisen die höchste Sensitivität und Spezifität auf. Voraussetzung für die korrekte Interpretation der Befunde ist die Kenntnis des immunologischen Profils der Virushepatitiden (siehe 2.1).

Als Suchtests werden empfohlen:
Bei Hepatitis A in der Inkubationszeit → Hepatitis A-Antigen (= Virus) im Stuhl (HAAg oder HAV), in der klinischen Phase → Anti-HAV-IgM im Serum.

Bei Hepatitis B in der Inkubationszeit und klinischen Phase → HB_SAg im Serum. Falls positiv → HB_eAg im Serum (Marker für Infektiosität und Übergang in chronische Verlaufsform). Falls negativ → Anti-HB_C im Serum (Anti-HB_C-IgM als zuverlässigster Marker!).

Bei Kombination mit dem Delta-Virus läßt sich in der akuten Phase Anti-Delta-IgM, bei persistierender Immunaktivität Anti-Delta nachweisen.

Zur Diagnostik der Posttransfusionshepatitis non A/non B steht Anti-HCV-IgG zur Verfügung.

Immunglobuline

Als Hinweis auf eine gesteigerte intra- und extrahepatische Produktion von Immunglobulinen gilt die breitbasige Erhöhung der Gammaglobulinfraktion im Rahmen der Serumelektrophorese. Weiterführend ist die quantitative Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgM, IgA) mittels radialer Immundiffusion.

Die diagnostische und differentialdiagnostische Bedeutung der Immunglobulin-Bestimmung gilt allgemein als begrenzt: IgG ↑ bei autoimmuner chronisch-aktiver Hepatitis und Zirrhose, IgM ↑ bei primär-biliärer Zirrhose, IgA ↑ bei alkoholbedingten Leberschäden.

Von ursprünglich über 100 sog. Serumlabilitätsproben wird nur noch gelegentlich die Thymol-Trübungsreaktion nach MacLagan eingesetzt. Diese Tests untersuchen die kolloidale Stabilität des Serums nach Zusatz von Eiweißfällungsmitteln (z. B. Thymol) und reflektieren letztlich die Albumin-Globulin-Relation. Der Thymol-Trübungstest zeigt eine Vermehrung von IgM und IgG an; IgA-Erhöhung verhindert die Trübung. Pathologische Befunde können auch bei normalem Elektropherogramm beobachtet werden, z. B. im Verlauf der akuten Virushepatitis. Bei auffälligen Thymol-Werten sind immer Hyperlipoproteinämien zu bedenken.

Das α_1-Fetoprotein (AFP) findet sich normalerweise nur im fetalen Serum in hoher Konzentration. Beim gesunden Erwachsenen werden mit Enzymimmun- bzw. Radioimmuntechnik Werte unter 20 ng/ml gemessen. Das Wiederauftreten hoher Konzentrationen deutet auf ein primäres Leberzellkarzinom oder auf ein malignes Teratom hin.

Grundlagen
Auf der Basis der hepatischen Extraktion und der Proteinbindung kann eine Einteilung der Xenobiotika vorgenommen werden (Tab. 9.3):

- Kapazitäts- bzw. enzymlimitierte Substanzen mit niedriger Extraktion, d. h. Leber-Clearance überwiegend abhängig von der intrinsic clearance, unabhängig vom Leberblutfluß (z. B. Aminopyrin, Coffein).
- Flußlimitierte Substanzen mit hoher Extraktion, d. h. Leber-Clearance überwiegend abhängig vom Leberblutfluß. Oral applizierte Stoffe können unter Umständen vollständig extrahiert werden („first-pass effect") (z. B. Indocyaningrün, Galactose, Propranolol).

Als Biotransformation wird die metabolische Umwandlung von Xenobiotika und körpereignen Substanzen überwiegend in der Leber verstanden. Hauptziel der Biotransformation ist die Inaktivierung von Fremdstoffen (selten sind Aktivierungen möglich). Lipophile Stoffe werden zu hydrophilen Verbindungen, die mit der Galle und dem Urin ausgeschieden werden. Vorrangig sind mikrosomale Enzymaktivitäten (Cytochrom P-450, Monooxygenasen) für die Biotransformation verantwortlich.

Der *Prozeß der Biotransformation* verläuft in 2 Phasen:

- Phase I (nicht-synthetisierende Reaktionen)
  Oxidation (R-H + 0:0 + $NADPH_2 \rightarrow$ R-OH + NADP + H_2O),
  Reduktion, Hydrolyse
- Phase II (synthetisierende Reaktionen)
  Konjugation (Glucuronsäure, Glycin, Schwefelsäure, Glutathion, Methylierung, Acetylierung)
  Die Biotransformation kann beeinflußt werden durch: Genetische Disposition (Enzymvarianten), Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Leberschäden, Fremdstoffzufuhr (Alkohol, Tabakrauch, Arzneimittel, chemische Arbeits- und Umweltstoffe).

Xenobiotika können eine Induktion oder Inhibition bewirken. Beispiele für Induktion: DDT, HCH, polychlorierte Biphenyle, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Ethanol (langfristig); Barbiturate, Glutethimid. – Beispiele für Inhibition: Organophosphate, CS_2, CO, Ethanol (kurzfristig); Disulfiram, Monoaminooxydase-Hemmer.

Belastungstests
Die am häufigsten untersuchten und benutzten Tests sind Belastungen mit Bromsulphthalein, Indocyaningrün, Galactose und ^{14}C-Aminopyrin.

Bromsulphthalein (BSP), Indocyaningrün (ICG)
Aus der Gegenüberstellung beider Methoden unter Berücksichtigung wesentlicher Aspekte (Tab. 9.4) geht hervor, daß ICG besser als BSP geeignet erscheint, quantitative Aussagen über umschriebene Leberfunktionen (Leberblutfluß, Aufnahme- und Transportprozesse) zu liefern. Mit Hilfe von Bromsulphthalein kann nur eine grobe Schätzung der exkretorischen Leberleistung erfolgen.

Galactose
Die orale Galactose-Belastung ist im Hinblick auf extrahepatische Einflußgrößen (Darmresorption, Nierenfunktion) obsolet. Die Ermittlung der Galactose-Eliminationskapazität (mg/kg/min) nach intravenöser Infusion im Substratüberschuß (0,5 g/kg KM einer 25 %igen Lösung) gilt als bisher einziger Test für die Erfassung der funktionstüchtigen Leberzellmasse. Weitere Vorteile: Keine Interferenzen mit Bilirubin, Hämolyse, Hyperlipoproteinämie; zuverlässige Ergebnisse auch bei Exkretionsstörungen; keine Nebenwirkungen; Kapillarblutbestimmungen problemlos möglich. Nachteil: Rasche parenterale Applikation.

Seit etwa 15 Jahren werden sog. Atemtests mit ^{14}C-markierten Substanzen (Aminopyrin, Phenacetin, Koffein) zur Prüfung der mikrosomalen Enzymaktivität erprobt. Aminophenazon (Dimethylaminoantipyrin) wird unter dem Einfluß von Cytochrom P-450 schrittweise zu Monomethylaminoantipyrin und Aminoantipyrin demethyliert. Die CH_3-Gruppen werden letztlich zu CO_2 und H_2O oxidiert. Diese Oxydation erfolgt 20mal schneller als die Demethylierung, so daß letztere als geschwindigkeitslimitierender Schritt gilt. Durch die ^{14}C-Markierung der Methylgruppen erscheint in der Exspirationsluft CO_2 als Maß für die N-Demethylierung in der Leber.

Tabelle 9.3 Klassifikation von Arzneimitteln nach pharmakokinetischen Parametern (modifiziert nach LARREY und BRANCH 1983)

	Hepatische Extraktion	Proteinbindung	Beispiele
Kapazitäts- (Enzym-) limitiert	< 0,25	< 90	Antipyrin Aminopyrin Koffein Aminophyllin
		> 90	Diazepam Tolbutamid Phenylbutazon
Fluß- und Kapazitäts-limitiert	0,25–0,60	0–100	Isoniazid Chlorpromazin
Flußlimitiert	> 0,60	0–100	Indocyaningrün Galactose Propranolol Lidocain

Tabelle 9.4 Gegenüberstellung von Bromsulphthalein- und Indocyaningrün-Test

	Bromsulphthalein	Indocyaningrün
Modifikationen (Diagnostikziel)	Retention Halbwertzeit maximale hepatische Exkretionsrate relative Speicherkapazität Bestimmung von Metaboliten duodenale Erscheinungszeit	Halbwertzeit Retention maximale hepatische Exkretionsrate relative Speicherkapazität
Extrahepatische Elimination	Niere	0
Plasmaproteinbindung	BSP < ICG	ICG > BSP (Verteilungsvolumen!)
hepatische Extraktion	50–80 %	70–95 % (Leberblutfluß!)
biliäre Exkretion	z. T. metabolisiert	unverändert
entero-hepatischer Kreislauf	+	0
methodische Probleme	Störung durch Bilirubin	0
Nebenwirkungen	lokal (1 %), allgemein (selten)	0
Kosten	BSP < ICG	ICG > BSP

Humorale Antikörper
Der mittels indirekter Immunfluoreszenztechnik geführte Nachweis von hochtitrigen Antikörpern gegen Kerne (ANF), Mitochondrien (AMA) und andere morphologische Strukturen wird als Indiz für das Vorliegen autoimmun-pathogenetisch entstandener Leberkrankheiten gewertet: chronisch-aggressive (aktive) Hepatitis und kryptogene Zirrhose (ANF), primär-biliäre Zirrhose (AMA). Eine ätiologische Aussage ist nicht möglich (virusinduzierte oder chemisch-toxische Erkrankung, genetisch determiniertes Immunverhalten?).

Zellgebundene Immunreaktion
Die Prüfung zellgebundener Immunphänomene (z. B. Lymphozytentransformationstest, Leukozytenmigrationshemmtest) besitzt für die hepatologische Routinediagnostik keine Bedeutung.

9.1.3.2 Spezielle Leberfunktionstests

Sie erlauben quantitative Aussagen über Leberpartialfunktionen, die mit definierten Modellsubstanzen getestet werden. Im Gegensatz zu den konventionellen Leberfunktionsproben wird eine Belastung der Leber durch exogen zugeführte organische Verbindungen durchgeführt.

Tabelle 9.5 Sensitivität und Spezifität leberdiagnostischer Parameter (nach HASCHEN 1981)

Parameter	diagnostische Empfindlichkeit	Spezifität[1]
AP	0,51	1,00
klinische Symptome[2]	0,56	0,96
GGT	0,67	0,96
ALAT	0,76	0,98
AAP	0,78	0,93
ASAT	0,80	0,96
GGT + ALAT	0,87	0,84
AAP + ASAT	0,88	0,89
GGT + ALAT + klin. Symptome	0,92	0,80
AAP + ASAT + klin. Symptome	0,94	0,84

[1] bezogen auf Kollektiv von klinisch Gesunden
[2] Hepatomegalie, Ikterus, Hautzeichen

Für die klinische Praxis sind sie ungeeignet, weil sie zu aufwendig und wegen wiederholter Blutentnahmen zu belastend sind (Indocyaningrün-, Galactose-Belastung) oder weil ihre Aussagefähigkeit noch unzureichend wissenschaftlich begründet ist (^{14}C-Aminopyrintest). Sie werden in der hepatologischen Forschung sowie bei speziellen klinischen Indikationen eingesetzt (kontrollierte Therapiestudien, Indikationsstellung und Verlaufskontrolle bei Lebertransplantation).

9.1.3.3 Diagnostikziel und Testauswahl

Das Ziel der Leberdiagnostik ist für die Auswahl der Laboruntersuchungen maßgebend.

Screening-Untersuchungen

Hierbei geht es prinzipiell um die Erfassung von Leberkranken im Rahmen von Präventivprogrammen.

Für ein Leberscreening werden Methoden oder Testkombinationen mit hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität verlangt (Tab. 9.5). Am günstigsten erscheint eine Kombination von klinischer Untersuchung (Hepatomegalie, Leber-Haut-Zeichen?), einem Test für die Erfassung der Integritätsstörung (ALAT) und der Cholestase (GGT) sowie einem Marker für die Hepatitis B-Virusinfektion (HB_SAg).

Abklärungsdiagnostik

Wenn sich auf Grund des Leberscreenings Hinweise auf das Vorliegen einer Leberkrankheit ergeben, sollte durch weiterführende Untersuchungen die Diagnose einer Leberkrankheit präzisiert werden: Grunddiagnose (chronische Hepatitis, Zirrhose, Fettleber usw.), Aktivität des Leberprozesses, Ausmaß der Leberfunktionsstörung, Hinweise auf die Ätiologie. Zu diesem Zweck steht die Palette der konventionellen Leberfunktionsproben zur Verfügung. Bereits durch die Ermittlung weniger Parameter können u. U. Hinweise auf die Art der Leberkrankheit gewonnen werden (Tab. 9.6).

Zum Ausschluß seltener Leberkrankheiten bzw. -beteiligungen im Rahmen von Stoffwechselleiden sind spezielle Laboruntersuchungen erforderlich:

- Hämochromatose: Serumeisen, Transferrin u. a.
- M. Wilson: Serum- und Harnkupfer, Serumcaeruloplasmin
- Porphyrien: Uro- und Koproporphyrine (Porphyria cutanea tarda), Porphobilinogen und Deltaaminolävulinsäure (akute intermittierende Porphyrie) im Harn

Tabelle 9.6 Hinweise auf die diagnostische Bedeutung ausgewählter Leberfunktionsproben

Leberkrankheit	ALAT, ASAT	GGT	Bilirubin	Gammaglobulin
akute Hepatitis (viral, toxisch)	↑↑↑ (ALAT > ASAT)	↑	n→↑↑↑	↑
chron. persistierende Hepatitis chron. aktive Hepatitis (mäßige Aktivität)	↑→↑↑	n→↑	n→↑	n→↑
chron. aktive Hepatitis Leberzirrhose (starke Aktivität)	↑↑ (ASAT > ALAT)	↑	n→↑↑	↑↑↑ (bei autoimmunen Formen)
Fettleber (toxisch, metabolisch)	↑(ALAT)	↑→↑↑	n	n
Cholestase-Syndrom (extrahepatisch, intrahepatisch /z. B. toxisch/)	↑	↑↑↑	↑↑→↑↑↑	n→↑



Abb. 9.7 Sonogramm: Normale Leber (mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Röntgendiagnostik der Charité)

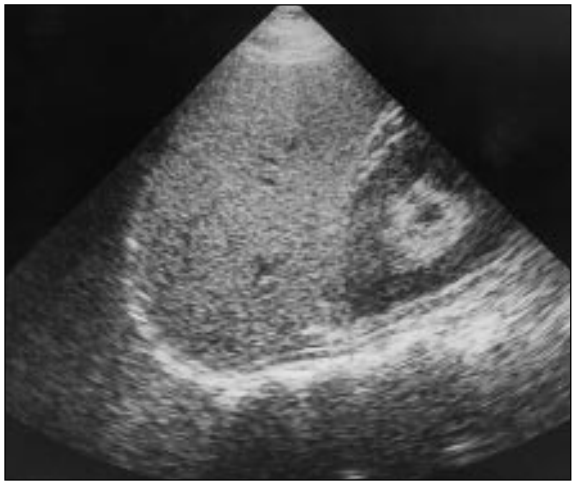


Abb. 9.8 Sonogramm: Fettleber



Abb. 9.9a Sonogramm: Durch eine Kapsel begrenztes primäres hepatozelluläres Karzinom

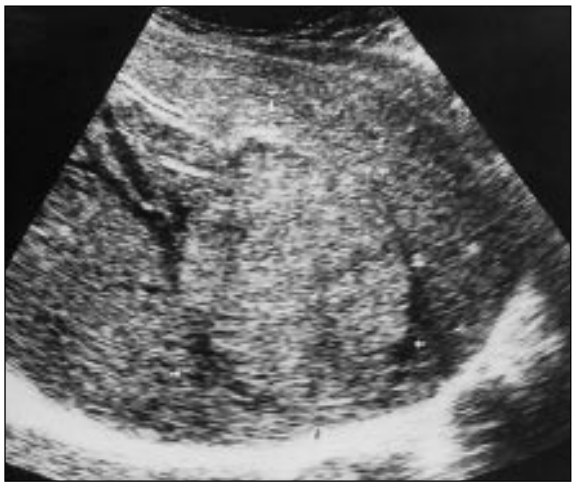


Abb. 9.9b Sonogramm: Fokale noduläre Hyperplasie (durch Pfeile angezeigt)

Zur Diagnostik komplizierter Verläufe sind heranzuziehen:

- Leberkarzinom: α_1-Fetoprotein
- porto-systemische Enzephalopathie: Plasma-Ammoniak, Plasma-Aminosäuren
- hämorrhagische Diathese: kompletter Gerinnungsstatus

9.1.4 Morphologische Diagnostik

Da die Leberdiagnose morphologisch orientiert ist, tragen sonographische, radiologische, endoskopisch-bioptische und nuklear-medizinische Verfahren wesentlich zur Diagnosefindung, Verlaufsbeurteilung und Prognoseeinschätzung bei.

9.1.4.1 Sonographie (Abb. 9.7, 9.8 u. 9.9)

Als nichtinvasive und risikofreie Methode gehört die Sonographie heute zur Basisdiagnostik von Lebererkrankungen.

Sie trägt zur Klärung folgender Sachverhalte bei:

- *Diagnose diffuser Lebererkrankungen:* Fettleber (etwa 90%ige diagnostische Sicherheit!), Leberzirrhose
- *Diagnose lokalisierter Lebererkrankungen:* Tumor (bereits unter 1 cm Durchmesser!), Zyste, Abszeß
- *Nachweis einer portalen Hypertonie* (Aszites, Splenomegalie, Gefäßerweiterungen, Shunts)

- *Differentialdiagnose extrahepatische/intrahepatische Cholestase* (Beurteilung der Gallenwege und -blase; siehe 9.2.6.1)
- *Abgrenzung nichthepatischer Krankheitsbilder* (Cholelithiasis, Cholezystitis, Gallenblasenkarzinom, Pankreatitis)

Durch eine ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie können Gewebeteile und Flüssigkeiten aspiriert und Verweilkatheter gelegt werden. Mit Hilfe der Ultraschall-Doppler-Technik können Blutflußrichtungen und -geschwindigkeiten ermittelt werden.

9.1.4.2 Konventionelle Radiologie

Hierzu gehören:
- Nativaufnahme des rechten Oberbauchs (Verkalkungen?, Luft in den Gallenwegen?, Zwerchfellstand?, Pleuraerguß?, Atelektasen?)
- Gallenwegsdiagnostik (siehe 2.6.1 und 3)
- Kontrastmitteldarstellung des Ösophagus und des Magens (Varizen?) (siehe 2.8.2)

9.1.4.3 Angiographie

Die Coeliacographie oder selektive Darstellung der Arteria hepatica dient dem Nachweis und der Differenzierung von Tumoren.

Ist eine portosystemische Shuntoperation zur Senkung des Pfortaderhochdrucks vorgesehen, müssen zuvor Gefäß- und Strömungsverhältnisse beurteilt werden: Splenoportographie, Rückflußmesenteriographie, ggf. linksseitige Nierenphlebographie.

9.1.4.4 Computertomographie

Im Hinblick auf Aussagefähigkeit und Kosten sollte die Indikation kritisch gestellt werden. Dieses Verfahren (u. U. kombiniert mit der Applikation eines Kontrastmittelbolus) eignet sich für folgende Fragestellungen:

- Tumordiagnostik (hohe Treffsicherheit, exakte Lokalisation)
- Differenzierung von Zysten, Abszessen, Hämangiomen
- quantitative Erfassung von diffusen Strukturabweichungen, die Absorptionsveränderungen bedingen (z. B. Einlagerung von Eisen, Fett).

Die diagnostische Aussagekraft der kostenintensiven Kernspintomographie ist nach gegenwärtigen Erfahrungen mit der Computertomographie zu vergleichen.

9.1.4.5 Leberblindbiopsie, Laparoskopie

Die *perkutane Leberbiopsie* (nach Menghini) ist die schnellste und sicherste Methode zur Klärung der Leberdiagnose.

In Vorbereitung zu diesem invasiven Verfahren sind jedoch Indikationen und Kontraindikationen sorgfältig abzuwägen. Der Patient ist in angemessener Form aufzuklären; sein Einverständnis muß vorliegen.

Eine Leberbiopsie ist im allgemeinen dann indiziert, wenn Anamnese, klinischer Befund, biochemische und immunologische Parameter sowie Sonographie keine sichere Diagnose zulassen und die vorhandenen Symptome eine Leberkrankheit von therapeutischer, prognostischer und gutachterlicher Relevanz vermuten lassen.

Im einzelnen ergeben sich damit folgende *Indikationen*:

- Auffälliger Palpationsbefund, pathologischer Ausfall von Funktionsproben
- protrahierter und chronischer Verlauf einer Virushepatitis
- Verdacht auf chronische Hepatitis oder toxischen Leberschaden
- Differentialdiagnose der intrahepatischen Cholestase
- Differenzen zwischen sonographischem und klinischem bzw. Laborbefund
- Verdacht auf Systemerkrankung mit Leberbeteiligung (z. B. Autoimmunerkrankung, Speicherkrankheit, Infektionskrankheit, Sarkoidose, Hämoblastose).

Bei akuten Virushepatitiden und ätiologisch eindeutigen Fettlebern (Alkoholabusus, Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie) erübrigt sich in der Regel eine Biopsie.

Die *Laparoskopie* mit der Möglichkeit einer gezielten Leberbiopsie wird erwogen bei:

- ungeklärten Leberkrankheiten (siehe Biopsie), insbesondere bei Diskrepanzen zwischen bioptischen und klinischen sowie biochemischen Befunden
- Verdacht auf Leberzirrhose (Sicherheit der Blindbiopsie-Diagnose lediglich 50 %!)
- Hinweisen auf primären Lebertumor oder Metastasenleber

- Verdacht auf intraabdominelle Prozesse (Malignome, Tuberkulose)
- unklarem Aszites.

Als *Kontraindikationen für eine Leberbiopsie* sind zu betrachten (eine Risikominderung durch eine Differenzierung in absolute und relative Kontraindikationen wurde bisher nicht bewiesen!):

- hämorrhagische Diathese (auch latent, wenn Quick-Wert unter 50 % und Thrombozyten unter 50×10^9/l)
- extrahepatischer Verschlußikterus (besonders nach 1 Woche Dauer)
- Pleuraempyem, subphrenischer Abszeß, Peritonitis; Zysten, Echinococcus, Hämangiome der Leber
- fehlende Leberdämpfung
- schlechter Allgemeinzustand (kardio-pulmonale Dekompensation)
- fehlende Mitarbeit des Patienten.

Für eine *Laparoskopie* ergeben sich als *Kontraindikationen*:

- manifeste hämorrhagische Diathese
- schlechter Allgemeinzustand (kardiorespiratorische Insuffizienz)
- Verdacht auf massive intraabdominelle Verwachsungen
- große Zwerchfellhernie.

Nach großen Sammelstatistiken liegt die Komplikationsrate der Leberblindbiopsie zwischen 0,1 und 0,29 %; Todesfälle wurden in 0 bis 0,01 % der Untersuchungen beschrieben.

Die wichtigsten Komplikationen sind Blutung, gallige Peritonitis und Pneumothorax.

Tabelle 9.7 Leberbiopsie – die wichtigsten Komplikationen und mögliche Präventivmaßnahmen

Blutung	unauffällige Blutgerinnungswerte bzw. Gabe von Vitamin K zur Normalisierung Kaliber der Punktionskanüle (1,2–1,6 mm zu empfehlen) schnelle Einstichphase (0,1 s!)
Gallige Peritonitis	Sonographie zum Ausschluß einer abnormen Lage der Gallenblase und erweiterter Gallengänge sofortiger Punktionsabbruch bei Aspiration von Galle
Pneumothorax	exakte Bestimmung der Leberdämpfung Cave: Lungenemphysem

(Präventivmaßnahmen siehe Tab. 9.7). Außerdem können auftreten: Pleuritis, Hämatothorax, intrahepatisches Hämatom, Hämobilie, Punktion von Nachbarorganen (Gallenblase, Niere, Kolon, Pankreas).

9.1.5 Nuklearmedizinische Diagnostik

9.1.5.1 Statische Szintigraphie

Das Prinzip besteht darin, daß radioaktiv markierte Kolloide appliziert werden, die sich im RES der Leber anreichern. Anstelle von ^{189}Au- werden heute ^{99m}Tc-markierte Kolloide mit kürzerer Halbwertzeit und geringerer Strahlenbelastung eingesetzt. Lokalisierte Hepatopathien (Tumoren, Abszesse, Zysten) werden erst ab etwa 2 cm Durchmesser als Speichereffekt auffällig. Bei Leberzirrhosen findet sich der Hauptteil der Aktivität in der Milz. – Die statische Leber-Szintigraphie ist durch die Entwicklung der Sonographie und Computertomographie in den Hintergrund getreten.

9.1.5.2 Funktionsszintigraphie

Hierbei werden markierte Substanzen verabfolgt, die nach Aufnahme in die Leber (5 Minuten nach intravenöser Applikation) über die Gallenwege ausgeschieden werden (nach etwa 20 Minuten). ^{131}J-markiertes Bengalrosa oder Bromsulphthalein sind durch ^{99m}Tc-markierte Iminodiessigsäure (HIDA) verdrängt worden. Als Indikatoren für dieses nichtinvasive Verfahren bieten sich unklare Ikterusformen (Bilirubin unter 10 mg/dl) an (intrahepatische/extrahepatische Cholestase, angeborene Gallenwegsatresien?). Auch wenn jodhaltige Röntgenkontrastmittel kontraindiziert sind (Jodallergie!) kann diese Methode versucht werden.

Eine sichere differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen intra- und extrahepatischem Ikterus wird allerdings erst durch den Einsatz belastenderer Verfahren im Sinne der endoskopisch-retrograden Cholangiographie oder der perkutanen transhepatischen Cholangiographie möglich (siehe 9.3).

9.1.6 Synopsis der Untersuchungsmethoden

Anamnese, klinischer Befund, biochemische und immunologische Parameter sowie morphologisch orientierte Untersuchungsverfahren haben zweifellos eine differente diagnostische Bedeutung im Hinblick auf die Erkennung verschiedener Leberkrankheiten. Daraus ergeben sich die Indi-

kationen insbesondere für aufwendige und invasive Verfahren (Tab. 9.8). Obwohl die Aussagefähigkeit eines leberbioptischen Befundes, z. B. bei akuter Virushepatitis und Fettleber, sehr hoch ist, wird dieser Eingriff in der Regel zur Diagnosesicherung bei diesen Krankheitsbildern nicht benötigt.

9.2. Krankheiten der Leber

9.2.1 Akute Virushepatitiden

R. Baumgarten

Als Virushepatitiden werden verschiedene unter dem klinischen Syndrom einer akuten Hepatitis verlaufene Krankheitsbilder bezeichnet, die sich jedoch ätiologisch und epidemiologisch unterscheiden:

Klassifizierung.

Die *Hepatitis A* (HA), früher als Hepatitis infectiosa oder Hepatitis epidemica bezeichnet, wird im allgemeinen auf fäkal-oralem Wege übertragen und tritt sporadisch oder epidemisch auf. Erreger ist das Hepatitis-A-Virus (HAV); die Diagnose wird serologisch durch den Nachweis von IgM-Antikörpern gegen das Hepatitis-A-Virus (anti-HAV-IgM) bestätigt (Abb. 9.10).

Die *Hepatitis B* (HB), früher als Serumhepatitis bezeichnet, wird im allgemeinen auf parenteralem Weg, durch Intimkontakt oder perinatal übertragen. Erreger ist das Hepatitis-B-Virus (HBV); die Diagnose wird serologisch durch den Nachweis von Hepatitis-B-surface-Antigen (HBsAg) und/oder von IgM-Antikörpern gegen das Hepatitis-B-core-Antigen (anti-HBc-IgM) bestätigt (Abb. 9.11).

Die *Hepatitis C* (HC) tritt entweder sporadisch auf oder wird parenteral übertragen. Erreger ist das Hepatitis-C-Virus.

Mit Testen der 2. Generation ist in 80 % der Fälle im Akutstadium der Antikörpernachweis zu führen.

Die *Hepatitis D* (Delta-Hepatitis) (HD) entsteht auf der Grundlage einer Koinfektion von HBV und Hepatitis-Delta-Virus (HDV) oder der Superinfektion eines Hepatitis-B-Virusträgers. Erreger ist das Deltavirus (HDV); die Übertragung erfolgt in HB-ähnlicher Weise. Die Diagnose setzt den Nachweis einer HB-Infektion voraus und wird durch den Nachweis von Antikörpern gegen HDV (anti-Delta) bestätigt.

Die *Hepatitis E* wird durch ein oral-fäkal übertragbares Virus übertragen, das als Hepatitis-E-Virus klassifiziert wurde. Die Diagnose ist durch den Antikörpernachweis zu sichern.

Ätiologie und Pathogenese. Das *Hepatitis-A-Virus* ist ein 27 nm hüllenloses Partikel mit einsträngiger RNA. Es wird auch als Enterovirus bezeichnet und gehört zur Familie der Picornaviridiae. Die Virusvermehrung erfolgt ausschließlich in den Hepatozyten. Der Erreger wird durch den Darm ausgeschieden. Die virämische Phase ist kurz und für die Diagnostik bedeutungslos.

Tabelle 9.8 Die diagnostischen Indikationen verschiedener Untersuchungen (+→+++ in zunehmender Bedeutung)

Verdacht auf	Anamnese	klin. Befund	Biochemie	Virusmarker	immunolog. Parameter	Sonographie	Radiologie	Blindbiopsie	Laparoskopie
akute Virushepatitis	++	+	+++	+++	+	0	0	+	0
toxische Leberschädigung	+++	+	++	0	0	+	0	++	0
Fettleber	+	+	+	0	0	+++	0	+	0
chronische Hepatitis	+	+	++	+	++	0	0	++	+
Leberzirrhose	+	++	+	+	+	+	+	+	++
Leberkarzinom	+	++	+	+	+	++	++	+	+++
Cholestase-Syndrom	+	+	+	+	+	++	++	+	+

Tabelle 9.9 Antigene und Antikörper des HBV

Abkürzung	Bezeichnung	Eigenschaften
HBV	Hepatitis-B-Virus	replikationsfähige komplette Viruspartikel (Dane-Partikel)
HBsAg	Hepatitis-B-surface-Antigen (Hepatitis-B-Oberflächen-antigen)	Bestandteil der Virushülle; im Serum auch als typische sphärische oder filamentöse Partikel
HBcAg	Hepatitis-B-core-Antigen (Hepatitis-B-Kernantigen)	Bestandteil des Nukleokapsids; auch in infizierten Hepatozyten vorhanden
HBeAg	Hepatitis-B-early-Antigen (Hepatitis-B-Frühantigen)	lösliches, vom HBcAg abgeleitetes Antigen; Nachweis im Serum, korreliert in der Regel mit Virusreplikation und Infektiosität
anti-HBs	Antikörper gegen HBsAg	Indikator für postinfektionelle oder postvakzinale Immunität
anti-HBe	Antikörper gegen HBeAg	Nachweis bei HBsAg-Trägern, korreliert mit geringer oder fehlender Infektiosität
anti-HBc	Antikörper gegen HBcAg	Indikator für eine HBV-Infektion
anti-HBc-IgM	Antikörper der Klasse IgM gegen HBcAg	Indikator für eine in der Regel nicht länger als 4 bis 6 Monate zurückliegende HBV-Infektion oder den Zustand einer chronisch aktiven HB

Das *Hepatitis-B-Virus* ist ein 42 nm großes doppelsträngiges DNA-Virus (Abb. 9.12). Es gehört zur Familie der Hepadnaviren. Die Virushülle besteht im wesentlichen aus HBs-Ag (früher Australia-Ag), von dem es verschiedene Subtypen gibt, die eine gemeinsame Determinante a, kombiniert mit den Determinanten d oder y und w oder r, besitzen und infolge unterschiedlicher geographischer Verteilung von epidemiologischem Interesse sind. In Mitteleuropa kommt vorzugsweise der Subtyp adw vor. Im Nukleocapsid liegen die partiell doppelsträngige DNA und die DNA-Polymerase, die von HBcAg umgeben sind. Das im Serum nachweisbare HBeAg ist ein fakultatives Reifungsprotein des Nucleocapsids. Für die Virusreplikation ist es nicht unbedingt erforderlich (Mutanten).

Tabelle 9.10 Serologische Befundkonstellation bei akuten und chronischen B-Hepatitiden

1. HBsAg +, HBeAg +	= akute VH
2. HBsAg +, HBeAg +	= chronische VH, Zi
3. HBsAg +, HBeAg -	= abklingende akute VH, chron. VH, Zi
4. HBsAg -, anti-HBe +	= abgeheilte akute VH
5. HBcAg-IgM +, HBsAg -	= akute VH (10%)
6. HBsAg +, anti-HBeAg +	= chron. VH, Zi
7. HBsAg -, anti-HBs +, anti-HBe +	= gesund

Die Antigene des HBV und die gegen diese gerichteten Antikörper sowie ihre diagnostische Interpretation sind in den Tabellen 9.9 und 9.10 dargestellt.

Die Bestimmung der HBV-Marker sichert die Diagnose und erlaubt außerdem eine Beurteilung der Infektiosität (Tab. 9.11), der Immunität und der Prognose. Das Virus wird in erster Linie in den Hepatozyten vermehrt. Die höchsten HBV-Konzentrationen (bis zu 10^9 Viruspartikel/ml) kommen im Blut infizierter Personen vor; im Speichel, Sperma und anderen Körperflüssigkeiten sind die Konzentrationen wesentlich niedriger.

HBsAg tritt gegenüber HBV in einem 10^3- bis 10^6fachen Überschuß in Form filamentöser und sphärischer Partikel im Serum auf. Im Ergebnis experimenteller Untersuchungen wird als Pathomechanismus eine immunreaktive Schädigung angenommen. Der Pathomechanismus besteht in

Tabelle 9.11 Stadien der Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus

Replikative Phase	**Nicht-replikative Phase**	
Infektiosität	hoch	niedrig
Serumbefunde		
HBsAg	+	+
HBeAg	+	-
Anti-HBe	-	+
HBV DNA	+	-

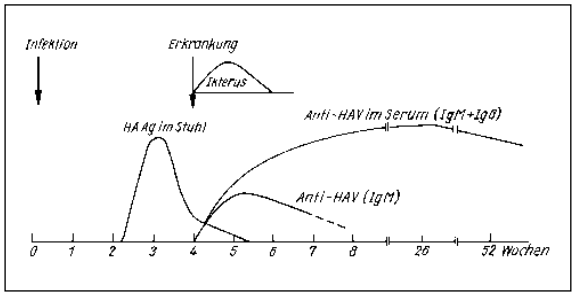


Abb. 9.10 Serologischer Verlauf der Hepatitis A

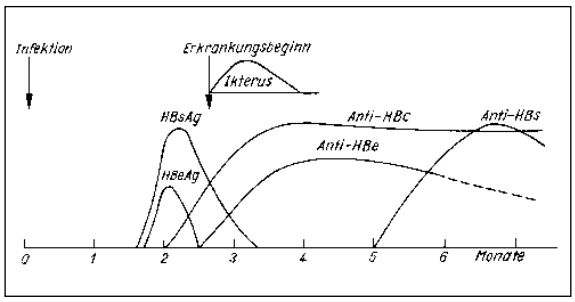


Abb. 9.11 Serologischer Verlauf der Hepatitis B

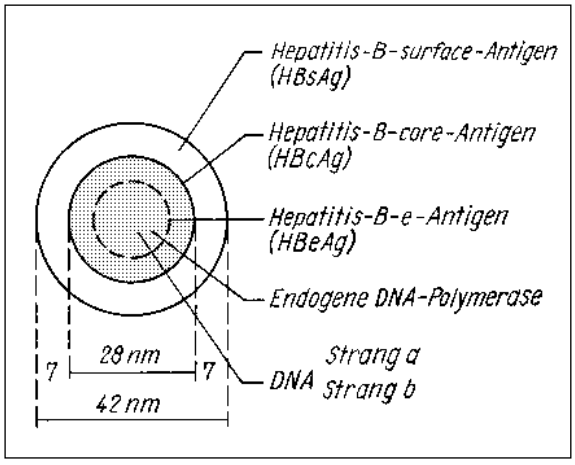


Abb. 9.12 Aufbau des Hepatitis B-Virus (Schema)

einer gegen membranexponierte Virusbestandteile gerichteten T-zellassoziierten Immunreaktion.

Das *Hepatitis-C-Virus* ist ein 30–60 nm großes RNA-Virus, das eine Lipidhülle besitzt und strukturell den Flaviviren nahesteht. Es wird eine direkte Zytopathogenität angenommen.

Das *Hepatitis-Delta-Virus* (HDV) ist ein inkomplettes Virus mit einem Durchmesser von 35–37 nm. Es besteht aus einsträngiger RNA und einem Protein (HDAg), das von HBsAg umhüllt ist. Das HDV wurde sowohl in der Leber als auch im Blut HBV-infizierter Personen nachgewiesen. Anti-Delta tritt im Serum auf. Es bestehen Interferenzmechanismen zum Hepatitis-B-Virus. Der Aufbau des Genoms und die Replikationsstrategie ähnelt den Viroiden. Als Bindeglied zwischen Tier- und Pflanzenviren stellt das Delta-Virus bisher eine einmalige Erscheinung dar.

Das *Hepatitis-E-Virus* wird zu den Caliciviren gerechnet. Es ist ein hüllenloses RNA-Virus mit einer Partikelgröße von 27–34 nm. Der Pathomechanismus ist bisher nicht geklärt.

Epidemiologie. Erregerreservoir ist bei allen Formen der Virushepatitiden der infizierte bzw. erkrankte Mensch.

Hepatitis A.

Die Hepatitis A (HA) ist eine weltweit endemisch auftretende Krankheit mit saisonalem Charakter, die in gemäßigten Klimazonen einen Herbst-Winter-Gipfel besitzt. In den entwickelten Ländern Europas und Nordamerikas mit hohem Hygienestandard ist es in den letzten Jahrzehnten zu einem erheblichen Rückgang der Erkrankungshäufigkeit gekommen. Die Häufigkeitsabnahme der HA führt dazu, daß immer mehr Heranwachsende keine Immunität gegen HAV aufweisen und zunehmend junge Erwachsene erkranken, auch im Gefolge von Aufenthalten in Ländern mit hoher HAV-Prävalenz. Der bisherige Gipfel der altersspezifischen HA-Morbidität im Vorschulalter ist zunehmend geringer ausgeprägt.

Die *Übertragung* der HA erfolgt durch Kontakt- und Schmierinfektion; epidemische Ausbrüche sind meist durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel bedingt.

Die *Inkubationszeit* beträgt 15–50 (durchschnittlich 30) Tage. Die Ausscheidung des Virus im Stuhl beginnt 1–2 Wochen vor Krankheitsausbruch und nimmt während der ersten beiden Krankheitswochen schnell ab.

Nur vereinzelt konnte HAV länger als 3 Wochen nach Erkrankungsbeginn im Stuhl nachgewiesen werden. Die erneute oder längeranhaltende Virusausscheidung ist mit Transaminasenerhöhungen assoziiert.

Virusträger (Carrier) sind unbekannt. Die Infektion hinterläßt lebenslange Immunität.

Die *Hepatitis B* und ihre Folgen (chronische Hepatitis, Leberzirrhose, primäres Leberzellkarzinom) stellen ein bedeutendes globales Gesundheitsproblem dar. Weltweit werden 300 Millionen Virusträger geschätzt. In industriell hoch entwickelten Ländern mit rückläufiger HA-Morbidität nahm der Anteil der Hepatitis B an der Gesamtzahl der Virushepatitiden in der Vorimpfperiode erheblich zu. Eine Saisonalität ist nicht zu beobachten. Die HB ist im Kindes- und Jugendalter selten; der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die HB wird im allgemeinen parenteral, durch Intimkontakt oder perinatal übertragen. Mit zunehmendem Alter nehmen iatrogene Infektionen zu. Bestimmte Berufs- und Bevölkerungsgruppen sind besonders gefährdet.

Die Inkubationszeit schwankt zwischen 40 und 180 (durchschnittlich 60–90) Tagen.

Blut ist in der späten Inkubationsphase infektiös und in geringerem Maße auch Speichel, Sperma, seröse Exsudate, Urin und Muttermilch.

Die Infektion hinterläßt eine lebenslange Immunität. In unseren Breiten werden 5 bis 10 % der infizierten Erwachsenen und 95 % der infizierten Säuglinge zu HBsAg-Trägern.

Die *Hepatitis C* ist ebenfalls weltweit verbreitet und ähnelt in den epidemiologischen Merkmalen der Hepatitis B. Bei einer Chronifizierungsrate von > 50 % ist der Anteil der infektionsträchtigen Virusträger als hoch einzuschätzen.

Die Inkubationszeit schwankt zwischen 20 und 60 Tagen. 40 % der Infektionen sollen asymptomatisch verlaufen.

Die *Delta-Hepatitis* ist weltweit verbreitet, jedoch bestehen erhebliche regionale Unterschiede. In Nord- und Mitteleuropa kommt sie hauptsächlich bei Hämophilie-Kranken und Drogenabhängigen vor.

Die Inkubationszeit beträgt 20–60 Tage.

Die *Hepatitis E* macht 50 % der akuten Virushepatitiden aus, die in Indien, Nepal, Burma, Pakistan, dem asiatischen Teil der GUS, Algerien und Mexiko auftreten.

Die Übertragung erfolgt durch kontaminiertes Wasser oder oral-fäkal. Die Inkubationszeit beträgt im Mittel 6 Wochen.

Verlauf.

Virushepatitiden sind systemische Infektionen, deren Hauptmanifestationsorgan die Leber ist. Die Inokulation des Erregers führt nicht obligat zur Erkrankung.

In einem hohen Prozentsatz treten insbesondere bei der HA und HB subklinische und asymptomatische Verlaufsformen auf.

Im *Verlauf der Infektion unterscheidet man 4 Stadien*: die Inkubation, das Prodromalstadium, das Stadium der Organmanifestation und die Rekonvaleszenz. Sie können in Abhängigkeit von Lebensalter und Immunstatus unterschiedlich ausgeprägt sein.

Die Dauer der *Inkubationszeit* ist auch abhängig von der inokulierten Virusdosis und dem Infektionsmodus. Beispielsweise führte die Transfusion einer hoch mit HBV kontaminierten Blutkonserve bereits nach 15 Tagen zu einer HB bzw. die Applikation von Humangammaglobulinen zu einer Verlängerung der Inkubationszeit der HA.

Bei 85 % der ikterischen Verlaufsformen treten Prodromalerscheinungen auf. Ihre Dauer wird bei der Hepatitis A mit 2–10 Tagen und bei der Hepatitis B mit bis zu 60 Tagen angegeben. Es handelt sich vorwiegend um unspezifische, insbesondere gastrointestinale und respiratorische Symptome sowie allgemeines Krankheitsgefühl. 10–15 % aller erwachsenen Patienten mit HB klagen über arthritische Symptome. Bei etwa 40 % der Patienten mit Hepatitis A, seltener bei Hepatitis B und Hepatitis C, treten gegen Ende der Prodromalphase erhöhte Temperaturen auf, die in Ausnahmefällen 39 °C bis 40 °C erreichen können. Die Temperaturerhöhung dauert 5 bis 8 Tage an und klingt wie die übrigen Prodromi mit Beginn des Stadiums der *Organmanifestation* ab. Die Leber ist in der Mehrzahl der Fälle gering vergrößert und druckschmerzfrei.

Im Hinblick auf das Stadium der Organmanifestation sind ikterische und anikterische Verlaufsformen zu unterscheiden.
Ein Ikterus entwickelt sich entweder graduell innerhalb von 2 Wochen oder abrupt. Die Dauer der ikterischen Phase beträgt wenige Tage bis mehrere Wochen (durchschnittlich 4 Wochen).

Bei etwa 70% der ikterischen Verläufe bestehen Bilirubinwerte bis zu 170 µmol/l. Ein schnell zunehmender Ikterus kann Massennekrosen der Leber und einen fulminanten Verlauf anzeigen. Andererseits können auch hochikterische Krankheitsbilder eine gute Prognose haben; die Gefahr besteht in der Fehldeutung der langanhaltenden Cholestase und der daraus abgeleiteten chirurgischen Intervention.

Die Leber ist im Stadium der Organmanifestation weiterhin vergrößert und bleibt mit abnehmender Tendenz bis in die Rekonvaleszenz tastbar.

Bei 25% der Patienten besteht eine Milzvergrößerung.

Andere Organsysteme sind in das Krankheitsgeschehen einbezogen:

Bei etwa 10% der Patienten tritt zu Erkrankungsbeginn ein flüchtiges scarlatiniformes Exanthem auf; Hautjucken begleitet die ausgeprägte Cholestase. Bei einigen Patienten entwickelt sich ein Palmarerythem, das sich erst in der Rekonvaleszenz wieder zurückbildet.

Hämatologische Veränderungen (flüchtige Eosinophilie, lymphatische Reaktionen, leichte hämolytische Anämie in der 2./3. Krankheitswoche) treten gelegentlich, schwere Thrombozytopenien, Panzytopenien oder aplastische Anämien nur ausnahmsweise auf.

Renale Funktionsstörungen (leichte Proteinurie, Wasserretention) gehören zur Virushepatitis. Während im Prodromalstadium häufig Tachykardien auftreten, können Bradykardie und Hypotonie das Stadium der Organmanifestation komplizieren. Selten sind Neuritiden, eine Beeinträchtigung des Geruchs- und Geschmacksinns, Schlaflosigkeit, Depressionen und eine Myokardbeteiligung.

Die *Rekonvaleszenz* der akuten unkomplizierten Virushepatitis dauert in der Regel 1 bis 6 Monate, bei etwa 5% der Patienten ist sie verlängert. Symptome wie Verdauungsbeschwerden, Mißempfindungen im rechten Oberbauch, Stimmungslabilität (sogenanntes Posthepatitis-Syndrom) werden psychosomatisch erklärt.

Vom Posthepatitis-Syndrom ist eine episodisch auftretende indirekte Hyperbilirubinämie (früher als posthepatitische Hyperbilirubinämie bezeichnet) abzugrenzen. Dabei handelt es sich um eine posthepatitisch erfaßte konstitutionell bedingte Veränderung.

Prognose.

Die *Hepatitis A* verläuft in der Mehrzahl der Fälle komplikationslos. Es gilt als sicher, daß es weder chronische Verlaufsformen noch eine Erregerpersistenz (Virusträger) gibt.

In 0,01–0,1% der Fälle nimmt die Erkrankung einen fulminanten Verlauf.

Etwa 10% der Erkrankungen an *Hepatitis B* im Erwachsenenalter und bis zu 90% im Neugeborenenalter chronifizieren.

Dabei ist zwischen HBsAg-Trägern und der Entwicklung einer chronischen HB bis hin zur Leberzirrhose (im seltenen Fall zum primären Leberzellkarzinom) zu unterscheiden. 1% der akuten Erkrankungen verläuft fulminant.

Die *Hepatitis D* verläuft ähnlich wie eine HB; das gilt auch für die Häufigkeit chronischer Verlaufsformen.

Superinfektionen bei chronischen HBV-Infektionen verursachen nicht selten fulminante Verläufe. Die Prognose der Doppelinfektion (HBV und HDV) bedeutet keine Prognoseverschlechterung.

Die Chronifizierungsrate der *Hepatitis C* ist mit 30–60% höher als bei Hepatitis B.

Als *Spätfolgen chronischer Verläufe* werden auch Zirrhosen beschrieben Ein Karzinomrisiko wird angenommen.

Die *Hepatitis E* ist eine selbstlimitierende Erkrankung, die in ihrem Verlauf der Hepatitis A ähnelt.

Chronische Verläufe oder persistierende Virämien wurden bisher nicht beobachtet.

Bis jetzt sind die Umstände, die entweder zum Übergang der Hepatitis B oder Hepatitis non-A, non-B in Heilung oder in die unterschiedlichen Varianten der fortschreitenden Entzündung mit und ohne Viruspersistenz oder zum asymptomatischen Carrierstatus führen, noch weitgehend hypothetisch.

Besondere Verlaufsformen und Komplikationen.

Nach dem zeitlichen Ablauf werden *fulminante oder maligne Virushepatitiden* in 3 Typen unterteilt:

Bei Komamanifestation bis zu 10 Tagen nach Beginn der Erkrankung spricht man von einer *perakut fulminanten Verlaufsform*; bis zu 20 Tagen von akuten und darüber hinaus von *subakut fulminanten Hepatitiden.*

Akute und subakute Verläufe, die bevorzugt bei älteren Patienten auftreten, beginnen in der Regel wie normal verlaufende Hepatitiden, die sich erst im Verlauf akut verschlechtern.

Fulminante Hepatitiden können sowohl durch Hepatitis-A- und -B-Viren als auch durch Hepatitis-C- und -E-Viren verursacht werden.

In Europa entwickeln sie sich in weniger als 1 Prozent aller Virushepatitis-Fälle. Die Ursachen für die Entwicklung der massiven Lebernekrose sind noch nicht eindeutig geklärt. Virus-, Wirts- und Umweltfaktoren werden diskutiert. Bei der fulminanten Hepatitis B scheint die dramatische Immunclearance in die Pathogenese miteinbezogen zu sein. Fulminante Hepatitiden entwickeln sich häufiger bei Frauen als bei Männern. Bei der Hepatitis E werden fulminante Verläufe besonders häufig bei schwangeren Frauen beobachtet. Die Letalität ist mit 20 % extrem hoch.

Bei einer Leberzellnekroserate von 80 % und mehr kommt es zum Leberversagen. Toxische Stoffwechselmetaboliten, die die Leber nicht mehr abbauen und ausscheiden kann, bestimmen das Finalstadium der Leberinsuffizienz. Sie induzieren das Koma, verursachen die tödlichen Komplikationen und hemmen die Leberzellregeneration.

Bis heute ist es nicht sicher, welche toxischen Metaboliten Koma und Tod verursachen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine synergistische Interaktion von Ammoniak, Mercaptanen und Fettsäuren. Diskutiert wird auch die unkontrollierte Hirn-Liquor-Passage von aromatischen Aminosäuren, die zur Bildung von falschen Neurotransmittern führen könnten.

Gerinnungsstörungen sind die Konsequenz der gestörten hepatischen Synthese. Das Defizit an Gerinnungsfaktoren wird regelmäßig durch eine diffuse intravasale Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse verstärkt.

Die intravasale Gerinnung soll durch die thrombozytenaggregierende Wirkung der nekrotischen Leberzelle ausgelöst werden. Eine Hypoglykämie entwickelt sich bei 40 % der Patienten. Hypokaliämien treten zeitlich früher als Hyponatriämien auf. Die Hyponatriämie ist meist mit einer Wasserretention, die Hypokaliämie mit einer metabolischen Alkalose assoziiert. In 80 % aller Fälle entsteht ein Nierenversagen. Dabei ist die prärenale Urämie vom funktionellen Nierenversagen und akuten tubulären Nekrosen zu differenzieren. Die prärenale Urämie ist Folge einer Hypovolämie, die durch exzessive diuretische Therapie bedingt wird. Das funktionelle Nierenversagen wird durch einen extrem niedrigen Natriumgehalt im Urin in Abwesenheit einer Diuretikatherapie charakterisiert. Die tubulären Nekrosen sind Folge von Hypotonie und Endotoxinämie. Sie sind durch eine hohe Natriumausscheidung in den Urin charakterisiert.

Mit 80 % ist die Hypotonie eine häufige Komplikation. Etwa ein Drittel aller Patienten entwickeln ein Lungenödem. Bakterielle Infektionen sind an der 80–90 % betragenden Letalität wesentlich mitbeteiligt.

Patienten, die überleben, entwickeln selten eine chronische Leberkrankheit.

Die Therapie ist apparativ und medikamentös auf die zeitweilige Kompensation der gestörten Leberfunktionen ausgerichtet. Für die akut fulminanten Hepatitiden ist die Lebertransplantation die therapeutische Alternative.

Protrahierte Verläufe.

Besteht das klinische und morphologische Bild einer akuten Hepatitis länger als ein viertel Jahr, wird sie als protrahiert verlaufende akute Hepatitis klassifiziert.

Sie entwickelt sich meist dann, wenn die akute Frühphase der Erkrankung symptomarm verlaufen ist. Die Verlaufsform tritt bei allen 3 Formen der Virushepatitis auf. Besonders häufig wird sie bei der Hepatitis C beobachtet.

Die Abgrenzung von der chronischen Hepatitis kann schwierig sein. Die Klassifizierung der chronischen Hepatitis ist nach internationaler Übereinkunft zeitlich definiert und willkürlich festgelegt worden. Sie setzt eine Erkrankungsdauer von mindestens 6 Monaten ohne Rückbildungstendenz voraus.

Eine Heilung kann jedoch auch nach 10–12 Monaten eintreten. Da diese Verlaufsformen auch bei der Hepatitis A gesehen werden, bei der eigentliche chronische Verläufe nicht auftreten, wird dafür der Terminus „vorübergehend chronische Hepatitis“ angewendet.

Rezidivierende Verläufe. Bei rezidivierenden oder rekurrierenden Verläufen kommt es nach klinischer und biochemischer Besserung innerhalb der geläufigen Zeit von 4–6 Wochen erneut zum Aufflackern akuter Entzündungssymptome. Bei den zuweilen wellenförmigen Verläufen, die besonders häufig bei der Hepatitis non-A, non-B auftreten, wird das subjektive Befinden der Patienten in der Regel nicht wesentlich beeinträchtigt.

Die rezidivierenden akuten Schübe sind von Zweitinfektionen und/oder toxischen Schäden differentialdiagnostisch abzugrenzen. Strenge Verlaufsbeobachtungen zum Ausschluß eines Übergangs in chronische Verlaufsformen sind erforderlich.

Extrahepatische Organerkrankungen.

Im Gefolge einer Infektion mit klassischen Hepatitisviren kann es zur Beteiligung extrahepatischer Gewebe und Organe kommen. Ein Teil der schwerwiegenden Virus-B- und Virus-C-assoziierten klinischen Syndrome wird ätiologisch als *Immunkomplexkrankheit* aufgefaßt.

Arthralgien oder *Arthritiden* treten bei 10–15 % aller Hepatitis-B-Patienten auf. Sie setzen 3–7 Wochen vor Ikterusbeginn ein und werden oft als rheumatoide Arthritis fehlgedeutet.

Auch eine *Panarteriitis nodosa* kann mit einer Hepatitis B und/oder C assoziiert sein. Es handelt sich meist um symptomarme Hepatitiden mit geringgradiger Aktivität. Bei HBsAg-Positivität und mittlerer Aminotransferasenerhöhung bestehen Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Eosinophilie und periphere Neuropathien. Eine renale Beteiligung ist möglich. Meist tritt die Panarteriitis zeitlich nach der akuten Hepatitis auf. Ein zeitliches Zusammentreffen ist auch möglich. Immer besteht eine persistierende Virämie.

Polymyalgien, *Polymyositiden* und *dermatomyositisähnliche Syndrome* wurden bei mild verlaufenden akuten B-Hepatitiden beschrieben.

Eine weitere schwerwiegende extrahepatische Organmanifestation von Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Infektionen ist die *Glomerulonephritis*. Die ätiologische Klärung gelingt durch den Nachweis von Virusbestandteilen, die in Form von Immunkomplexen in den Glomeruli abgelagert sind. Sie tritt entweder im Rahmen der obengenannten generalisierten Vaskulitis, isoliert als membranöse Glomerulonephritis, aber auch als proliferative Form auf.

Aus Muskelschwäche, Arthralgien und Vaskulitis und/oder Glomerulonephritiden kann das klinische Manifestationssyndrom der Kryoglobulinämie bestehen. Manche Patienten weisen dabei auch die Symptomatik eines Raynaud- oder Sjögren-Syndroms auf. Kryoglobuline sind kälteunlösliche Proteine, die der IgG- und IgM-Fraktion angehören („mixed cryoglobulinaemia"), die mit Anti-IgG-Globulinen Immunkomplexe bilden.

Differentialdiagnose. In der Prodromalphase virusbedingter Hepatitiden ist die Differentialdiagnose der variablen, vieldeutigen Symptomatik außerordentlich schwierig. Arthritiden und Myalgien werden oft fehlgedeutet. Abdominelle Beschwerden können bei Kindern zur Fehldiagnose „Appendizitis" führen, wobei eine operative Intervention schwerwiegende Folgen haben kann. Bei älteren Patienten sind Gallenwegserkrankungen nicht immer leicht abzugrenzen. Neue diagnostische Methoden wie Sonographie, transhepatische oder retrograde Cholangiographie erleichtern die Entscheidung. Auch die infektiöse Mononukleose kann klinisch und pathobiochemisch einer Virushepatitis gleichen, da Pharyngitis und Tonsillitis besonders bei älteren Patienten oft wenig ausgeprägt sind. Das typische Blutbild und das in der Regel ausgeprägte sogenannte anikterische Cholestase-Syndrom (hohe AP bei normalen Bilirubinwerten) sind diagnoseweisend. Der Nachweis der EBV-IgM-Antikörper und/oder heterogener Antikörper durch den Paul-Bunnell-Test sichern die Diagnose. Zytomegalie-, Coxsackie- und Herpes-simplex-Viren können ähnliche Leberparenchymschäden verursachen.

Der arzneimittelbedingte ikterische und anikterische Leberschaden muß durch eine sorgfältige Anamnese ermittelt werden. Nach Absetzen der Medikamente kommt es in der Regel innerhalb weniger Tage zum Abfall der Aminotransferasen.

Der alkoholische Leberparenchymschaden ist morphologisch fast immer eindeutig zu differenzieren. Pathobiochemisch weist der hohe DeRitis-Quotient (ASAT/ALAT) auch bei mäßigem Parenchymschaden auf die alkoholische Schädigung hin. Das dramatische Krankheitsbild der alkoholischen Hepatitis (Leukozytose, Fieber, Ikterus, mittlere Erhöhung der Aminotransferasen, exzessive Gamma-GT-Erhöhung) ist ohne Schwierigkeiten vom typischen Bild der VH abzugrenzen.

Therapie. Patienten mit Virushepatitiden tolerieren eine normale Kost, die weder extrem eiweißreich noch besonders fettarm sein muß. Le-

diglich beim ausgeprägten Ikterus kann eine Fettintoleranz auftreten. Zu einem nachteiligen Einfluß sogenannter Diätfehler auf den Verlauf der Hepatitis kommt es aber auch bei diesen Patienten nicht. Die Diät bei Patienten mit fulminanter Hepatitis sollte kohlenhydratreich (Vorbeugung einer Hypoglykämie) und eiweißarm (anderenfalls Begünstigung einer hepatischen Enzephalopathie) sein.

In der akuten Phase der Hepatitis haben die Patienten in der Regel ein starkes Schlafbedürfnis und fühlen sich krank. Die Bettruhe wird in diesem Stadium von den Symptomen vorgegeben. Danach sollte entsprechend der Belastbarkeit des Patienten die stufenweise Mobilisierung erfolgen.

Eine kausale Therapie der Virushepatitis steht nicht zur Verfügung; auch eine Prednisontherapie ist nicht indiziert. Die Anwendung immunmodulierender und antiviraler Substanzen befindet sich im Stadium der klinischen Erprobung.

Glucose-Infusionen sind nur sinnvoll, wenn die ausreichende orale Energiezufuhr nicht gewährleistet werden kann. Bei drohender Leberinsuffizienz ist therapeutisch wie beim Leberkoma zu verfahren (Tab. 9.12).

Immunprophylaxe. Die Prophylaxe der HA erfolgte früher als passive Immunisierung durch intramuskuläre Injektionen von Humangammaglobulin in einer Mindestdosierung von 0,02 ml/kg Körpergewicht. Wenn die Applikation innerhalb von 14 Tagen nach Exposition erfolgt, kann die klinische Erkrankung, nicht jedoch die Erregerausscheidung, vermieden werden.

Der aktive Impfstoff, eine Totvakzine, hat die passive Immunisierung weitgehend abgelöst. Eine zweimalige Immunisierung im Abstand von vier Wochen führt zu ausreichendem Schutz. Eine Boosterung nach sechs Monaten wird empfohlen.

Die Prophylaxe der Hepatitis B kann passiv und aktiv erfolgen.

Die passive Immunisierung mit Hyperimmunglobulin ist indiziert nach perkutanen Inokulationen bei akzidenteller HBV-Exposition.

Die kritische Zeitgrenze von 6 Stunden nach Inokulation sollte eingehalten werden.

Tabelle 9.12 Therapie des Leberzerfallkomas

1. Energiereiche, eiweißarme Ernährung
2. Lactulose und/oder Neomyzin
3. Glucose
4. Verzweigtkettige Aminosäuren
5. Volumen- und Elektrolytkorrekturen
6. Diuretika bei funktionellem Nierenversagen
7. Plasmapherese in Kombination mit Plasmaaustausch (Frischplasma), Plasmapherese in Kombination mit Plasmafiltration, Hämodialyse
8. Behandlung und Prophylaxe der Koagulopathien bei Patienten mit Blutungsrisiko (Prothrombinzeit < 20 %)
9. Lebertransplantation

Zur aktiven Immunisierung stehen gentechnologisch hergestellte Impfstoffe zur Verfügung.

Für die übrigen viralen Hepatitiden bestehen z. Z. keine Möglichkeiten zur aktiven oder passiven Immunprophylaxe.

Empfehlungen für den Zeitpunkt weiterer Wiederholungsimpfungen bzw. Immunitätskontrollen in Abhängigkeit von der anti-HBs-Konzentration nach der vollständigen Immunisierung (gilt nur für immunkompetente Personen):

anti-HBs-Gehalt ($IE.1^{-1}$)	Zeitpunkt der Boosterung bzw. Kontrolle der Immunität
≤ 10	sofortige Wiederholungsimpfung
> 10 ≤ 100	Wiederholungsimpfung innerhalb von 6 Monaten
> 100 ≤ 1 000	Kontrolle nach 2 Jahren }
> 1 000 ≤ 10 000	Kontrolle nach 3 Jahren } ggf. Boosterung
> 10 000	Kontrolle nach 5 Jahren }

9.2.2 Chronische Hepatitis

Als chronische Hepatitis wird ein chronisch entzündlicher Leberprozeß verstanden, der histologisch überwiegend unter dem Bild einer chronisch persistierenden, chronisch aktiven oder chronisch lobulären Hepatitis verläuft, der über 6 Monate andauert und der durch Kontrollbiopsie bestätigt wurde.

Die *chronisch persistierende Hepatitis* ist durch eine Verbreiterung der Portalfelder durch mononukleäre Zellen und geringe Fibrose bei intakten Grenzen zwischen Portalfeldern und Parenchym charakterisiert.

Die *chronisch lobuläre Hepatitis* gleicht histologisch einer akuten Virushepatitis mit intralobulärer Entzündung und Nekrose.

Die *chronisch aktive Hepatitis* ist durch ausgeprägte lymphoplasmazelluläre Portalinfiltrationen gekennzeichnet, die auf die Läppchenstruktur übergreifen und mit sog. Mottenfraßnekrosen und aktiven Fibrosierungen einhergehen.

Im wesentlichen kann eine Unterscheidung in chronische virale (virusinduzierte) und chronische autoimmune Hepatitiden getroffen werden.

9.2.2.1 Chronische virale Hepatitiden

Die Hepatitis B und die Hepatitis C können in chronische Verlaufsformen übergehen.
Die *chronische Hepatitis B*, klassifiziert als eine mehr als 6 Monate anhaltende Leberentzündung mit fortgesetzter Virusreplikation, tritt bei 10 % aller akut erkrankten Personen auf.

Häufig ist die akute Erkrankungsphase klinisch nicht apparent verlaufen. Immunsupprimierte Patienten (Personen unter Chemotherapie, Dialysepatienten, AIDS-Patienten) chronifizieren häufiger. Bei primär Immunkompetenten ist die Ursache für den chronischen Verlauf bis heute ungeklärt.

Die Aktivität der Erkrankung korreliert mit der HBV-spezifischen Immunreaktivität und verhält sich umgekehrt proportional zur Virusbelastung. Ein davon abweichendes Verhalten zeigen immunsupprimierte Personen und Patienten mit in der Neonatalperiode erworbenen Infektionen. Bei letzteren scheint eine Suppression der Immunreaktion zu bestehen.

Im natürlichen Verlauf (10–30 Jahre) geht die aktive Infektion in die inaktive Form mit inkompletter Replikation über. Im Serum ist dann ausschließlich HBsAg nachzuweisen.

Es ist eine inkomplette Inkorporation des Virusgenoms in das Wirtsgenom erfolgt. Der Vorgang ist reversibel und kann mit oder ohne äußere Einflüsse wieder in eine aktive Infektion übergehen. Die inkomplette Replikation soll mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert sein.

Die komplette Serokonversion mit Verschwinden der Virusmarker und Bildung von Anti-HBs ist bei der chronischen Hepatitis B ein sehr seltenes Ereignis.

Die morphologische Stadieneinteilung in chronisch persistierende Hepatitiden (periportale Infiltrationen) und chronisch aggressive Hepatitiden (ausgeprägte periportale Infiltrationen und Mottenfraßnekrosen) erlauben keine grundsätzliche prognostische Trennung.

Mit der Einstellung der aktiven Virusreplikation normalisieren sich die Transaminasen und die Symptome, die je nach Aktivität denen der akuten Krankheitsphase entsprechen, bilden sich zurück.

Eine virostatische und immunmodulierende Therapie mit Interferon bietet sich an. Nach einer derartigen Behandlung kommt es bei 30–50 % der Betroffenen zur Beendigung der aktiven Virusreplikation.

Alkohol und leberschädigende Noxen sind zu meiden. Eine spezielle Diät ist nicht erforderlich.

Die *Hepatitis C* chronifiziert in 30–60 % der Fälle.

Die Transaminasenerhöhungen überschreiten in der Mehrzahl der Fälle nicht das 2- bis 3fache der Norm. Morphologisch imponiert lange das Bild der chronisch lobulären Hepatitis.

Obwohl Symptomarmut vorherrscht, wird die chronische Hepatitis C in zunehmendem Maße als Ursache von Zirrhosen und primären Leberzellkarzinomen genannt.

Die Therapie erfolgt analog zur chronischen Hepatitis B mit Interferon. Die primäre Effektivität dieser Behandlung liegt bei 50 %. Sie wird durch eine Relapsquote von 25 % erheblich reduziert. Die Spontanremission der chronischen Hepatitis C wird mit 6 % angegeben.

Chronische Verlaufsformen der Delta-Hepatitis sind immer mit einer chronischen replikativen oder nonreplikativen Hepatitis B assoziiert.

Über die Effektivität einer therapeutischen Beeinflussung mit Interferon kann noch keine endgültige Aussage erfolgen.

9.2.2.2 Chronische autoimmune Hepatitiden

Chronische autoimmune Hepatitiden sind HBsAg-negative Erkrankungen, bei denen sich verschiedene Immunphänomene nachweisen lassen.

Ätiologie und Pathogenese. Es gibt eine Reihe von Indizien, die für eine Immunpathogenese sprechen:

- Besondere klinische Formen chronischer Lebererkrankungen mit Allgemeinsymptomen und schubweisem Verlauf (bei jungen Frauen sowie nach der Menopause mit Fieber, Arthralgien, Purpura).

Tabelle 9.13 Subtypen autoimmuner chronisch aktiver Hepatitiden (modifiziert nach KLEIN und BERG 1988)

Subtyp	Antikörper	Antigen	Klinische Bedeutung
I a) I b)	ANA/SMA SMA	Nukleoprotein glatte Muskulatur	häufig subklinisch; Manifestation als kryptogene Zirrhose
II	Anti-Aktin	Aktin	betrifft alle Altersgruppen, geringere Progredienz
III	Anti-LP	lösliches Antigen aus Leber und Pankreas	besonders bei jüngeren Frauen (Geschlechtsrelation von 9 : 1), meist starke Hypergammaglobulinämie
IV	Anti-LKM	Leber-Nieren-Mikrosomen	junge Mädchen, vermutlich schlechteste Prognose

- Genetische Aspekte (vermehrter Befall des weiblichen Geschlechts, gehäuftes Auftreten von Autoantikörpern bei Familienangehörigen von Patienten, Beziehungen zum HLA-System).
- Nachweis humoraler und zellulärer Immunphänomene (s. Symptomatik).
- Ansprechbarkeit gegenüber immunsuppressiver Therapie.

Symptomatik. Neben uncharakteristischen Abdominalbeschwerden können Allgemeinsymptome auftreten, die primär nicht an eine Lebererkrankung denken lassen: Fieber, Gelenkschmerzen, Hauteffloreszenzen, Amenorrhoe. Häufig findet sich eine ausgeprägte Hepatomegalie, oft auch eine Vergrößerung der Milz. Leber-Haut-Zeichen können nachweisbar sein.

Laboruntersuchungen fallen in unterschiedlichem Maße pathologisch aus, so daß chronische Hepatitiden mit mäßiger und starker Aktivität sowie ohne und mit Cholestase bzw. Synthesestörungen festgestellt werden. Häufig werden Hypergammaglobulinämie, Vermehrung von Immunglobulinen (bes. IgG, auch IgM) und Rheumafaktoren nachgewiesen.

Es lassen sich verschiedene Autoantikörper differenzieren, wodurch es möglich wird, Subtypen autoimmuner Hepatitiden zu diagnostizieren (Tab. 9.13).

Die Leberhistologie bietet das Bild der chronisch aktiven (aggressiven) Hepatitis mit Rundzellinfiltrationen in den Portalfeldern, sog. Mottenfraßnekrosen (piecemeal-Nekrosen) an der Läppchenperipherie, mehr oder weniger ausgeprägten Bindegewebsproliferationen (aktive Septen), zunehmender Zerstörung der Läppchenstruktur mit fließendem Übergang zur Zirrhose.

Differentialdiagnose. Da sich autoimmune Hepatitiden unter dem Bild einer akuten Hepatitis manifestieren oder in akuten Schüben verlaufen können, muß stets eine akute Virushepatitis oder eine toxische Hepatitis abgegrenzt werden. Eine Überlappung mit der primär-biliären Zirrhose ist möglich.

Therapie.

Autoimmune Hepatitiden reagieren in der Regel gut auf eine immunsuppressive Therapie. Empfehlenswert ist eine Glucocorticoidbehandlung mit Prednisolon über Monate bis Jahre (Initialdosis: 30–50 mg, Erhaltungsdosis: 5–10 mg Prednisolon).

Entscheidend ist eine sehr vorsichtige Dosisreduktion (2,5 mg-weise!) des Steroidpräparates. Ein Rebound-Effekt kann dennoch nicht sicher vermieden werden. Tritt keine Remission ein oder/und liegen Corticoid-Nebenwirkungen (Cushingoid, Diabetes mellitus) vor, empfiehlt sich eine Kombination mit Azathioprin (initial 100 mg, Reduktion auf 50–25 mg täglich).

Das wichtigste Erfolgskriterium ergibt sich aus der Bewertung der Leberhistologie. Nur dadurch wird erkennbar, ob nicht lediglich eine „Serumkosmetik“ mit verbesserten biochemischen und immunologischen Befunden eingetreten ist.

Eine eindeutige Prognose kann nicht getroffen werden. Aus der Tabelle 9.13 geht hervor, daß die nach dem Antikörperspektrum differenzierten Subtypen der Erkrankung auch eine unterschiedliche Prognose besitzen. Neben der möglichen Effektivität der immunsuppressiven Therapie muß damit gerechnet werden, daß Nebenwirkungen (Infektanfälligkeit, Diabetes mellitus, Osteoporose, Ulkuskrankheit) die Prognose trüben können.

9.2.2.3 Chronisch-destruktive nichteitrige Cholangitis, primär biliäre Zirrhose

Die chronisch-destruktive nichteitrige Cholangitis ist die präzirrhotische Verlaufsform der primär biliären Zirrhose. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit Hinweisen auf eine Immungenese.

Dieses Krankheitsbild ist in der Nähe der autoimmunen Hepatitiden, aber auch systematisch bei den Zirrhosen oder biliären Erkrankungen einzuordnen.

Ätiologie und Pathogenese. Einerseits spielen *genetische Faktoren* eine Rolle: Frauen sind etwa zehnmal häufiger als Männer betroffen; es bestehen Hinweise für eine familiäre Häufung (hinsichtlich manifest Erkrankter sowie Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern und einer IgM-Erhöhung bei Familienangehörigen). Zum anderen finden sich Indizien für eine *Autoimmunerkrankung*: Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern, IgM↑, Immunkomplexe↑, periduktuläre Immunozytenanhäufung, auffälliger Lymphozytentransformationstest, Kombination mit anderen Immunopathien (z. B. Erythematodes visceralis, Sklerodermie).

Es kann eine genetisch bedingte Abnormität der Immunantwort angenommen werden, wobei allerdings das korrespondierende Antigen unbekannt ist (Virus, Arzneimittel, Umweltfaktor).

Symptomatik. Nach einer jahrelangen asymptomatischen Phase (hier bereits positiver Antikörperbefund!) stellt sich ein hartnäckiger Pruritus als Initialsymptom ein. Der weitere Verlauf kann – wie in Abbildung 9.13 – skizziert werden.

Die Verbindung von Cholestasezeichen (beginnend mit Erhöhungen von γGT und alkalischer Phosphatase) und Immunphänomenen ist charakteristisch.

Die Gallenwege sind sonographisch und röntgenologisch unauffällig. Der Nachweis freier Gallenwege muß konsequent geführt werden (ggf. ERC bzw. PTC). Laparoskopisch zeigt sich eine vergrößerte, grüne, anfangs glatte, dann chagrinierte und später knotig umgebaute Leber. Histologisch lassen sich 4 Stadien beschreiben: Cholangitis und Pericholangitis (z. T. granulomatös), Gallengangswucherungen und -destruktionen, Vernarbung, knotiger Umbau.

Differentialdiagnose. Abzugrenzen sind in erster Linie chronisch cholestatisch verlaufende Krankheitsbilder: Chronisch aggressive Hepatitis, sekundär biliäre Leberzirrhose, chronische Cholangitis, primär sklerosierende Cholangitis, mechanisch bedingte Gallenwegsobstruktionen.

Therapie. Folgende Prinzipien sind zu erwägen:

- Symptomatische Behandlung des Juckreizes (8–24 g Cholestyramin/Tag), Antihistaminikum, Phenobarbital, kompetitive Hautreizung.

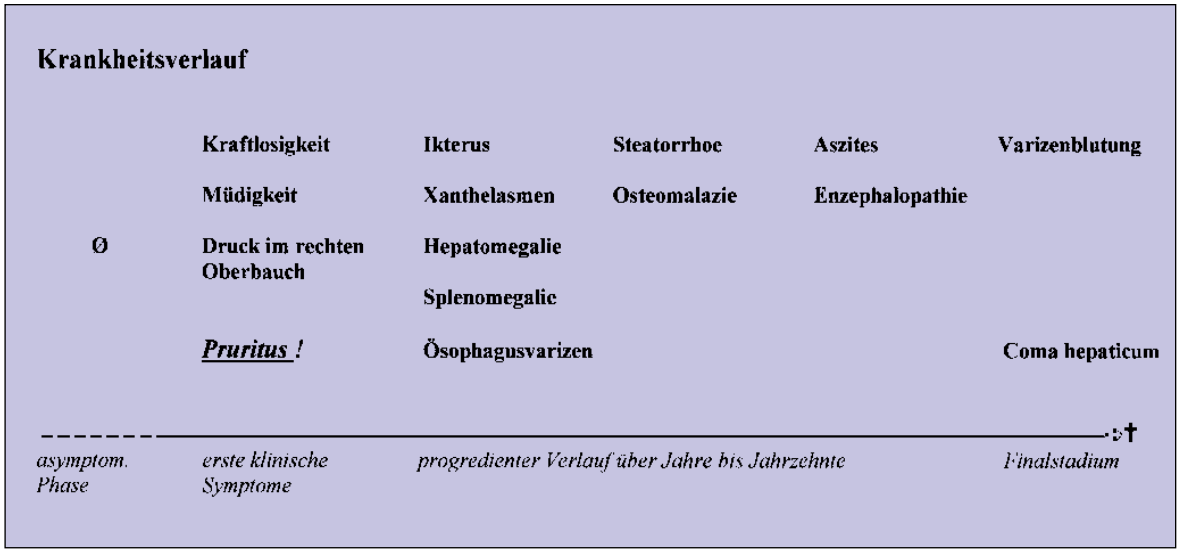


Abb. 9.13 Verlauf der primär bilären Zirrhose

- Substitution fettlöslicher Vitamine (Vitamin A: 300 000 E/Monat, Vitamin D: 15 mg Dekristol-Hydrosol/Monat, Vitamin K: 30 mg Kanavit/Monat).
- Bei Steatorrhoe Reduktion der Neutralfette auf 40 g/Tag und Gabe mittelkettiger Triglyceride (Ceres-Margarine).
- Therapieversuche mit D-Penicillamin (initial 125 mg/Tag, langsame Steigerung auf 300 bis 500 mg/Tag unter Kontrolle von Blutbild und Harnstatus) oder mit Azathioprin (50 bis 200 mg/Tag). Prednisolon kann im Frühstadium eingesetzt werden, bei fortgeschrittenen Fällen nur als ultima ratio indiziert (Osteoporose!).
- Ein neuer Therapieansatz berücksichtigt die bei diesem Krankheitsbild beobachtete intrazelluläre Akkumulation von potentiell hepatotoxischen Gallensäuren (z. B. Lithocholsäure). Durch die Zufuhr von Ursodesoxycholsäure (10 mg/kg Körpergewicht und Tag) wird eine Verschiebung im Gallensäuremuster erreicht, indem z. B. Lithocholsäure aus dem Gallensäurepool verdrängt wird.

In fortgeschrittenem Stadium ist die Indikation für eine Lebertransplantation gegeben.

Prognose. Die Erkrankung verläuft langsam (über Jahre bis zu zwei Jahrzehnten) und progredient bis zum Tode.

9.2.2.4 Granulomatöse Hepatitiden

Es handelt sich um herdförmige Veränderungen in der Leber, die als Mitreaktionen bei extrahepatischen Erkrankungen aufzufassen sind.

Ätiologie und Pathogenese. Diese polyätiologische reaktive Lebererkrankung kann durch infektiöse, toxische, allergotoxische, neoplastische und eine Reihe unbekannter Faktoren entstehen:

infektiös
- bakteriell: Tuberkulose, Lues (II, III), Brucellose (M. Bang), Typhus, Paratyphus, Tularämie, Lepra, Aktinomykose
- viral: infektöse Mononucleose
- mykotisch: Histoplasmose, Coccidiomykose
- parasitär: Amöbiasis, Lambliasis, Wurmbefall (Askaridose, Bilharziose, Fasciolose)

toxisch
- Beryllium
- Sulfonamide, Phenylbutazon, Hydralazin

neoplastisch
- Lymphogranulomatose, Non-Hodgkin-Lymphome
- Leukämie
- Osteomyelosklerose

verschiedene
- Sarkoidose
- M. Crohn, Colitis ulcerosa
- Periarteriitis nodosa
- Wegener-Granulomatose

Symptomatik. Im Vordergrund stehen die Symptome des Grundleidens. Die Leberbeteiligung wird oft übersehen. Gelegentlich kann aber auch die im Rahmen der Aufklärung von erhöhten Enzymaktivitäten durchgeführte Leberbiopsie eine granulomatöse Hepatitis aufdecken.

Sog. unspezifische Granulome (nur Rundzellen und Epitheloidzellen) finden sich bei zahlreichen Infektionskrankheiten, bei entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) und als Reaktion auf einige Arzneimittel (z. B. Phenylbutazon, Sulfonamide). Spezifische Granulome (zentrale Nekrose, Riesenzellen, epitheloide Zellen und Lymphozytenwall, ggf. auch bindegewebige Kapsel) lassen sich besonders bei der Tuberkulose und Sarkoidose nachweisen.

Therapie und Prognose sind vom Grundleiden abhängig.

9.2.3 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das irreparable Endstadium diffuser Lebererkrankungen verschiedener Ursachen. Als Leberzirrhose wird diejenige chronische Leberkrankheit bezeichnet, die durch einen destruktiven Umbau der Organstruktur mit Parenchymnekrosen, Herausbildung von Regeneratknoten (Pseudolobuli) und Bindegewebsstraßen charakterisiert ist und bei der sich durch die Einbeziehung der Gefäße in den Umbauprozeß eine klinisch bedeutsame portale Hypertonie entwickeln kann.

Der Pathologe diagnostiziert aus der Leberhistologie einen Umbau, wenn mehr als 50 % eines Läppchens durch eine intralobuläre Fibrose zergliedert ist. Wird nahezu das gesamte Organ auf diese Weise umgebaut, liegt makroskopisch eine Zirrhose vor. Für den Kliniker kann nur dann

eine Zirrhose-Nomenklatur nützlich sein, wenn sie ihm Hinweise für die Therapiebedürftigkeit, Behandlungsform, Prognose und Begutachtung gibt.

Unter dieser Voraussetzung ist die Klassifizierung einer Leberzirrhose nach drei Aspekten vorzunehmen:

Nach der Ätiologie:
- hepatitische Leberzirrhose
- alkoholische Leberzirrhose
- biliäre Leberzirrhose (primär biliär, sekundär biliär)
- kryptogene Leberzirrhose (ohne nachweisbare Ätiologie)
- Stauungszirrhose
- seltene Zirrhoseformen mit definierter Ätiologie (Hämochromatose, M. Wilson, Galaktosämie, Fruktoseintoleranz, Mukoviszidose, cholangiodysplastische Zirrhose, Zirrhose bei α_1-Antitrypsinmangel)

Nach dem Aktivitätsgrad:
(Histologie, Aminotransferasen, Immunphänomene)
- aktiv (florid, progredient)
- inaktiv (stationär)

Nach der portalen Situation:
- kompensiert
- dekompensiert
  mit Aszites
  mit Ösophagusvarizen
  mit Splenomegalie/Hypersplenismus
  mit porto-systemischer Enzephalopathie.

Darüber hinaus wird empfohlen, im Vordergrund stehende Funktionsstörungen in der Formulierung der Diagnose zu berücksichtigen, z. B. mit deutlich reduzierter Syntheseleistung, mit ausgeprägter Cholestase, mit nachweisbaren Immunphänomenen.

Auf diese Weise können sich als Beispiele für eine differenzierte Diagnose ergeben:
- hepatitische, aktive, dekompensierte (Aszites) Zirrhose mit schwerer Synthesestörung
- alkoholische, inaktive, kompensierte Zirrhose mit mäßiger Cholestase
- kryptogene, aktive, dekompensierte (Ösophagusvarizen, Enzephalopathie) Zirrhose mit Immunphänomenen usw.

Neben dieser klinisch relevanten Nomenklatur gibt es eine Reihe morphologisch orientierter Termini, die bei der makro- und mikroskopischen Betrachtung der Leberzirrhose (Laparoskopie, Obduktion, Histologie) Anwendung finden. Nach Thaler 1987 kann eine *morphologische Einteilung* nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen werden:

Nach der Lebergröße
- hypertrophisch
- normotrophisch
- atrophisch

Nach der Knotengröße
- grobknotig (lobär)
- grobknotig (nodulär)
- feinknotig (granulär)
- gemischtknotig

Nach dem Bindegewebe
- (Narbenleber)
- diffus septal (anulär)
- unvollständig septal

Nach dem feingeweblichen Aufbau
- multilobulär
- monolobulär
- pseudolobulär
- Mischformen

Ätiologie und Pathogenese. In der Rangfolge der Zirrhose-Ursachen ergibt sich folgendes Bild:

- 40–50 % alkoholbedingte Zirrhosen
- je 25 % hepatitische und kryptogene Zirrhosen
- etwa 10 % biliäre Zirrhosen
- 1 % seltene Zirrhoseformen.

Alkoholbedingte Leberzirrhosen (siehe auch 9.2.5) entstehen in Abhängigkeit von Abususmenge und -dauer. Nach einem Mißbrauch über 15 Jahre lassen sich bei 50 % der Alkoholiker Zirrhosen nachweisen, wobei tägliche Dosen von über 60 Gramm bei Männern und über 20 Gramm bei Frauen zirrhogen wirken.

In pathogenetischer Hinsicht werden eine unmittelbar toxische Wirkung von Ethanol und/ oder Acetaldehyd mit Entstehung von Nekrosen und nachfolgender Bindegewebsentwicklung oder/ und ein direkt fibroblastischer Effekt erörtert.

Hepatitische Leberzirrhosen haben ihren Ursprung in einer akuten Virushepatitis B oder non-A, non-B.

Sie entwickeln sich in der Regel nach Jahren über das Stadium einer chronisch-aktiven Hepatitis (mikronoduläre Form). Seltener kann eine Zirrhose unmittelbar nach schweren Hepatitisverläufen mit massivem Parenchymuntergang entstehen (makronoduläre Form).

Biliäre Leberzirrhosen sind Folgen chronisch-obstruktiver Gallenwegsveränderungen und aszendierender Cholangiohepatitiden (siehe auch 4.2).

Extrahepatische Abflußstörungen (Lithiasis, Striktur, Tumor, Parasiten, Zysten) und Infektionen, die auch bei insuffizientem Verschlußmechanismus (Zustand nach Anlage biliodigestiver Anastomosen) auftreten können, verursachen die Entstehung sekundär biliärer Zirrhosen. Primär biliäre Zirrhosen dagegen sind das Resultat von Autoimmunprozessen im Bereich der kleinen intrahepatischen Gallengänge.

Kryptogene Leberzirrhosen werden diagnostiziert, wenn keiner der ätiologischen Hauptfaktoren nachzuweisen ist.

Im Grunde genommen ist diese Diagnose ein Eingeständnis für heute noch unvollkommene Vorstellungen über Ätiologie und Pathogenese chronischer Leberkrankheiten und Unzulänglichkeiten der Leberdiagnostik. Bei Inanspruchnahme moderner diagnostischer Verfahren läßt sich der Anteil kryptogener Zirrhosen zunehmend verringern. Wahrscheinlich befinden sich in dieser Sammeldiagnose chronische Infektionen mit Viren der non-A, non-B-Gruppe, medikamentös-toxische Leberschäden (Oxyphenisatin, INH, Methotrexat, alpha-Methyldopa u. a.), Lebererkrankungen durch Berufsnoxen (Arsen, DDT, HCH, Tetrachlorkohlenstoff, Vinylchlorid u.a.) und andere Umweltstoffe(?) sowie seltene Stoffwechselkrankheiten (α_1-Antitrypsinmangel, Hämochromatose, M. Wilson).

Für die formale Pathogenese der Leberzirrhosen können nach Thaler folgende Vorgänge verantwortlich gemacht werden (Abb. 9.14):

- *Brückennekrosen* (vom Läppchenzentrum bis zum Portalfeld) mit nachfolgendem Kollaps der Nekrosezonen, Ausbildung passiver Septen, Regeneration des erhaltenen Parenchyms mit Pseudolobuli-Bildung, Entwicklung gemischtknotiger Zirrhosen (Typ I bei schwer verlaufender Virushepatitis, Alkoholabusus).
- *Periportale Nekrosen* („Mottenfraßnekrosen“) mit sukzessiver Parenchymabschmelzung von der Läppchenperipherie her, Entwicklung aktiver Septen mit Isolierung von Läppchen, Herausbildung feinknotiger Zirrhosen (Typ II bei chronisch-aktiver Hepatitis, chronischer Cholangitis).
- *Kombinationen beider Typen*, so daß die Läppchenstruktur von innen und außen her zerstört wird, Entwicklung sehr feinknotiger Zirrhosen (Typ III bei stark aktiver chronisch-aktiver Hepatitis).

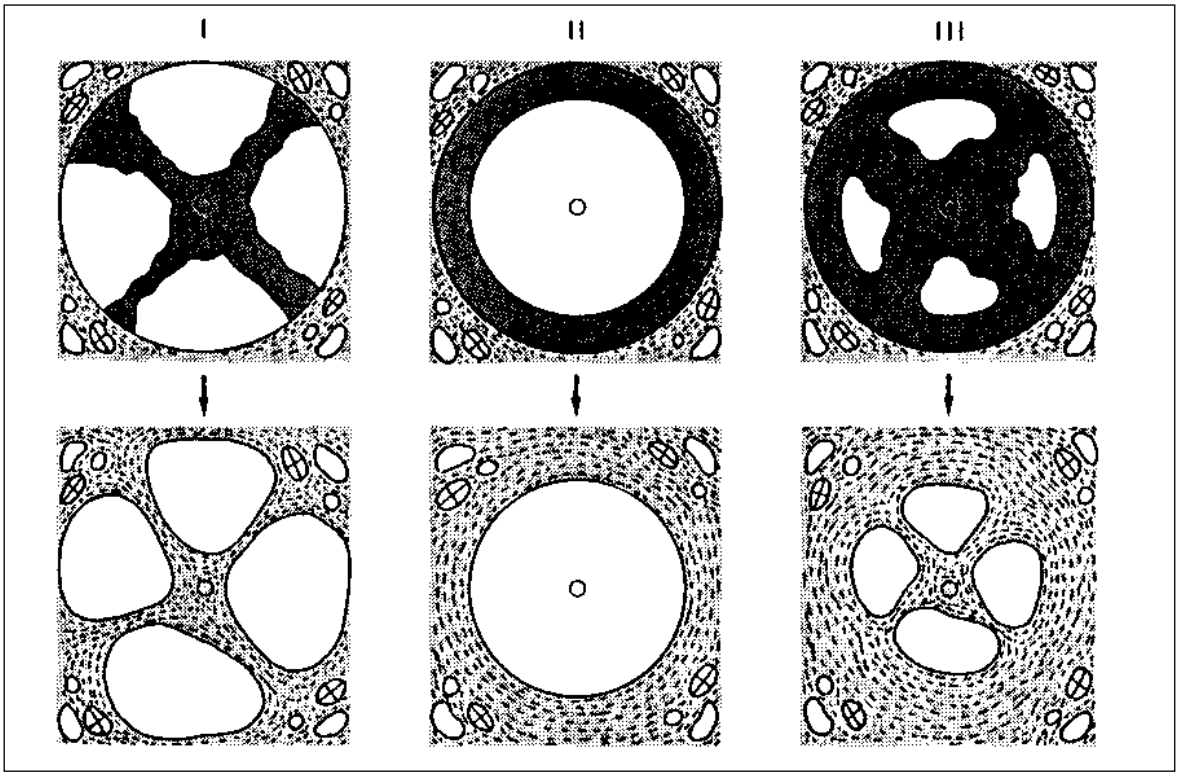


Abb. 9.14 Formale Pathogenese der Leberzirrhose nach Thaler. Erläuterungen der Typen I–III im Text

Symptomatik (siehe auch 9.2.8).

Das klinische Bild der Leberzirrhose variiert von der absoluten Symptomfreiheit bei völliger Leistungsfähigkeit bis hin zum Coma hepaticum.

Leberzirrhosen können zeitlebens unentdeckt bleiben und imponieren als Zufallsbefund bei Obduktionen (sog. latente oder stumme Zirrhosen).

Bei Leberzirrhose-Patienten können verschiedene *Erstsymptome* auftreten:

- Allgemeinsymptome (Leistungsabfall, rasche Ermüdbarkeit, großes Schlafbedürfnis, psychische Auffälligkeiten, Verlust von Libido und Potenz, Gewichtsabnahme, Pruritus).
- Abdominalsymptome (Druck im rechten Oberbauch, Völlegefühl, Blähungen, Inappetenz, Übelkeit, Brechreiz, Stuhlunregelmäßigkeiten).
- Lebersymptome (Hepatomegalie bei etwa zwei Drittel aller Patienten, Splenomegalie; Ikterus, Stuhlentfärbung, bierbrauner Harn; Leber-Haut-Zeichen, vor allem Spider-Naevi und Palmarerythem; Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie).

In der klinischen Praxis gibt es immer wieder 3 hauptsächliche Möglichkeiten wie Leberzirrhotiker „auffallen“. Erstens suchen die Patienten den Arzt auf, weil sie Beschwerden haben. Zweitens findet der Arzt bei Einstellungs-, Reihen- und anderen Untersuchungen zufällig objektive Hinweissymptome (Hepatomegalie, Splenomegalie, Subikterus, Leber-Haut-Zeichen). Drittens macht sich die Krankheit erstmalig mit einer lebensbedrohlichen Komplikation bemerkbar (akute Ösophagusvarizenblutung, Aszitesentwicklung, Bewußtseinseintrübung).

Die letzte Möglichkeit trifft besonders für alkoholbedingte Zirrhosen zu.

Die Diagnose einer Leberzirrhose ist sehr wahrscheinlich, wenn ausgeprägte Leber-Haut-Zeichen als Ausdruck einer Parenchyminsuffizienz und portalen Hypertonie vorhanden sind (siehe auch 1.2.1): Multiple und große Spider-Naevi, kräftiges Palmarerythem, Lackzunge und -lippen, Gynäkomastie, Hodenatrophie, Verlust der sekundären Behaarung, hämorrhagische Diathese (Purpura, Hämatome), Bauchwandvenenzeichnung, Aszites.

Bei alkoholbedingten Zirrhosen findet man nicht selten Dupuytren-Kontrakturen und Parotishypertrophie neben allgemeinen Hinweisen auf eine chronische Alkoholintoxikation (Chemosis, Fingertremor, Lid- und Zungenflattern).

Das Krankheitsbild biliärer Zirrhosen wird durch die chronische Cholestasesymptomatik geprägt (Verdin- bis Melasikterus, Kratzeffekte, Xanthelasmen und Xanthome, Vitamin-A-, D-, K-Mangelerscheinungen).

Bei einer Leberzirrhose können prinzipiell alle klinisch-chemischen Untersuchungen normal bis hochgradig pathologisch ausfallen.

An eine Zirrhose muß aber immer gedacht werden, wenn bestimmte Funktionsbereiche deutliche Veränderungen aufweisen: Synthesestörung (Quick-Wert↓, durch Vitamin K_1-Gaben unbeeinflußbar; Serumalbumin↓, Cholinesterase↓), Dysproteinämie (Gammaglobulin↑), verminderte Exkretionsleistung (Bilirubin↑), Einschränkung der Entgiftungsleistung, Kollateralen (Ammoniak↑), Störung der Zellintegrität (ASAT > ALAT, DeRitis-Quotient > 1).

Aufgrund pathologischer Einzelparameter sind erste Rückschlüsse auf die Ätiologie von Zirrhosen möglich (Tab. 9.14).

Bei Zirrhose-Verdacht, insbesondere bei Hinweisen auf portale Hypertonie (Aszites, Splenomegalie, verstärkte Bauchwandvenenzeichnung) muß nach Ösophagusvarizen gefahndet werden.

Während bei der Röntgenuntersuchung nur in etwa 50 % der Fälle der Nachweis gelingt, kann die Endoskopie bereits beginnende Varizen aufdecken.

Die Zirrhose-Diagnose wird mittels *Laparoskopie* und gezielter *Biopsie* gesichert.

Wird hingegen durch Leberblindbiopsie Gewebe gewonnen, so kann, bedingt durch die Eigenheiten der Umbauleber, der Pathologe auch zu anderen histomorphologischen Diagnosen kommen: Normale Leber, Fibrose, chronisch-persistierende Hepatitis, chronisch-aktive Hepatitis ohne oder mit Umbau.

Tabelle 9.14 Hinweise auf die Zirrhose-Ätiologie auf Grund von Laboruntersuchungen

Ätiologie	Parameter
Alkoholabusus	γGT, IgA, Triglyzeride, MCV
Immunprozeß	ANA, SMA, AMA u. a. Antikörper, Immunglobuline, zelluläre Immunreaktionen
Virusinfekt	HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc, Anti-HCV
Gallenwegserkrankung	gGT, AP, Bilirubin, Cholesterol, Gallensäuren, IgM, AMA
Hämochromatose	Serumeisen, Transferrin, Ferritin, Desferal-Test
M. Wilson	Kupfer im Serum und Harn, Coeruloplasmin
α_1-Antitrypsinmangel	α_1-Antitrypsin

Therapie. Siehe auch 9.2.8.2; 9.2.8.3.

Diätetische Therapie: Ist nur bei Vorliegen von Komplikationen indiziert:

- bei Aszites: Flüssigkeitsbeschränkung unter 750–1 000 ml/Tag, Kochsalzreduktion unter 3 g/Tag
- bei hepatischer Enzephalopathie: Eiweißbeschränkung unter 60 g/Tag, Austestung der individuellen Eiweißtoleranz.

Pharmakotherapie. Bei chronisch-aktiver Hepatitis mit Umbau und Zirrhose ohne portale Hypertonie Glucocorticoidtherapie unter den gleichen Bedingungen und in ähnlicher Weise wie bei chronisch-aktiver Hepatitis (siehe 9.2.2.2). Azathioprin bei kompletter Zirrhose kontraindiziert (mangelhafter Abbau zu wirksamen Metaboliten, dadurch fehlende Wirkung und vermehrt Nebenwirkungen). Glucocorticoidtherapie (Prednisolon) führt bei portaler Hypertonie (Aszites, Ösophagusvarizen) oft zur vermehrten Flüssigkeitsretention und zur Provokation einer Ösophagusvarizenblutung. Erste klinisch-kontrollierte Untersuchungen zur Hemmung der Fibrogenese durch Colchizin sind bisher nicht überzeugend.

Bei alkoholbedingter Zirrhose ist konsequente Alkoholabstinenz als einzig wirkungsvolles Therapieprinzip, auch noch beim Vorliegen von Komplikationen (Ikterus, Aszites, Ösophagusvarizen, Enzephalopathie), sinnvoll.

Glucocorticoide sind bei allen Formen der alkoholischen Leberschädigung (besonders bei Hepatitis und Zirrhose) kontraindiziert, da eher eine Verkürzung der Überlebenszeit beobachtet wurde. Auch bei akuter Alkoholhepatitis haben sie keine eindeutige protektive Wirkung.

Bei sekundär biliärer Zirrhose besteht nach operativer Sanierung der Gallenwege eine gute Prognose.

Primär biliäre Zirrhose siehe 9.2.2.3.

Prognose. Durch die modernen Prinzipien der Therapie von Zirrhose-Komplikationen können Lebensqualität und -erwartung von Zirrhotikern verbessert werden. Das Grundleiden „Leberzirrhose“ begrenzt aber letztlich die Lebensdauer der Patienten und damit alle weiteren therapeutischen Bemühungen. Die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose ist vorrangig abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (Aktivität, portale Hypertonie, Funktionsstörungen?), von der Therapie der Komplikationen und der Mitarbeit der Patienten (besonders bei Alkoholgenese). Mit Hilfe der grob orientierenden Stadieneinteilung nach Child (Tab. 9.15) kann eine Einschätzung der Entwicklungsstufe und Prognose der Zirrhose versucht werden. Die beobachteten 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 5 und 50 %. Patienten mit Aszites, Koma, Ikterus haben eine schlechtere Prognose (5-Jahres-Überlebensrate 5–10 %) als Patienten nach porto-systemischen Shuntoperationen, die eine positive Auslese darstellen (30 bis 50 %). Die Überlebensrate von Patienten mit alkoholischer Zirrhose liegt meist über der nicht-alkoholisch bedingter Zirrhosen (Einfluß der Abstinenz!). Die mittlere Überlebenszeit von Leberzirrhotikern beträgt 2 bis 5 Jahre.

Die *Haupttodesursachen* bei Leberzirrhose sind (unabhängig von der Genese der Krankheit):

- Coma hepaticum 40–50 %
- Ösophagusvarizenblutung 20–30 %
- primäres Leberkarzinom 5–10 %
- sonstige Ursachen (Infektionen, Herzinfarkt, Unfälle u. a.) 20 %

9.2.4 Toxische Leberschäden

Toxische Leberschäden entstehen durch exogene Zufuhr hepatotoxisch wirksamer Substanzen (Alkohol, Arzneimittel, chemische Arbeitsstoffe u. a.). Bei insgesamt zunehmender Inzidenz treten sie als akute oder chronische Lebererkrankungen unter vielfältigen klinischen Erscheinungsbildern auf. Unter Berücksichtigung von chemischer Struktur des Stoffes und Reaktion des Organismus können obligate und fakultative Hepatotoxine unterschieden werden:

Merkmal	obligate Hepatotoxine (Intrinsische Hepatotoxizität)	fakultative Hepatotoxine (Idiosynkrasie)
Voraussagbarkeit	+	0 – →(+)
Dosisabhängigkeit	+	0 – →(+)
Latenzzeit	kurz	variabel
Reproduzierbarkeit	+	0 – →(+) (nur in speziellen Modellen)

Zu den obligat hepatotoxisch wirksamen Substanzen mit vorhersagbarer Wirkung gehören z. B. Tetrachlorkohlenstoff und Toxine des Knollenblätterpilzes, zu den fakultativ hepatotoxisch wirksamen Stoffen, deren Wirkung nicht vorhersagbar ist, zählen viele Medikamente.

Diese allgemein übliche Einteilung hepatotoxisch wirksamer Substanzen sollte allerdings durch eine Betrachtungsweise ergänzt werden, die die eigentliche (intrinsische) Toxizität des Stoffes und die Empfindlichkeit des Organismus berücksichtigt. Auf diese Weise können Agentien, die nicht in ein polares Schema passen, Einordnung finden (Abb. 9.15).

Über das biochemische Äquivalent der Hepatotoxizität gibt es zahlreiche Vorstellungen (Tab. 9.16).

9.2.4.1 Alkoholbedingte Leberschäden

Gegenwärtig ist Ethanol die Lebernoxe Nr. 1! Toxische Leberschäden sind daher in erster Linie als alkoholbedingt anzusehen. Das klinisch-morphologische Spektrum reicht von Leberverfettungen unterschiedlichen Grades über die Alkoholhepatitis bis hin zur Leberzirrhose.

Ätiologie und Pathogenese. An der Hepatotoxizität von Alkohol gibt es keinen Zweifel.

Zahlreiche Studien über den Zusammenhang zwischen Pro-Kopf-Verbrauch an Alkohol und der Zirrhosemortalität sowie über die Zirrhosehäufigkeit bei Alkoholikern in Abhängigkeit von der Trinkmenge bestätigen diesen Sachverhalt.

Der oxidative Abbau des Ethanols erfolgt fast ausschließlich in der Leber unter dem Einfluß der Alkoholdehydrogenase und des mikrosomalen Ethanol-oxidierenden Systems (MEOS) (Abb. 9.16). Die metabolischen Konsequenzen eines chronischen Alkoholkonsums sind vielfältig (Abb. 9.17).

Bei der Entstehung alkoholtoxischer Leberschäden spielen exogene und endogene Einflüsse eine Rolle:

- Exogene Einflüsse: Als Hauptfaktor muß der Alkoholabusus (Menge, Dauer, Kontinuität) angesehen werden. Die kritische Dosis liegt für Männer bei 60 g, für Frauen bei 20 g reinen Alkohols/Tag. Daneben werden Begleitstoffe (Fuselöle, Formaldehyd, Farbstoffe), Verunreinigungen (Pestizide), unzureichende

Tabelle 9.15 Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad (Klassifikation nach CHILD und TURCOTTE)

Kriterien	Punkte 1	2	3
Serumbilirubin (µmol/l)	< 40	40–60	> 60
Serumalbumin (g/l)	> 35	30–35	< 30
Aszites	kein	wenig	erheblich
Enzephalopathie	keine	geringe	schwere
Ernährungszustand	gut	mäßig	schlecht
Punktsumme	5–7	8–10	11 und größer
Gruppe	A	B	C

Tabelle 9.16 Bekannte oder vermutete biochemische Störung durch Hepatotoxine (nach Zimmermann 1982)

Biochemische Störung	Histologische Veränderungen	Beispiel
Lipidperoxidation Chloro-alkylierung von Lipiden Proteindenaturierung	Nekrose Verfettung ±Karzinom	CCl_4
Bindung an Membranrezeptoren	Nekrose	Phalloidin
Alkylierung von Molekülen von Kern (und Zytoplasma)	Nekrose Karzinom	Dimethyl- und andere Nitrosamine Thiocetamid?
Arylierung von Zellproteinen	Nekrose	Brombenzol, Acetaminophen
Bindung oder Blockade der tRNS	Verfettung	Tetrazyklin
ATP-Mangel	Verfettung	Aethionin
Aethylierung von Molekülen	(Karzinom)	Aethionin
UTP-Mangel	Nekrose, Verfettung, ± Karzinom	Galaktosamin
Bindung an Thiolgruppen	Nekrose, Verfettung, ± Karzinom	Arsen
Bindung des aktiven Metaboliten an Moleküle des Kerns (und Zytoplasma?)	Nekrose, Verfettung, vaskuläre Läsionen Karzinom	Aflatoxine, Pyrrolizidin-Alkaloide Aflatoxine, Pyrrolizidin-Alkaloide, Vinylchlorid

Ernährung und Arzneimittel-Interaktionen als zusätzliche Schadfaktoren angenommen.

- Endogene Einflüsse: Genetische Disposition (höhere Empfindlichkeit des weiblichen Geschlechts, niedrigere Aktivität der Acetaldehyddehydrogenase bei Japanern), immunologische Prozesse (gegen Hyalin?), präexistente Leberschäden (z. B. chronische Virushepatitiden) und andere Erkrankungen (Zustand nach Magenresektion, Malabsorptionssyndrom, Diabetes mellitus).

Symptomatik.

Der alkoholtoxische Leberschaden tritt klinisch überwiegend als Fettleber, Alkoholhepatitis oder Leberzirrhose in Erscheinung (Synopsis siehe Abb. 9.18).

Alkoholbedingte Fettleber

Etwa 30–50 % aller Fettlebern sind auf eine Alkoholgenese zurückzuführen.

Die alkoholbedingte Fettleber ist die früheste Manifestation (bereits nach wenigen Wochen!) eines Leberschadens durch überhöhten Alkoholkonsum. Sie kann völlig symptomlos verlaufen; ein Druckgefühl im rechten Oberbauch ist möglich.

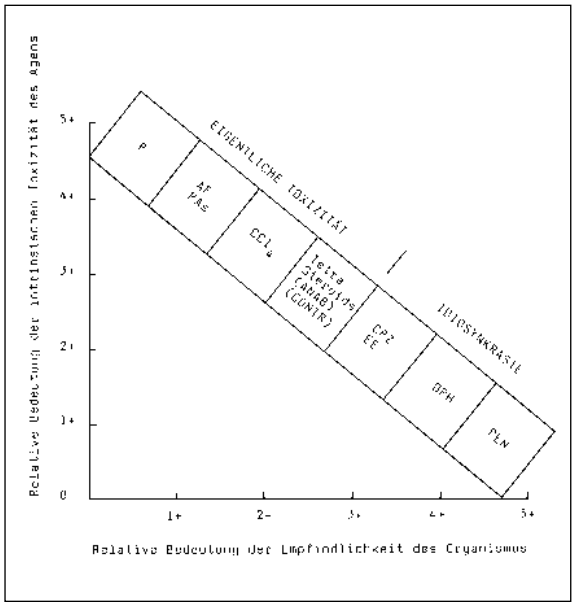


Abb. 9.15 Beziehungen zwischen der Toxizität chemischer Substanzen und der relatitiven Empfindlichkeit des Organismus (P = weißer Phosphor, AF = Aflatoxin, PAs = Parrolizidin-Alkaloide, CCl_4 = Tetrachlorkohlenstoff, Tetra = Tetrazykline, ANAB = anabole Steroide, CONTR = kontrazeptive Steroide, CPZ = Chlorpromazin, EE = Erytromyzinestolat, DPH = Phenytoin, PEN = Penizillin) (nach Zimmermann 1982)

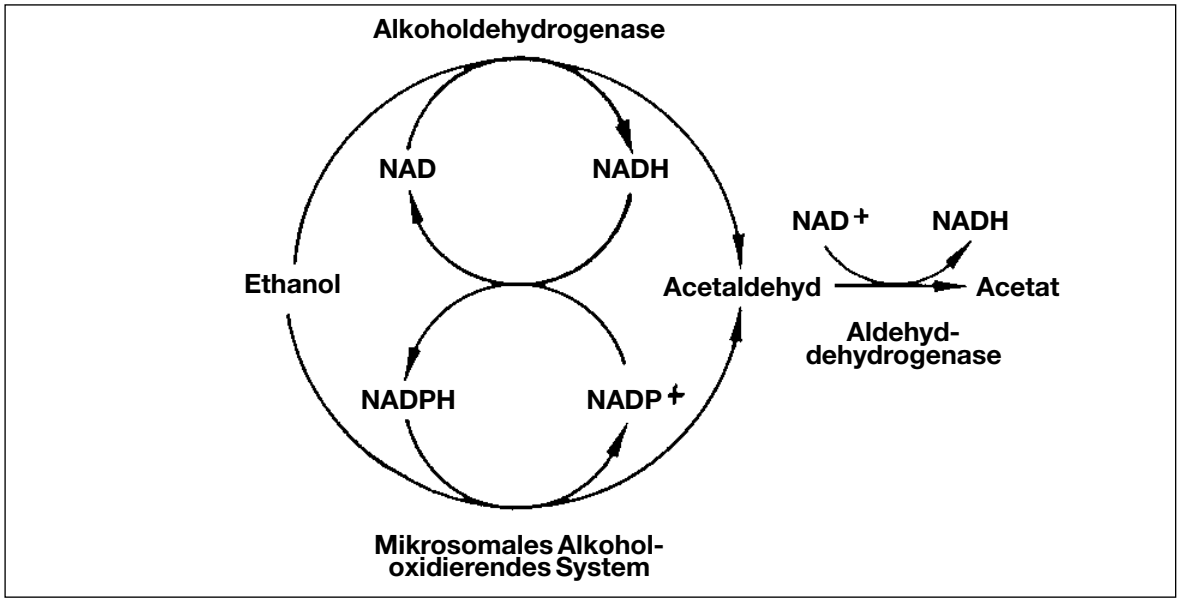


Abb. 9.16 Ethanolabbau in der Leber

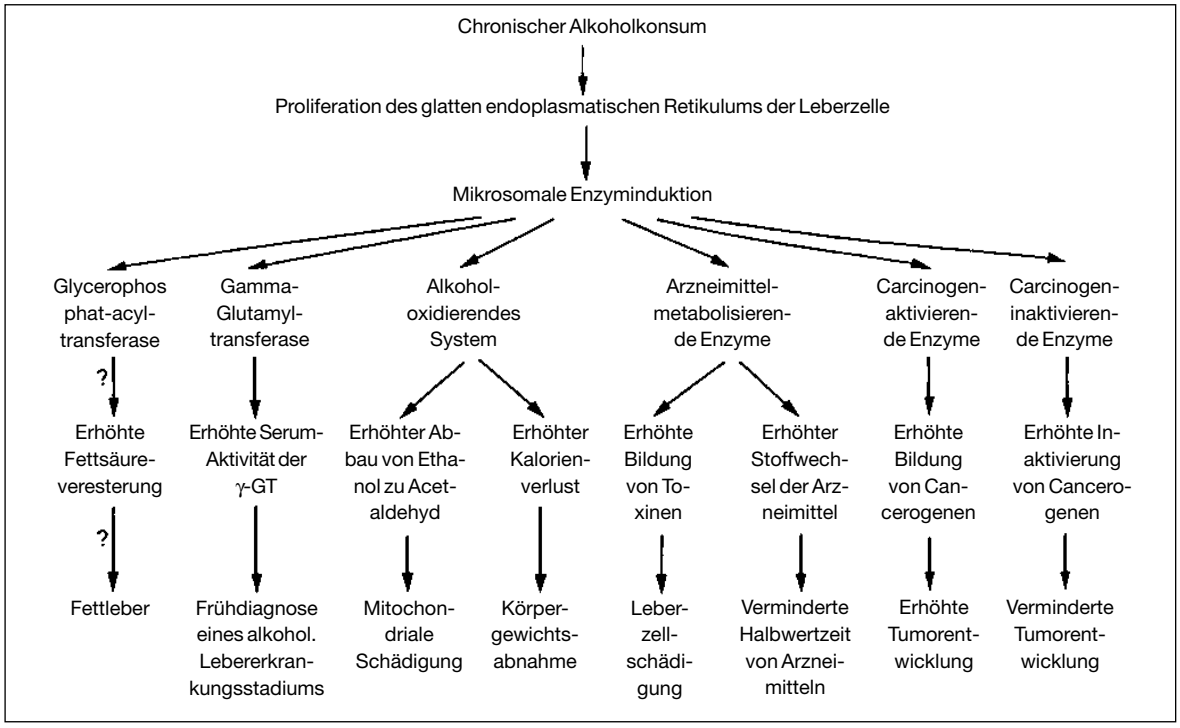


Abb. 9.17 Klinische Formen chemisch-toxischer Leberschäden (nach Teschke 1987)

Bei der Palpation findet sich eine vergrößerte, derbelastische, indolente Leber mit glattem Rand.

Neben der meist deutlich erhöhten Gamma-GT wird häufig eine Aktivitätssteigerung der ALAT (weniger der ASAT) nachweisbar. In etwa einem Drittel aller Fälle liegt eine Hyperlipoproteinämie vor.

Eine Leberbiopsie sollte angestrebt werden, weil nur so neben dem Fettleber-Befund eine sog. Maschendrahtfibrose (ausgehend vom Läppchenzentrum) sowie eine zentrolobuläre perivenöse Fibrose als möglicherweise ungünstiges Zeichen (Zirrhose-Vorstadium?) diagnostiziert werden können.

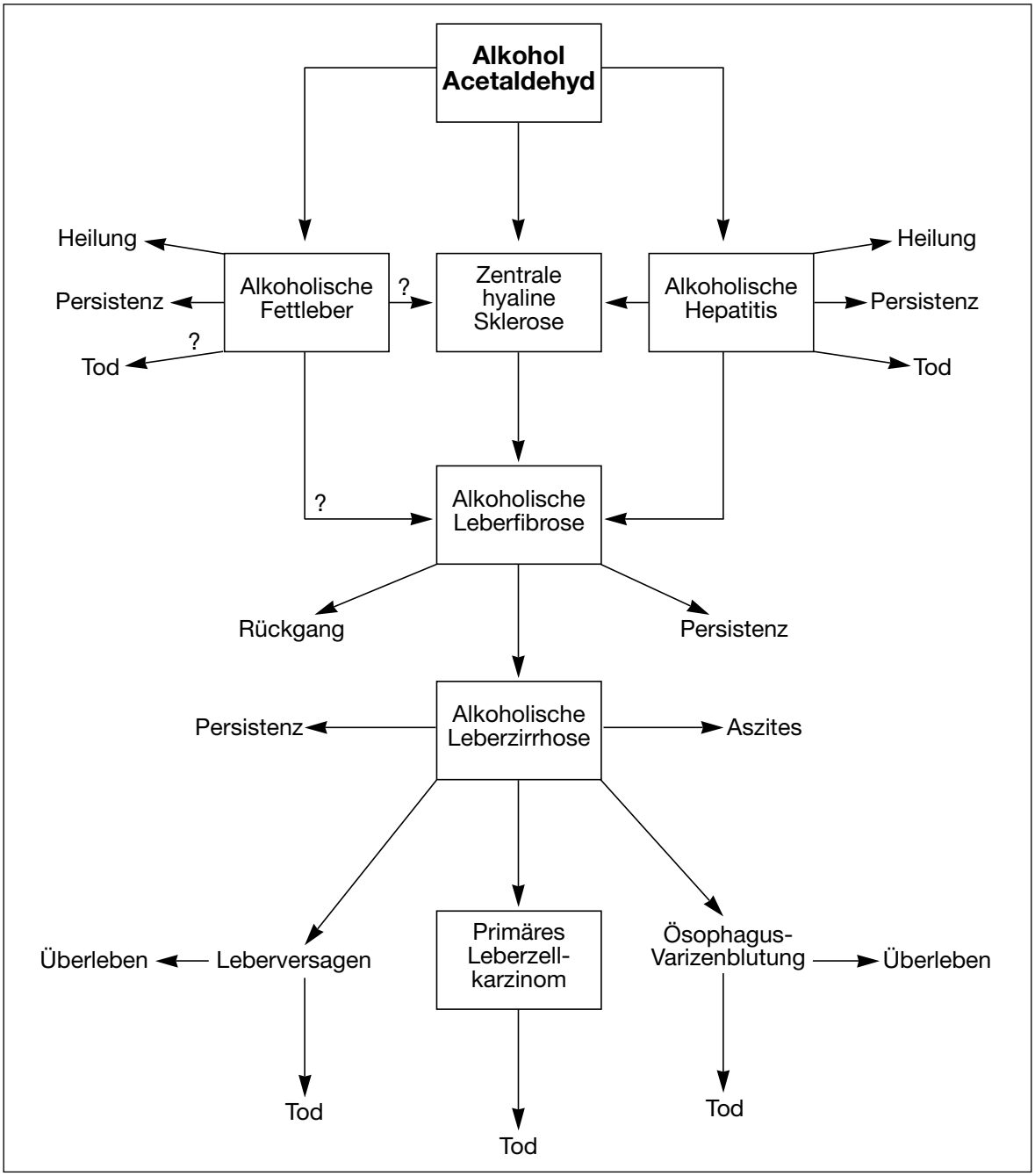


Abb. 9.18 Stadien der alkoholbedingten Leberschäden (nach Teschke 1987)

Alkoholbedingte Hepatitis

Sie entwickelt sich in der Regel erst nach jahrelangem Abusus. Sie kann als Bindeglied zwischen reversibler Fettleber und irreversibler Zirrhose betrachtet werden.

Die zumeist vorliegende chronische Verlaufsform unterscheidet sich im klinischen Bild nicht von der Fettleber. Die Enzymaktivitäten sind deutlicher pathologisch verändert. Histologisch werden neben dem Befund einer Fettleberhepatitis mit läppchenzentralem Beginn im Zytoplasma die sog. Mallory-Körper (alkoholisches Hyalin) nachweisbar. In der Umgebung von Hepatozyten mit Hyalin finden sich leukozytäre Infiltrationen. Auch läßt sich die Maschendrahtfibrose diagnostizieren.

Selten entwickelt sich eine akute Alkoholhepatitis mit dramatischer klinischer Symptomatik: Bauchschmerzen, Fieber, Ikterus, rasche Ausbildung von Zeichen der portalen Hypertonie und Enzephalopathie.

Neben Entzündungsreaktionen (BSR-Erhöhung, Leukozytose) sind die konventionellen Leberproben erheblich pathologisch verändert.

Alkoholbedingte Zirrhose

Für etwa 50 % aller Zirrhosen muß eine Alkoholätiologie angenommen werden.

Klinische Symptomatik, biochemisches Syndrom und Morphologie siehe Kapitel 9.2.3 und 9.2.8.2. Zusätzlich finden sich anamnestische und klinische Hinweise auf eine Alkoholkrankheit (siehe Differentialdiagnose).

Bei der Differentialdiagnose müssen zwei Wege beschritten werden: Identifikation des Stadiums bzw. der klinischen Erscheinungsform der alkoholbedingten Leberschädigung und Abgrenzung anderer Ursachen von Fettleber, Hepatitis und Zirrhose. In diesem Zusammenhang sollen noch einmal die wesentlichen Merkmale alkoholtoxischer Leberschäden hervorgehoben werden.

- Psychosoziale Symptome: Arbeitsunfähigkeiten bzw. Abwesenheiten vom Arbeitsplatz, Arbeitsunfälle und Inanspruchnahme des Gesundheitswesens sind besonders häufig.
- Klinische Symptome: Neben diversen abdominellen Beschwerden Klagen über Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Nervosität. Auffällig sind Foetor, Gesichsröte, injizierte Skleren, Tremor, Schweißneigung, Hypertonie, Hepatomegalie.
- Laborbefunde: Deutliche Enzymaktivitätssteigerung der Gamma-GT, ASAT:ALAT > 2,0, IgG:IgA < 3,35, MCV > 100 fl, Erhöhung von Lipidparametern und Harnsäure.
- Leberhistologie: Verfettung bis Fettleber, Mallory-Körperchen, Riesenmitochondrien, Siderose, Fibrose, Cholestase.

Die einzig wirkungsvolle Behandlung besteht in der absoluten und anhaltenden Alkoholkarenz!

Bei der akuten Alkoholhepatitis werden hochdosierte intravenöse Glucocorticoidgaben (mehrere g/Tag) versuchsweise eingesetzt. Liegen Zirrhose-Komplikationen vor, müssen entsprechende therapeutische Maßnahmen getroffen werden (siehe 9.2.8.2; 9.2.8.3).

Eine Fettleber bildet sich innerhalb von 14 Tagen komplett zurück. Die chronische Alkoholhepatitis kann innerhalb von 3 Monaten unter dem Bild einer zentrolobulären Sklerose ausheilen. Selbst bei Zirrhosen finden sich noch überzeugende Karenzeffekte in Form besserer 5-Jahres-Überlebensraten.

9.2.4.2 Arzneimittelbedingte Leberschäden

Im Hinblick auf die Vielzahl der Arzneimittel und die Häufigkeit ihrer Anwendung sowie in Anbetracht unzähliger Berichte über vielfältige Nebenwirkungen an der Leber müssen arzneimittelbedingte Leberschäden bei allen Erkrankungen der Leber und Gallenwege differentialdiagnostisch bedacht werden.

Das klinisch-pathologische Spektrum umfaßt folgende Krankheitsbilder: Hepatose (ohne und mit Hepatitis/Cholestase), Arzneimittelhepatitis, granulomatöse Hepatitis, chronisch-aggressive Hepatitis, Fibrose/Zirrhose, Gefäßveränderungen (Budd-Chiari-Syndrom, Peliosis hepatis), Neoplasien (benigne, maligne).

Ätiologie und Pathogenese. Gegenwärtig werden mehrere hundert Pharmaka als potentiell hepatotoxisch betrachtet. Für die Entstehung eines arzneimittelbedingten Leberschadens können mehrere Faktoren verantwortlich gemacht werden: Art (Haptencharakter?), Konzentration und Menge des Pharmakons, genetisch determinierte Enzymvarianten (z. B. schnelle und langsame Azetylierer), immunologische Reaktionsbereitschaft, modifizierte Biotransformationsleistungen (Induktion, Hemmung; Ernährungszustand). Eine Übersicht über den Charakter des Leberschadens in Verbindung mit verschiedenen Arzneimitteln vermittelt Tabelle 9.17.

Symptomatik. Entsprechend der prinzipiellen Polymorphie arzneimittelbedingter Leberschäden gestaltet sich auch das klinische Bild recht vielseitig. Im engeren Sinne handelt es sich um akute diffuse Leberschäden vom Cholestase-Typ (Klinik siehe auch 9.2.8.1) (z. B. Chlorpromazin-Ikterus) oder vom Hepatitistyp (Klinik siehe auch 9.2.1) (z. B. Halothan-Hepatitis) oder vom Mischtyp (z. B. Ajmalin). Eine besondere diagnostische Bedeutung kann folgenden Beobachtungen beigemessen werden:

Tabelle 9.17 Typisierung arzneimittelbedingter Leberschäden nach Roschlau 1988 (ergänzt)

Form des Leberschadens	häufigste verursachende Medikamente
1. Hepatose (nicht cholestatisch)	Kontrazeptiva
a) ohne reaktive Hepatitis	Antirheumatika
b) mit reaktiver Hepatitis	Psychopharmaka, Antiepileptika, Acetylsalizylsäure
2. cholestatische Hepatose	Kontrazeptiva, anabole Steroide
a) ohne reaktive Hepatitis	Antirheumatika
b) mit reaktiver Hepatitis	Psychopharmaka, Antiepileptika, Antiarrhythmika
3. Arzneimittelhepatitis - virushepatitisähnlich	
a) gewöhnliche Verlaufsform	Kontrazeptiva, anabole Steroide, Dihydralazin, Propranolol, Oxyphenisatin, Antiepileptika
b) mit konfluierenden Nekrosen	Dihydralazin, Propranolol, Isoniazid, Parazetamol, Halothan, Methyldopa
4. granulomatöse Hepatitis (Syn. Arzneimittelhepatitis mit Granulomen)	Kontrazeptiva, Penicillin, Sulfonamide, Nitrofurantoin, Antiepileptika, Phenylbutazon, Dihydralazin
5. chronisch aggressive Hepatitis (Syn. chronisch-aktive Hepatitis)	Oxyphenisatin, Methyldopa, Isoniazid, Dihydralazin, Nitrofurantoin
6. Fibrose/Zirrhose	Methotrexat, Vitamin A
7. Budd-Chiari-Syndrom	Zytostatika (bes. in Verbindung mit Bestrahlung)
8. Peliosis hepatis	Anabolika, Kontrazeptiva
9. Neoplasien	Kontrazeptiva
a) benigne (Adenome, fokale noduläre	Kontrazeptiva
	Hyperplasie)
b) maligne (Karzinome, Angiosarkome)	Thorotrast

- Zeitliche Übereinstimmung zwischen Medikamenten-Einnahme und Krankheitsbeginn
- Fieber, Exantheme, Arthralgien, Eosinophilie als Ausdruck eines allergischen Geschehens
- Rasche Rückbildung nach Absetzen des Arzneimittels
- Positiver Reexpositionstest
- Ausschluß anderer Erkrankungen, die unter dem Bild der Hepatitis und/oder Cholestase verlaufen

Therapie.

Die kausale Therapie besteht im sofortigen Absetzen der verdächtigten Arzneimittel.

Bei anhaltenden Cholestasen kann eine kurzdauernde Prednisolon-Therapie die Heilung beschleunigen. Ggf. symptomatische Behandlung des Juckreizes (siehe 9.2.2.3).

Die Prognose ist von der Ätiologie und vom Krankheitsbild abhängig. Im allgemeinen wird sie als gut betrachtet. Nur bei der seltenen akuten Halothan-Hepatitis, die bei wiederholten Narkosen beobachtet wurde, können in 20–25 % der Fälle tödliche Verläufe auftreten.

9.2.4.3 Chemisch-toxische Leberschäden

Chemisch-toxische Leberschäden entstehen durch die Einwirkung hepatotoxischer Substanzen aus der Umwelt. Gegenwärtig werden etwa 100 chemische Arbeitsstoffe als hepatotoxisch deklariert. Im Rahmen professioneller, aber auch akzidenteller und suizidaler Intoxikationen können akut-toxische und chronisch-toxische Verlaufsformen auftreten (Abb. 9.19).

Ätiologie und Pathogenese. Eine Auswahl chemischer Arbeitsstoffe mit hepatotoxischer Potenz ist in Tabelle 9.18 zusammengestellt worden.

Die Toxizität chemischer Substanzen kann vorwiegend als Folge ihres Metabolismus angesehen werden (Abb. 9.20).

Im Rahmen der hepatischen Biotransformation, die an mikrosomale Cytochrom-P-450-abhängige Enzymaktivitäten gebunden ist, werden lipidlösliche Xenobiotika zu wasserlöslichen und damit eliminationsfähigen Verbindungen umgewandelt. Dieser Prozeß kann durch zahlreiche Einflüsse induziert oder inhibiert werden. Wenngleich hauptsächlich eine Entgiftung eintritt, können auch stark reaktionsfähige Zwischenprodukte (freie Radikale, Epoxide) entstehen, die durch eine

kovalente Bindung an Makromoleküle der Zellstruktur ihre toxische Wirkung entfalten können. Auch eine epoxidbedingte Verminderung des Gluthationgehalts und damit eines antioxidierenden Abwehrmechanismus könnte über eine Sensibilisierung gegenüber aktiviertem Sauerstoff eine Leberschädigung hervorrufen.

Das Spektrum der durch Schadstoffe belasteten Leber umfaßt neben adaptativen Phänomenen (Enzyminduktion, Hypertrophie) als morphologische Veränderungen vor allem Steatose, Nekrose und Cholestase sowie verschiedene Kombinationen und Grade von degenerativen, entzündlichen, proliferativen und reparativen Prozessen.

Die Symptomatik wird durch die Verlaufsform (akut-chronisch) und das zu Grunde liegende klinisch-pathologische Bild geprägt. Letztlich kann nur durch die Leberbiopsie nach Menghini eine sichere Erfassung und Einordnung des toxischen Leberschadens bzw. eine differentialdiagnostische Abgrenzung toxisch, entzündlich und immunologisch bedingter Leberkrankheiten erfolgen, wobei auch Aussagen über Therapiebedürftigkeit, Prognose und gutachterliche Relevanz ermöglicht werden. Bei der Beurteilung der Leberhistologie muß allerdings bedacht werden, daß die Leber nur ein begrenztes Reaktionsspektrum besitzt, daß die histologischen Befundmuster sowohl von professionellen als auch von anderen Noxen erzeugt werden können und daß es praktisch kein noxenspezifisches histopathologisches Bild gibt.

Tabelle 9.18 Chemische Arbeitsstoffe mit hepatotoxischer Potenz (Auswahl)

aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe	Tetrachlormethan (TETRA) Mono-, Dichlormethan 2-Brom-2-Chlor-1,1,1 - Trifluorethan (Halothan) Trichlorethylen (TRI) Tetrachlorethylen (PER) Vinylchlorid Allylchlorid
alizyklische und aromatische Halogenkohlenwasserstoffe, Benzolhomologe	DDT, HCH (Lindan) Brombenzol Pentachlorphenol (PCP) chlorierte Biphenyle (PCB) chlorierte Naphthaline Toluen, Styrol
anorganische Stoffe	Arsen weißer Phosphor
weitere Verbindungen	Dimenthylformamid (DMF) Methanol Ethanol (bei Verkostern)

In der Differentialdiagnose kommt es in erster Linie darauf an, einen alkoholtoxischen Leberschaden abzugrenzen (Tab. 9.19).

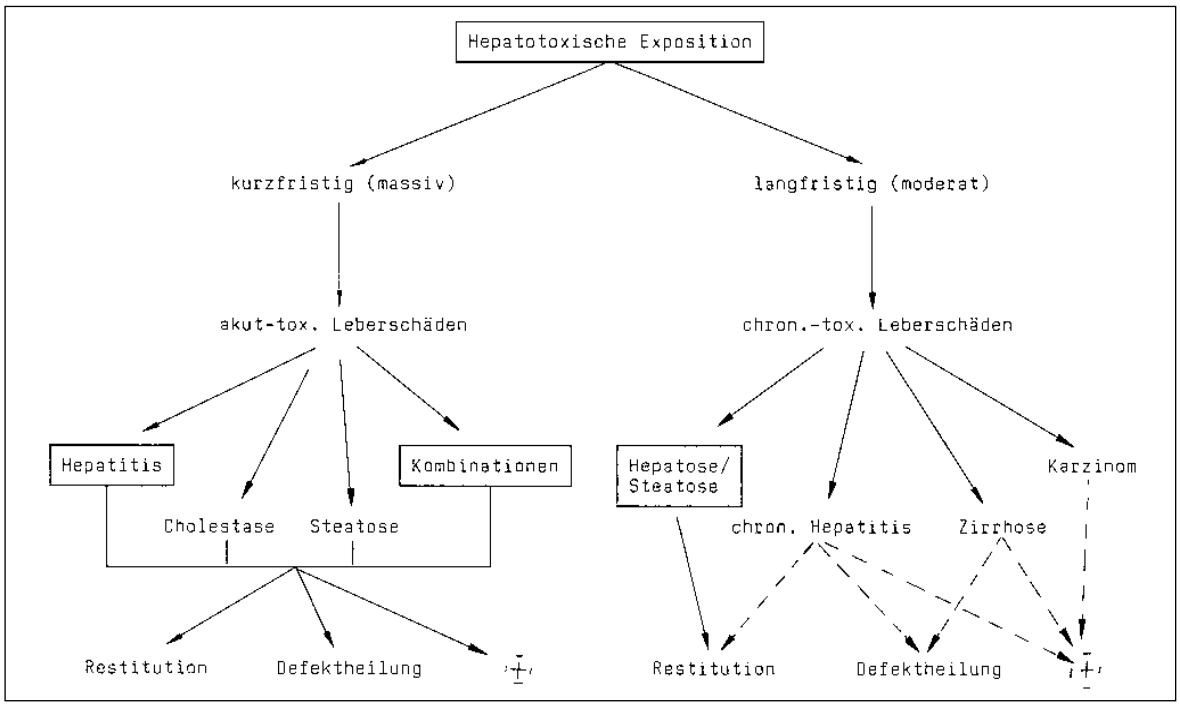


Abb. 9.19 Klinische Formen chemisch-toxischer Leberschäden

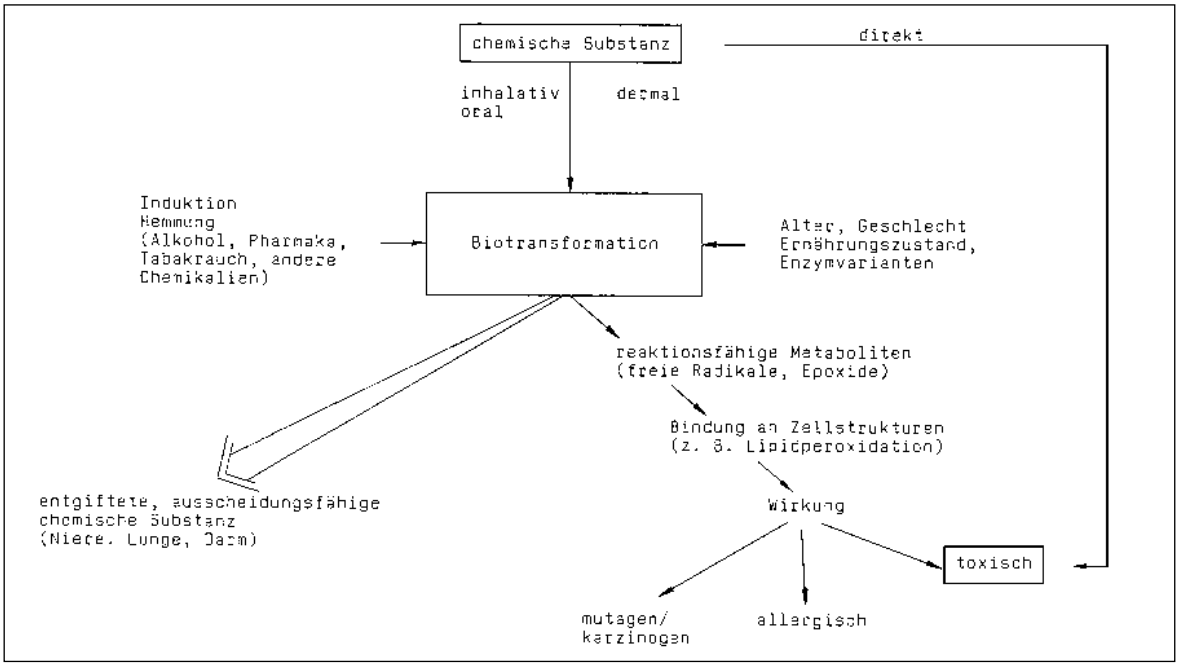


Abb. 9.20 Hepatische Biotransformation chemischer Substanzen

Die Prüfung des Karenz- und ggf. Re-Expositionseffekts im Hinblick auf die berufliche und außerberufliche Exposition sollte als differentialdiagnostische Maßnahme berücksichtigt werden. Toxische Leberschäden bei chemisch Exponierten sind wahrscheinlich eher alkohol- als berufsbedingt.

Therapie.

Als Hauptprinzip gilt auch hier die *Schadstoffkarenz*. Sie sollte nicht nur die Entfernung aus potentiell hepatotoxischer Exposition beinhalten, sondern auch den Alkoholkonsum und die Applikation von Arzneimitteln berücksichtigen. Eine klinisch wirksame medikamentöse Therapie chemisch-toxischer Leberschäden gibt es praktisch nicht, wenngleich sich in tierexperimentellen Schädigungsmodellen zahlreiche Substanzen als hepatoprotektiv erwiesen haben. Bei progredienten Leberkrankheiten (chronische Hepatitiden, Leberzirrhosen) entscheidet die Aktivität des Leberprozesses über den Einsatz einer Glucocorticoidbehandlung.

Tabelle 9.19 Abgrenzung alkoholbedingter Leberschäden

Kriterium	alkoholbedingter Leberschaden	chemisch-toxischer bedingter Leberschaden
Anamnese	Alkoholabusus	Chemikalienexposition
Status	Foetor, Facies, Tremor, Hypertonie, andere Organschäden	ggf. Schäden des Nervensystems
Labor	Oft Kombination von γGT$^{\uparrow}$, ASAT/ALAT > 2,0, MCV$^{\uparrow}$ > 100 fl, IgG/IgA < 3,35, Harnsäure$^{\uparrow}$, Hyperlipoproteinämie	Oft nur γGT$^{\uparrow}$, häufig auch Hyperlipoproteinämie
Morphologie	Häufig „typische" Befundkombination: Verfettung, Zellhydrops (Mallory bodies), Siderose, körnige Schwellung (Riesenmitochondrien), Cholestase	Differentes Bild
Karenz	Bei Alkoholkarenz → Verbesserung	Bei Schadstoffkarenz → Verbesserung (nicht regelmäßig)

9.2.5 Fettleber

Eine Fettleber (Steatosis hepatis) liegt vor, wenn mehr als 50% der Leberzellen Fetttropfen von mindestens Zellkerngröße aufweisen.

Dann beträgt der Triglyceridgehalt der Leber mindestens 10 % der Trockenmasse. Ein geringerer Fettgehalt wird als Leberverfettung bezeichnet, die keine klinische Bedeutung besitzt.

Die von Kalk eingeführte Einteilung der Fettleber nach Stadien (I = ohne Mesenchymreaktion, II = mit Mesenchymreaktion, III = Fettzirrhose) wird auch heute noch zur Charakterisierung von Schweregrad und Prognose benutzt. Allerdings ist bei dieser Klassifikation zu bedenken, daß eine abnorme Fetteinlagerung allein – auch wenn sie langanhaltend ist – nicht zur Hepatitis und Zirrhose führt. Für einen derartigen Weg ist die zu Grunde liegende Ursache (z. B. Alkoholabusus) verantwortlich.

Die Fettleber ist die häufigste Leberkrankheit. Im Krankengut von Leberbioptierten wird sie nach größeren Sammelstatistiken in etwa 20 % aller Fälle nachweisbar. Epidemiologische Sonographie-Studien haben hingegen bei etwa 70 % aller Untersuchten erhöhte Fetteinlagerungen aufgedeckt.

Ätiologie und Pathogenese.

Die Fettleber kann nicht als Krankheit sui generis angesehen werden. Sie ist vielmehr die Reaktion der Leber auf eine Vielzahl ätiologischer Faktoren (Tab. 9.20). In erster Linie sind immer überhöhter Alkoholkonsum, Adipositas, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie ursächlich zu bedenken.

Pathobiochemische Hauptprozesse sind: Erhöhtes Fettsäureangebot, gesteigerte Triglyceridsynthese in den Hepatozyten und herabgesetzter Abtransport von Fett aus der Leber.

Die Symptomatik ist uncharakteristisch, wobei durchaus völlige Beschwerdefreiheit bestehen kann. Meist wird eine Spannung im rechten Oberbauch angegeben, gelegentlich verbunden mit Blähungen und Völlegefühl. Palpatorisch finden sich ein stumpfer Rand, eine glatte Oberfläche, eine leicht vermehrte Konsistenz und zumeist auch eine deutliche Druckempfindlichkeit.

Die labordiagnostischen Befunde sind von der Ätiologie und vom Ausprägungsgrad (Stadium) abhängig.

Bei „reinen“ Fettlebern liegt in der Regel nur eine mäßige ALAT-Erhöhung vor. Eine erhöhte Gamma-GT weist insbesondere auf eine Alkoholgenese hin.

Nach Einführung der Sonographie werden wesentlich mehr Fettlebern diagnostiziert, die häufig biochemisch „stumm“ verlaufen. Eine Leberbiopsie bzw. Laparoskopie-Indikation ergibt sich nur wenn

- die Ätiologie unklar ist
- klinische und Laborbefunde auffällig pathologisch sind (Stadium, andere Lebererkrankung?)
- die Sonographie keine eindeutige und isolierte Fettleber-Diagnose erbracht hat.

Differentialdiagnose. Nach den in Tabelle 9.20 aufgeführten Ursachen sollte gesucht werden.

Die wichtigsten Therapieprinzipien sind Alkoholkarenz und Gewichtsreduktion!

Im einzelnen kommt es auf folgende Maßnahmen an:

- Ausschaltung steatogener Noxen (Alkohol, Pharmaka, chemische Schadstoffe),
- Behandlung eines metabolischen Syndroms (Diabetes mellitus, Gicht, Hyperlipoproteinämie, Adipositas, siehe entsprechende Therapieempfehlungen!),
- Therapie von Endokrinopathien,
- ausreichende körperliche Aktivität.

Bei normgewichtigen Fettleber-Patienten ohne erkennbare Ätiologie Therapieversuch mit der Diät nach Phlippen (1974): 2 200–2 500 kcal (9 211,4–10 467,5 kJ), davon 20 % Eiweiß (100–120 g), 30 % Kohlenhydrate (160–180 g), 50 % Fett (120–135 g) unter besonderer Berücksichtigung ungesättigter Fettsäuren.

Sogenannte lipotrope Substanzen (Cholin, Methionin, Inosit), Vitamine (B-Komplex) und orale Antidiabetika (Tolbutamid, Biguanide) haben sich in Abwesenheit eines Diabetes mellitus in der Fettleberbehandlung als ineffektiv erwiesen.

Die Prognose der Fettleber wird im allgemeinen als gut eingeschätzt. Dieses trifft besonders für diejenigen Fälle zu, bei denen eine kausale Therapie möglich ist. Dennoch gibt es viele Patienten, bei denen die Ätiologie unklar bleibt und die jahrelang persistierend Beschwerden und Be-

Tabelle 9.20 Ätiologie und Pathogenese der Fettleber (nach HANEFELD 1980)

pathogenetische Mechanismen	ätiologische Faktoren
1. erhöhte Triglyceridsynthese	
1.1 erhöhte hepatische de-novo-Synthese	Ernährung mit überhöhtem Energiegehalt, hoher Mono- und Disaccharidgehalt der Nahrung
1.2 erhöhter FFS-Zufluß zur Leber	*metabolische:* Diabetes mellitus, primäre Hypertriglyceridämie, Fettsucht
	hormonelle: Akromegalie, Cushing-Syndrom, Hyperthyreose
	Lipolytika: Koffein, Glucocorticoide
2. Verminderung der TG-Utilisation	
2.1 Erniedrigung der Lipoproteinbildung und -sekretion	Tetrachlorkohlenstoff, DDT, Trichlorethylen, Benzolderivate, Toluen, Trinitrotoluol, Pilzgifte, Tetrazykline, Tuberkulostatika der 2. Reihe, Kwashiorkor, Dystrophie, absoluter Insulinmangel (?)
2.2 Erniedrigung der Fettsäureutilisation	Hypothyreose, O_2-Mangel bei kardiopulmonaler Insuffizienz, körperliche Inaktivität
3. kombinierte Störungen	Überhöhter Alkoholkonsum, Narkotika, Anämie, Tuberkulose, Infektionen, Neoplasmen, Verbrennungen, Colitis ulcerosa, Galactosämie
4. unklar	Arsen, Wismut, Goldpräparate, Thyreostatika, androgene Hormone, Ovulationshemmer, Antikoagulantien, Hypopituitarismus

funde aufweisen, ohne daß allerdings eine Progredienz erkennbar wird.

9.2.6 Umschriebene Lebererkrankungen

9.2.6.1 Leberzysten und Zystenleber

Solitäre Leberzysten können kongenitalen, posttraumatischen, neoplastischen (Zystadenome, zystische Teratome) oder parasitären Ursprungs (Echinococcus cyticus, Echinococcus granularis) sein.

Bei der kongenitalen Zystenleber handelt es sich um diffus lokalisierte embryonale Entwicklungsstörungen von Gallengängen und/oder Lymphgefäßen. Familiäre Häufung, Bevorzugung des weiblichen Geschlechts und Kombination mit Zystennieren (polyzystische Nierendegeneration) sind besondere Merkmale dieser Erkrankung. Nur bei erheblicher Ausdehnung tritt ein Druck im rechten Oberbauch auf. Bei akuten Schmerzzuständen ist an eine Einblutung in Zysten zu denken.

9.2.6.2 Leberabszeß

Bei Leberabszessen muß stets nach dem Ausgangspunkt gesucht werden:

- Cholangiogene Abszesse: Aszendierende Infektion über das Gallenwegssystem bei Abflußbehinderung.
- Pylephlebitische Abszesse: Eitrige Entzündungen im Pfortaderbereich (z. B. Appendizitis).
- Hämatogene Abszesse: Im Rahmen einer Sepsis.

Im Zusammenhang mit Tropenaufenthalten ist ein Amöben-Abszeß differentialdiagnostisch zu erwägen. Die Symptomatik wird durch septisches Fieber, rechtsseitige Thorax- und Oberbauchschmerzen (nicht obligat!) und durch Symptome des Grundleidens bestimmt.

Die Blutsenkungsreaktion ist stark erhöht, Leukozytose und Linksverschiebung sind nachweisbar. Die Diagnosesicherung erfolgt durch Sonographie, besser durch Computertomographie. Die Behandlung ist von der Größe, Lokalisation und Ausdehnung des Abszesses sowie von dem zu Grunde liegenden Leiden abhängig. Sie umfaßt die chirurgische Intervention, die perkutane

Punktion und Drainage sowie eine obligate antibiotische Therapie.

9.2.6.3 Lebertumoren

Lebertumoren sind, wenn Lebermetastasen mitgerechnet werden, recht häufig. Es ist zwischen primären Lebertumoren (zu 80 % hepatozelluläres Karzinom) und sekundären Tumoren (Lebermetastasen) zu unterscheiden.

Eine Übersicht über die histologische Vielfalt benigner und maligner Lebertumoren vermittelt die folgende *Einteilung*:

- Primäre Lebertumoren (epithelial):
  benigne: Leberzelladenom, Gallengangsadenom
  maligne: Leberzellkarzinom, Cholangiokarzinom, kombinierte Karzinome, undifferenzierte Karzinome
- Primäre Lebertumoren (nichtepithelial):
  Hämangiosarkom, Hämangiom, Hämangioendotheliom, embryonales Sarkom
- Sekundäre Lebertumoren (Metastasen, zu 50 % aus dem Einzugsbereich der Pfortader)
- Mischtumoren: Teratome, Karzinosarkome
- Neoplasmen des hämopoetischen Systems.

Hepatozelluläres Karzinom

In Südostasien sowie in einigen Regionen Afrikas ist dieses Karzinom der häufigste Organkrebs, während es in Mitteleuropa nur in etwa 1% der Sektionsstatistiken anzutreffen ist.

Ätiologie und Pathogenese. Vermutlich spielt eine Synkarzinogenese eine Rolle:

- Beziehungen zur Hepatitisvirus-B-Infektion (übereinstimmendes geographisches Verteilungsmuster).
- Beziehungen zu Mykotoxinen (Kontamination von Nahrungsmitteln mit Aflatoxin).
- Beziehungen zur Leberzirrhose (in 75–80 % Karzinomentwicklung auf dem Boden einer Zirrhose; da in den sog. zivilisierten Ländern die Alkohol-Ätiologie überwiegt, wird auch die alkoholbedingte Zirrhose als Präkursor betrachtet).
- Eine Beziehung zu oralen Kontrazeptiva ist unsicher.

Symptomatik.

Wenn sich bei einem Zirrhose-Patienten der Allgemeinzustand rasch verschlechtert (Inanition, Gewichtsabnahme, Schmerzen in der Lebergegend, Aszites) und wenn die Leber eine deutliche Größenzunahme bei höckriger Oberfläche und harter Konsistenz aufweist, muß an die Entwicklung eines Leberkarzinoms gedacht werden.

Bedeutungsvoll ist der Nachweis des α_1-Fetoproteins. Wenngleich in Risikogruppen asymptomatische Krebse entdeckt werden können, gibt es doch nur eine schwache Korrelation zwischen Marker-Nachweis (suspekt über 20 ng/ml) und Tumorgröße. Sonographie, Computertomographie und Laparoskopie (jeweils mit gezielter Biopsie) gestatten eine sichere Diagnose.

Differentialdiagnose. Die oben aufgeführten tumorösen Veränderungen sind voneinander abzugrenzen.

Therapie. Eine Teilresektion tumortragender Partien ist zumeist nicht mehr möglich. Daher muß nach Ausschluß extrahepatischer Metastasen überlegt werden, ob eine Lebertransplantation indiziert ist.

Als Hauptindikationen für eine *Lebertransplantation* gelten gegenwärtig: Maligne Tumoren, Zirrhosen mit beginnendem Leberversagen, akutes Leberversagen (fulminante Hepatitis, akut-toxische Leberschädigung), inoperable Gallenwegsobstruktionen (einschließlich angeborener Gallengangsatresie), Budd-Chiari-Syndrom, kongenitale Stoffwechselstörungen (z. B. Galaktosämie, Leberfibrose u. a.).

Die Überlebensrate von Patienten mit malignen Lebertumoren liegt nach 2–3 Jahren bei 20–30 % (operative Letalität etwa 10–20 %), wenngleich sie nach Einführung des Immunsuppressivums Cyclosporin verbessert werden konnte.

Als Palliativmaßnahme kommt eine Zytostatika-Applikation (5-Fluorouracil) in die Arteria hepatica mit anschließender Embolisation tumorversorgender Gefäße in Frage. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tode.

9.2.7 Seltene Lebererkrankungen

9.2.7.1 Hämochromatose

Unter Hämochromatose wird eine hereditäre Eisenstoffwechselstörung verstanden, die mit einer verstärkten Eisenablagerung im Organismus einhergeht. Von dieser idiopathischen primären Hämochromatose oder Siderophilie als einer eigenständigen Krankheit sind die sekundären, erworbenen Formen abzugrenzen, die im allgemeinen als *symptomatische Hämosiderose* bezeichnet werden.

Letztere werden unterteilt in:

- Generalisierte Siderosen (z. B. Transfusionssiderosen, Siderosen bei hämolytischen Anämien)
- Lokalisierte Organsiderosen (z. B. Lebersiderosen bei überhöhtem Alkoholkonsum, hepatischen Porphyrien).

Ätiologie und Pathogenese. Gesichert erscheint heute die Heredität der primären Hämochromatose (autosomal-rezessive, HLA-assoziierte Vererbung, HLA-A 3 und -B 14 bzw. -B 7). Die intestinale Eisenresorption ist auf das 2- bis 5fache der Norm gesteigert, wobei die Ursache der exzessiven Eisenaufnahme noch ungeklärt ist (Defekt in der Dünndarm-Mukosazelle, insuffizienter feedback-Mechanismus zwischen Mukosa und Eisenspeichern?). Die Eisenüberladung des Organismus resultiert daraus, daß einer Aufnahme von 2 bis 6 mg/Tag ein täglicher Verlust von nur 0,5 bis 1 mg (beim Mann) gegenübersteht. Vorrangig erkranken Männer, Frauen erst nach der Menopause. Die Eisenablagerungen erfolgen besonders in Leber, Pankreas, Haut, Herz, Endokrinium, Gelenken.

Die Symptomatik ist durch Leistungsinsuffizienz, Oberbauchdruck, Völlegefühl, Verlust von Libido und Potenz, zunehmende Hautpigmentierung (Bronzediabetes), Hepatomegalie, auch Splenomegalie, ggf. Leber-Haut-Zeichen und Diabetes-Entwicklung gekennzeichnet.

Bei Laboruntersuchungen finden sich folgende Auffälligkeiten: Hypersiderinämie, reduzierte freie Eisenbindungskapazität, erhöhter Serumferritin-Spiegel. Durch intramuskuläre Applikation des Chelatbildners Desferoxamin wird der Nachweis einer vermehrten Eisenspeicherung erbracht, wenn sich die Eisenausscheidung mit dem Urin deutlich steigern läßt. Die Leberproben fallen wie bei chronischer Hepatitis oder Zirrhose pathologisch aus.

Leberbiopsie: Histologischer Nachweis einer von der Läppchenperipherie in Richtung Zentralvene fortschreitenden Siderose überwiegend der Hepatozyten, parallel dazu perilobuläre Bindegewebsproliferation. – Im fortgeschrittenen Stadium ist eine Laparoskopie indiziert.

Die einzig wirkungsvolle Therapie besteht in einer konsequent durchgeführten Aderlaßbehandlung (500 ml Blut enthalten 250 mg Eisen!):

- 2×500 ml Blut/Woche
- Wöchentliche Kontrolle von Hb, Erythrozyten, Eisen, Gesamteiweiß, Albumin.
- Bei Hb-Wert < 7,5 mmol/l
  Erythrozyten < 4×10^{12}/l
  Serumeisen < 10,8 µmol/l
  Gesamteiweiß < 60 g/l
  Albumin < 35 g/l Verlängerung der Intervalle, Aderlaßtherapie aber nicht vollständig abbrechen.
- Alle 2 bis 3 Jahre Leberbiopsie.

Eine Behandlung mit dem Chelatbildner Desferoxamin (Desferal®) ist im Vergleich zur Aderlaßtherapie wenig effektiv. Sie kann bei sekundären Hämochromatosen versucht werden, bei denen eine Anämie Aderlässe verbietet (tägliche Infusion von 1 000 mg).

Als begleitende diätetische Maßnahmen sind zu empfehlen: Kost ohne innere Organe; kein Rotwein (Alkoholkarenz); Trinken von tanninhaltigem Tee (Versuch der Hemmung der intestinalen Eisenresorption).

Prognose. Durch die Aderlaßbehandlung kann ein Stillstand der Erkrankung erreicht werden, vielfach auch eine deutliche Besserung von Befinden und Befunden. – Im Hinblick auf die Erblichkeit der Krankheit sollten Geschwister und Kinder manifest Erkrankter untersucht werden (Serumeisen, Eisenbindungskapazität, Serumferritin, HLA-Typ, Leberproben, ggf. Leberbiopsie). Früherkennung und -behandlung bedeuten Zirrhose-Prophylaxe.

9.2.7.2 M. Wilson (hepato-lentikuläre Degeneration)

Beim M. Wilson liegt eine autosomal vererbbare Kupferstoffwechselstörung vor, die zu einer exzessiven Kupferablagerung im Organismus, besonders in der Leber und im ZNS führt.

Ätiologie und Pathogenese. Da beim M. Wilson normale Caeruloplasmin-Werte vorliegen, spielt eine früher angenommene verminderte Synthese oder Sekretion des kupferbindenden Proteins Caeruloplasmin wahrscheinlich keine pathogenetische Rolle. Die biliäre Exkretion von Kupfer ist reduziert.

Nach Erschöpfung der Kupferspeicherkapazität der Leber kommt es zu einer manifesten Leberkrankheit und zur Ablagerung in anderen Organen (ZNS, Kornea, Niere, Myokard).

Die Symptomatik wird überwiegend bereits im Kindes- und Jugendalter deutlich. Bei Kindern nach dem 6. Lebensjahr stehen die Zeichen der Leberkrankheit (Hepatitis, Zirrhose), bei Jugendlichen und Erwachsenen eher neurologische Symptome (Ataxie, Rigor, Tremor, vermehrter Speichelfluß, Amimie, Dysarthrie u. a.) im Vordergrund. Bei fast allen Patienten läßt sich der Kayser-Fleischersche Kornealring nachweisen (anfangs nur mit der Spaltlampe!): Grünbräunliche Pigmentierung der Descemet-Membran.

Hinweisende Laborbefunde sind: Verminderung des Caeruloplasminspiegels im Serum unter 0,2 g/l (Serumkupfer uncharakteristisch!); Erhöhung der Harnkupferausscheidung über 200 µg/Tag, Vermehrung des Leberkupfergehalts über 200 µg/g Trockengewicht, pathologischer Radiokupfertest mit ^{64}Cu. Die Leberproben fallen wie bei Hepatitis oder Zirrhose pathologisch aus.

Bei allen Fällen von chronischer Hepatitis und Leberzirrhose im Kindes- und Jugendalter muß differentialdiagnostisch an einen M. Wilson gedacht werden!

Die Behandlung folgt diesen Prinzipien:

- Steigerung der renalen Kupferausscheidung durch D-Penicillamin (Erwachsene: 1,0–2,0 g/Tag oral, Kinder: 0,5–1,0 g/Tag oral unter Beigabe von 0,04–0,06 g Vitamin B_6/Tag oral)
- Einschränkung der enteralen Kupferabsorption durch Kaliumsulfid (3 × 0,2 g/Tag oral)
- Möglichst kupferarme Diät (zu vermeiden: Weizenkeimlinge und -vollmehl, Gerste, Haferflocken, getrocknete Linsen und Erbsen, Leber, Nüsse, Kakao, Eier, Zwiebeln, Spinat)
- Sonstige Maßnahmen (Physiotherapie, ggf. Myotonolytika, Antiparkinsonika; Therapie hepatischer Komplikationen)

Die effektive Therapie mit D-Penicillamin ist allerdings in etwa 30 % der Fälle mit Nebenwirkungen verbunden: Geschmacksstörungen, urtikarielles Exanthem, Fieber, Leukozytopenie bis Agranulozytose, Thrombozytopenie, Alopezie, gastrointestinale Beschwerden, nephrotisches Syndrom. Entsprechende Kontrolluntersuchungen sind erforderlich!

Bei D-Penicillamin-Kontraindikation kann ein Versuch mit Triethylentetraminhydrochlorid (TRIEN, 3 × 400 mg/Tag maximal) oder Zinksulfat (3 × 45 mg/Tag) unternommen werden.

Prognose. Ohne Behandlung führt die Erkrankung zum Tode. In fortgeschrittenen Stadien kann im Hinblick auf eine sich anbahnende Leberinsuffizienz die Möglichkeit der Lebertransplantation erwogen werden.

9.2.7.3 Hepatische Porphyrien

Hepatische Porphyrien sind Stoffwechselstörungen auf dem Syntheseweg des Protoporphyrins, die mit einer Überproduktion von Porphyrinen in der Leber und einer Akkumulation von Stufen des Porphyrinstoffwechsels in der Leber, anderen Organen und Körperflüssigkeiten einhergehen und bei denen die Ausscheidung von Porphyrinen oder deren Vorstufen mit Urin und Stuhl gesteigert ist.

90 % aller hepatischen Porphyrien entfallen auf die Porphyria cutanea tarda und die Porphyria acuta intermittens.

Ätiologie und Pathogenese.

Beide Krankheitsbilder sind primäre Porphyrinopathien auf der Grundlage angeborener enzymatischer Defekte.

Durch auslösende Faktoren (Alkohol, Arzneimittel, chemische Arbeitsstoffe, Infektionen mit hepatotropen Viren und dadurch verursachte exogene Leberschäden) kommt es zur Manifestation der hepatischen Porphyrien.

Porphyria cutanea tarda

Die Symptomatik, die häufiger bei Männern zu beobachten ist, entwickelt sich schleichend und wird vordergründig durch Hautveränderungen wie bullös-krustöse Photodermatose, verstärkte Pigmentierung, positives Nikolsky-Phänomen deutlich. Koproporphyrine finden sich im Harn vermehrt. Pathologische Leberproben (meist Enzymaktivitätssteigerungen der Aminotransferasen, erhöhter Serumeisen-Spiegel) führen zur Biopsie. Unter der UV-Lampe zeigt sich eine Rotfluoreszenz des Biopsiezylinders. Ein breites Spektrum histopathologischer Befunde von der Leberzellverfettung bis zur Zirrhose ist möglich.

Porphyria acuta intermittens

Überwiegend erkranken Frauen, wobei sich das Krankheitsbild durch einen Anfallscharakter und durch eine vielfältige Symptomatik auszeichnet:

- Abdominelle Symptome: Kolikartige Schmerzen, Meteorismus, Ileus, Obstipation, weiches (!) Abdomen, Erbrechen, Exsikkose, Fieber, Leukozytose und Linksverschiebung sind möglich
- Neurologische Symptome: Schmerzen, Parästhesien, schlaffe Paresen, Areflexie
- Psychische Symptome: Unruhe, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Bewußtseinseintrübung
- Kardiovaskuläre Symptome: Sinustachykardie, Hypotonie, Hypertonie
- Burgunderroter Urin, überwiegend Nachweis von Porphobilinogen und Delta-Aminolävulinsäure
- Biochemische Lebertests sind meistens unauffällig.

Die Differentialdiagnose erweist sich in der Regel als sehr problematisch.

Therapie. Als wirkungsvollste Maßnahme bei der *Porphyria cutanea tarda* gilt die Aderlaßtherapie (initial wöchentlich 500 ml über 1 bis 2 Monate, danach monatlich 500 ml).

Die Chloroquin-Therapie hat sich als effektive Alternativbehandlung erwiesen, insbesondere bei Kontraindikationen zur Phlebotomie (2× wöchentlich 125–250 mg oral). Prophylaxe: Verwendung von Lichtschutzsalben, Vermeidung starker Sonnenbestrahlung, Alkoholverbot, Vorsicht bei Arzneimittelgaben (Sulfonamide, Griseofulvin, Barbiturate, Psychopharmaka, Narkotika, Hormonpräparate, Antikoagulantien).

Bei den zumeist akuten Krankheitsbildern der *Porphyria acuta intermittens* ist eine Intensivüberwachung und -therapie indiziert. Prinzipien der Behandlung sind:

- Hochdosierte Glucose-Applikation: 300 bis 500 g/Tag als Infusion
- Gegen Schmerzen: Acetylsalicylsäure, Morphin
- Gegen Unruhe: Chlorpromazin
- Gegen Tachykardie: Propranolol
- Bei Ineffektivität Therapieversuch mit Prednisolon (100 mg/ Tag)
- Strikte Beachtung der Liste gefährlicher und unbedenklicher Medikamente (Tab. 9.21 u. 9.22).

Tabelle 9.21 Liste gefährlicher Arzneimittel bei Porphyria acuta intermittens

Aminophenazon	Methyldopa
Amphetamin	Metoclopramid
Barbiturate	Noramidopyrinmethansulfonat-Natrium
Bemegrid	Östrogene
Carbamazepin	Antidiabetika (orale)
Chloramphenicol	Antikoagulantien (orale)
Chlordiazepoxidorale	Kontrazeptiva (?)
Chlorpropamid	Oxyphenbutazon
Chlorochin	Phensuximid
Clonazepam	Phenylbutazon
Danazol	Phenytoin
Ergotaminpräparate	Primidon
Eukalyptusöl	Progesteron
Gluthetimid	Propyphenazon
Griseofulvin	Pyrazolderivate
Halothan	Pyrizinamid
Hydantoine	Steroide (?)
Imipramin	Sulfonamide
Ketamin	Theophyllin
Meprobamat	Thiopental
Mercaptopurin	Tolbutamid
Mesuximid	Valproat

Tabelle 9.22 Liste unbedenklicher Arzneimittel bei Porphyria acuta intermittens

Acetylsalicylsäure	Penizilline
Atropin	Pethidin
β-Rezeptorenblocker	pflanzliche Laxantien
Chloralhydrat	Procain (?)
Chlorpromazin	Promazin
Clomethiazol	Promethazin
Cortikosteroide	Propranolol
Diazepam (?)	Propoxyphen
Dicoumarol	Prostigmin
Digitalis-Präparate	Rauwolfia-Alkaloide
Diphenhydramin	Reserpin
Distickstoffoxid	Rifamycin
Droperidol	Salizylate
d-Tubocurarin	Spironolacton
Guanethidin	Stickoxydul
Haloperidol	Streptomycin
Heparin	Suxamethonium
Lachgas	Tetrazykline (?)
Morphin und Derivate (?)	Tinct. valerianae
Neostigmin	Trifluoperazin
Nitrofurantoin (?)	Vitamin B und C

Von großer Bedeutung ist die Befolgung prophylaktischer Ratschläge: Keine Fastenkuren, Vermeidung starker körperlicher und psychischer Anstrengungen, Alkoholkarenz, Zurückhaltung bei Chemikalienkontakt (Sprays, Haushaltschemikalien, chemische Arbeitsstoffe), keine eigenmächtigen Medikamenteneinnahmen, Ausstellung eines Porphyrie-Passes.

Die Prognose der Porphyria cutanea tarda ist bei rechtzeitiger Diagnosestellung, konsequenter Therapie und Prophylaxe relativ gut. Die Exazerbation einer akut-intermittierenden Porphyrie muß als lebensbedrohlicher Zustand angesehen werden.

9.2.8 Klinisch relevante Syndrome

9.2.8.1 Ikterus

Als Ikterus wird die Gelbfärbung der Haut und Schleimhäute durch Ablagerung von Bilirubin bei Serumwerten über 2 mg% (über 34 µmol/l) bezeichnet.

Ein Subikterus ist oft bereits bei etwas darunterliegenden Serum-Bilirubinwerten (1,4–2,0 mg% bzw. 18,5–34 µmol/l) im Bereich der Skleren (kollagene und elastische Fasern mit besonders starker Affinität zum Bilirubin) sowie der Mundschleimhaut (namentlich weicher Gaumen) nachweisbar. Bei der Inspektion können Ikterusnuancen festgestellt werden: Flavin- (hell-, strohgelb), Rubin- (rötlich, orangegelb), Verdin- (grünlichgelb), Melasikterus (schwarz-gelb). Ursache dieser Schattierungen sind unterschiedliches Ausmaß und differente Zeitdauer der Hyperbilirubinämie.

Als *Kernikterus* bezeichnet der Pädiater die klinischen Auswirkungen der Schädigung subkortikaler Stammganglien beim Morbus haemolyticus neonatorum und bei Frühgeburten in der Neugeborenenperiode durch Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins über 20–25 mg% (342 bis 428 µmol/l). Bei diesen Zuständen ist die Albumin-Bindungskapazität erschöpft, so daß das Bilirubin als ultrafiltraler Farbstoff vorliegt.

Unter dem Begriff *Hyperbilirubinämie* wird jede Erhöhung des Bilirubins über den Normwert verstanden (über 1,2 mg% bzw. 20,5 µmol/l).

Bei einer „Hyper-Hyperbilirubinämie“ liegt der Serumspiegel über 30 mg% bzw. 513 µmol/l (nach Arias).

Funktionelle Hyperbilirubinämien sind Bilirubinerhöhungen ohne ausgesprochenen Krankheitswert (M. Gilbert-Meulengracht, Rotor-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom).

Ikterus ist nicht identisch mit Cholestase! Der Kliniker definiert *Cholestase* als Retention gallepflichtiger Substanzen:

- direktes Bilirubin↑ (Subikterus bis Melasikterus)
- Gallensäuren↑ (Pruritus und Kratzeffekte)
- Cholesterol↑ (Xanthelasmen bei langdauernder Cholestase)
- Erhöhungen von alkalischer Phosphatase, Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT), Leuzin-Amino-Peptidase (LAP), 5-Nukleotidase; Nachweis des abnormen Lipoproteins (LpX).

Auf diese Weise kann eine Cholestase ohne Ikterus (z. B. lediglich Erhöhung der auf Cholestase hinweisenden Enzyme) von einem Ikterus ohne Cholestase (z. B. hämolytische Anämien) unterschieden werden.

Beim *Pseudo-Ikterus* ist eine Gelbfärbung der Haut (nicht der Schleimhäute) auffällig, ohne daß eine Serumbilirubinerhöhung besteht. Ursachen: externe und interne Anwendung von Medikamenten mit Farbstoffcharakter (Atebrin®, Acranil®, Pikrinsäure; Trypaflavin, Rivanol), Schminke; Xanthosis diabetica, Karotinablagerungen nach reichlichem Möhrengenuß, Hautkolorit nach Tropenaufenthalt.

Ein *Subikterus der Skleren* kann durch folgende Veränderungen vorgetäuscht werden:

- Xanthelasmen (gelbliche Ablagerungen von Cholesterol im Lidbereich)
- Arcus lipoides corneae bzw. Gerontoxon (weißliche Trübung des Kornealrandes durch Cholesteroleinlagerungen)
- Pinguecula (gelbliche Epithelverdickung in den Augenwinkeln, besonders bei älteren Menschen und Angehörigen der schwarzen Rasse)

Physiologie und Pathophysiologie des Bilirubinstoffwechsels

Das überwiegend in der Milz durch den Abbau reifer Erythrozyten anfallende unkonjugierte Bilirubin wird an Albumin gebunden und zur Leber transportiert (Abb. 9.21). Nach Lösung aus der Albuminbindung erfolgt mittels intrazellulärer Bindungsproteine (Ligandin bzw. Y-Protein und Z-Protein) der Transport von der Leberzellmembran zu den Mikrosomen. Hier wird im Rahmen der Biotransformation (Kopplung an Glucuronsäure) Wasserlöslichkeit erreicht, wodurch eine Ausscheidung mit der Galle als konjugiertes Bilirubin möglich wird. Das Kolon ist der Ort der Umwandlung in Urobilinogene durch mikrobielle Enzyme.

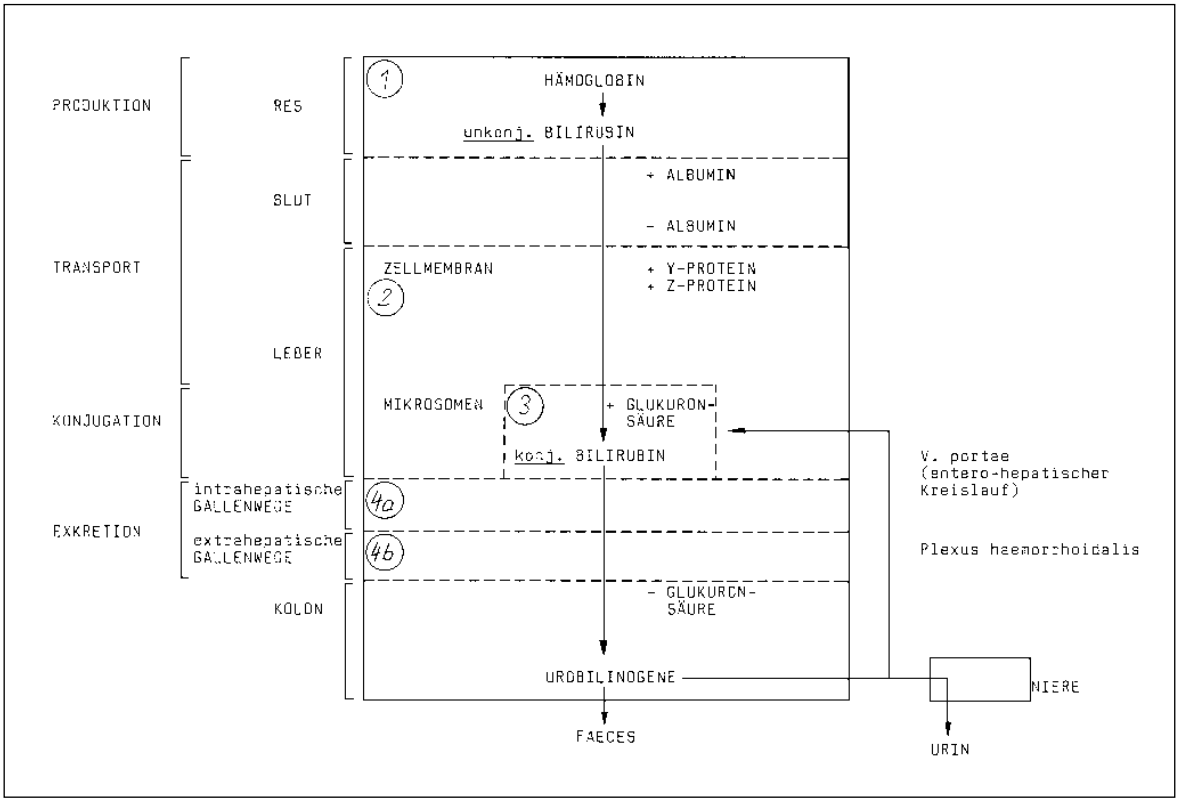


Abb. 9.21 Schematische Darstellung des Bilirubinstoffwechsels unter Berücksichtigung der Lokalisation der Ikterusursachen:
1 = Überproduktion im RES (hämolytische Anämie)
2 = Transportstörung auf dem Weg zu den Mikrosomen (z. B. M. Gilbert-Meulengracht)
3 = Konjugationsstörung (z. B. Crigler-Najjar-Syndrom)
4a = intrahepatische Exkretionsstörung (z. B. akute Virushepatitis)
4b = extrahepatische Exkretionsstörung (z. B. Choledocholithiasis)

Urobilinogene werden zum größten Teil mit den Faeces ausgeschieden, gelangen aber auch über einen entero-hepatischen Kreislauf zur Leber und finden wieder Eingang in den Porphyrinstoffwechsel. Nur geringe Mengen werden schließlich im Bereich des Plexus haemorrhoidalis resorbiert und können so unter Umgehung der Pfortader und Leber in den großen Kreislauf gelangen und über die Nieren ausgeschieden werden; sie verursachen den (beim Erhitzen) positiven Urobilinogennachweis bei der Ehrlichschen Aldehydprobe.

Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist das Verhalten von Urobilinogen und Bilirubin im Harn bei den wichtigsten Ikterusformen bzw. -ursachen (Abb. 9.22). Während beim hämolytischen Ikterus die Verhältnisse eindeutig sind, gelten für andere Ikterusformen Einschränkungen. Beim hepatozellulären Ikterus (z. B. akute Virushepatitis) kann mit zunehmender Cholestase der Urobilinogennachweis negativ werden; wird im weiteren Krankheitsverlauf die Ehrlichsche Aldehydreaktion erneut positiv, so gilt diese Veränderung als prognostisch gutes Zeichen. – Bei einem langdauernden, progredienten Okklusionsikterus (z. B. Tumorverschluß) wird Bilirubin auch über die Darmschleimhaut ausgeschieden, kann in Urobilinogene umgewandelt, dann resorbiert werden und schließlich einen positiven Urobilinogenbefund im Urin verursachen.

Wichtig erscheinen zwei Laborhinweise: Bei Bilirubinurie muß der Harn vor der Ehrlich-Probe entbilirubinisiert werden. Urobilinogen und Porphobilinogen verursachen eine positive Ehrlich-Probe; nur der Farbkomplex von Urobilinogen und Aldehydreagens läßt sich mit Chloroform ausschütteln.

Die Einteilung des Ikterus kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen:

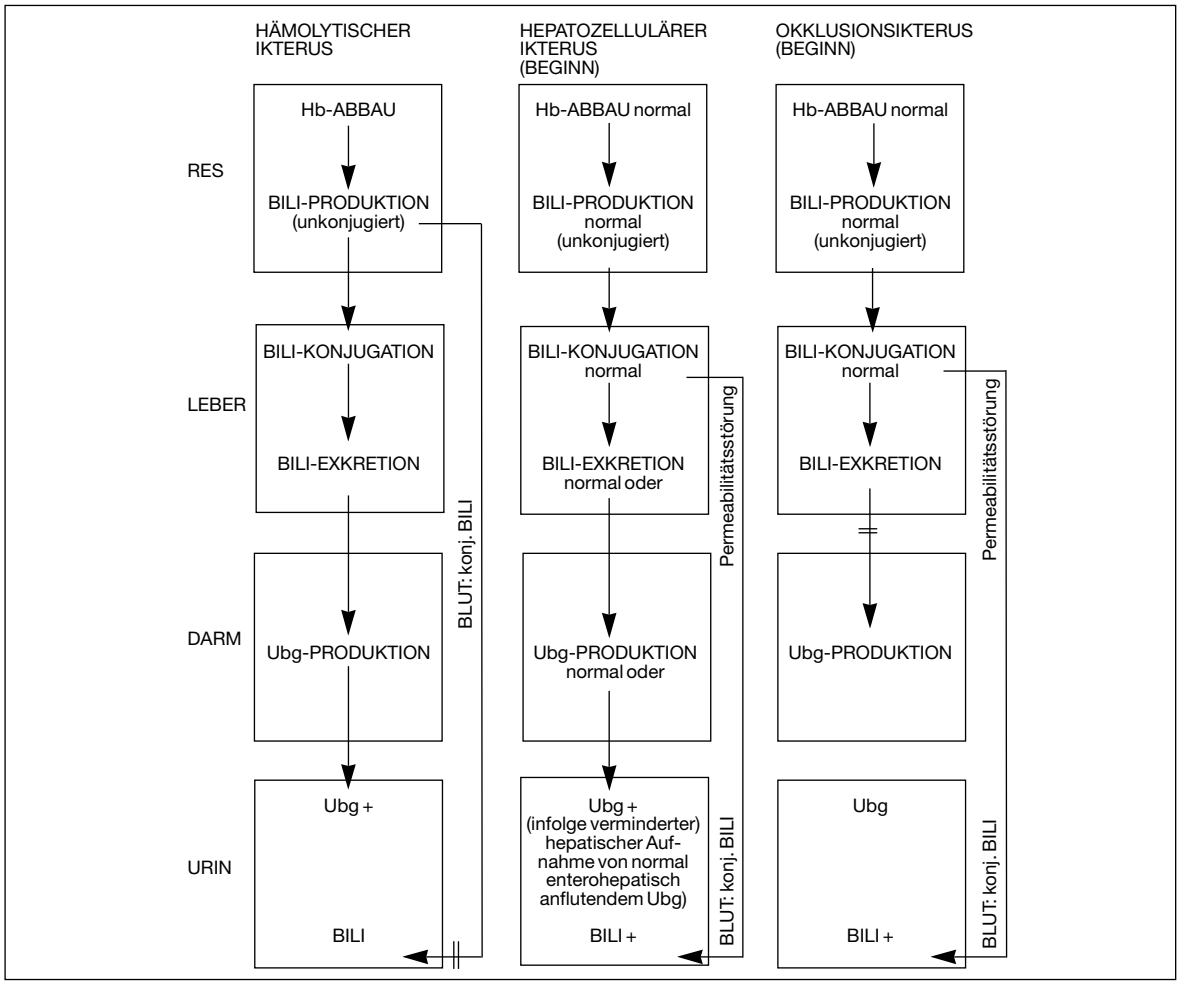


Abb. 9.22 Bilirubinstoffwechsel bei hämolytischem, hepatozellulärem und Okklusionsikterus

- nach der Lokalisation der Ursachen:
  Produktions-, Transport-, Konjugations-, Exkretionsikterus
  prämikrosomaler, mikrosomaler, postmikrosomaler Ikterus
  prä-, intra-, posthepatischer bzw. hepatischer und anhepatischer Ikterus (veraltet!)
- nach den klinisch wichtigsten Ursachengruppen:
  hämolytischer Ikterus
  hepatozellulärer, parenchymatöser Ikterus
  Okklusions- bzw. Verschlußikterus
- nach bestimmten klinischen Aspekten:
  ohne und mit Begleitsymptomen (Schmerz, Fieber, Pruritus)
  Alters- und Geschlechtsabhängigkeit (Neugeborenenikterus, Ikterus im höheren Lebensalter, Ikterus in der Gravidität)
  Entwicklungsdauer (akut, chronisch-aszendierend, rezidivierend)

In Anlehnung an Arias 1979 wird eine *Synopsis der Ikterusformen nach pathophysiologischen Kriterien* gewählt, die auf Grund der Unterscheidung in unkonjugierte und konjugierte Hyperbilirubinämien bereits einen ersten differentialdiagnostischen Schritt enthält (Tab. 9.23).

Das Symptom Ikterus erfordert stets eine präzise und zügige *Differentialdiagnose*, weil differente therapeutische Maßnahmen und prognostische Aussagen getroffen werden müssen.

In der klinischen Praxis reduziert sich die Differentialdiagnose in der ersten Etappe auf wenige wesentliche Probleme mit differential-therapeutischer und epidemiologischer Bedeutung:

- hämolytische Anämie?
- akute Virushepatitis?
- toxischer Leberschaden?
- extrahepatischer Gallenwegsverschluß?

Erst in der zweiten differentialdiagnostischen Etappe müssen weitere Differenzierungen erreicht werden:

- Formen der hämolytischen Anämie (korpuskulär, zytoplasmatisch (siehe Kapitel 11)?
- Formen der Virushepatitis (A bis E, Zytomegalie, Epstein-Barr u. a. Viren) oder Hepatitis durch Bakterien, Pilze, Protozoen?
- chronische Lebererkrankung (chronisch persistierende Hepatitis, chronisch aktive Hepatitis, Leberzirrhose, Fettleber)?
- Ursachen des toxischen Leberschadens (Alkohol, Medikamente, chemische Arbeits- und Umweltstoffe)?
- Ursachen des extrahepatischen Verschlußikterus (Lithiasis, Tumor, Striktur, Zysten, Parasiten)?
- funktionelle Hyperbilirubinämie (M. Gilbert Meulengracht, Rotor- und Dubin-Johnson-Syndrom)?

Besondere differentialdiagnostische Aspekte ergeben sich beim Ikterus in der Schwangerschaft sowie im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter.

Orientierende Differentialdiagnose (Tab. 9.24)
Ein hämolytischer Ikterus kann in der Regel bereits auf Grund einfacher klinischer und Laboruntersuchungen ausgeschlossen bzw. bestätigt werden. Auch für die Unterscheidung zwischen aku-

Tabelle 9.23 Ikterusformen (pathophysiologische Einteilung, modifiziert nach ARIAS 1979)

1.	Prädominant unkonjugierte Hyperbilirubinämie
1.1	Überproduktion
1.1.1	Hämolyse (intra- und extravaskulär)
1.1.2	Ineffektive Erythropoese (intramedulläre Hämolyse, sog. Shunt-Hyperbilirubinämie)
1.2	Gestörte Leberaufnahme
1.2.1	Morbus Meulengracht-Gilbert
1.2.2	Medikamente, Gallenkontrastmittel
1.3	Gestörte Bilirubinkonjugation (verminderte Glucuronyltransferase-Aktivität)
1.3.1	Morbus Meulengracht-Gilbert
1.3.2	Hereditäres Fehlen oder Defizit von UDP-Glucuronyltransferase (Crigler-Najjar-Syndrom, Typ I und II)
1.3.3	„Unreife" der UDP-Glucuronyltransferase („physiologische" Gelbsucht der Neu- und Frühgeborenen)
1.3.4	Neonatale Gelbsucht mit Hemmung der UDP-Glukuronyltransferase
1.3.4.1	Transiente familiäre neonatale Hyperbilirubinämie Lucey-Driscoll (Glucuronyltransferase-Hemmfaktor im mütterlichen Serum)
1.3.4.2	Breast milk jaundice (durch Pregnan-3α, 20 β-diol in der Muttermilch)
2.	Prädominant konjugierte Hyperbilirubinämie
2.1	Gestörte Leberexkretion (intrahepatische Defekte)
2.1.1	Hereditäre Krankheiten
2.1.1.1	Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom
2.1.1.2	Benigne rekurrierende familiäre intrahepatische Cholestase (Tygstrup)
2.1.1.3	Rezidivierende intrahepatische Schwangerschaftscholestase
2.1.2	Erworbene Krankheiten
2.1.2.1	Hepatozelluläre Nekrose (akute und chronische Hepatitis, Zirrhose, Fettleber, Tumoren, Medikamente, Alkohol, Toxine)
2.1.2.2	Intrahepatische Cholestase (Alkohol, Medikamente, Toxine)
2.2	Extrahepatische biliäre Obstruktion (komplett und partiell; Steine, Tumoren, Strikturen, Parasiten, Zysten, angeborene Gallenwegsatresie)

Tabelle 9.24 Differentialdiagnose hämolytischer Ikterus – parenchymatöser Ikterus (akute Hepatitis) – extrahepatischer Okklusionsikterus aufgrund einfacher klinischer und Laboruntersuchungen

Kriterium	hämolytischer Ikterus	akute Hepatitis	extrahepatischer Okklusionsikterus
Anamnese	familiäre Häufung, früher Beginn, Rezidive, „Krisen“, konstitutionelle Anomalien	epidemiol. Situation Prodromi, Inkubationszeit, Medikamente, Alkohol, toxische Substanzen	Koliken, Steatorrhoe, Gewichtsabnahme, Charcotsche Trias (Bauchschmerzen, Fieber, Ikterus) bei akuter Cholangitis
Pruritus		+	+
Status			
Ikterus	Flavinikterus	Rubinikterus	Verdin- bis Melasikterus
Hepatomegalie	∅	+ bis ++	bis +
Splenomegalie	++	bis + (in 25 % bei Virushepatitis)	bis + (Cholangitis)
		allerg. Symptome bei Arzneimittelhepatitis	Courvoisiersches Zeichen (tastbare Gallenblase bei Tumorverschluß)
Labor			
rotes Blutbild	Anämie, Mikrozytose, Retikulozytose, Hb-urie, osmotische Resistenz↓	o. B. Eosinophilie bei Arzneimittelhepatitis	o. B.
Serumbilirubin	unkonj. Bilirubin↑	konjug. Bilirubin↑	konjug. Bilirubin↑
Urinbilirubin	∅	+	+
Urobilinogen	+	+	∅
Transaminasen	normal	↑↑↑	↑
Eisen	↑	↑→↑↑	↓
Thymol	normal	↑↑	normal
Quick-Wert	normal	↓, Koller-Test bis +	↓, Koller-Test +

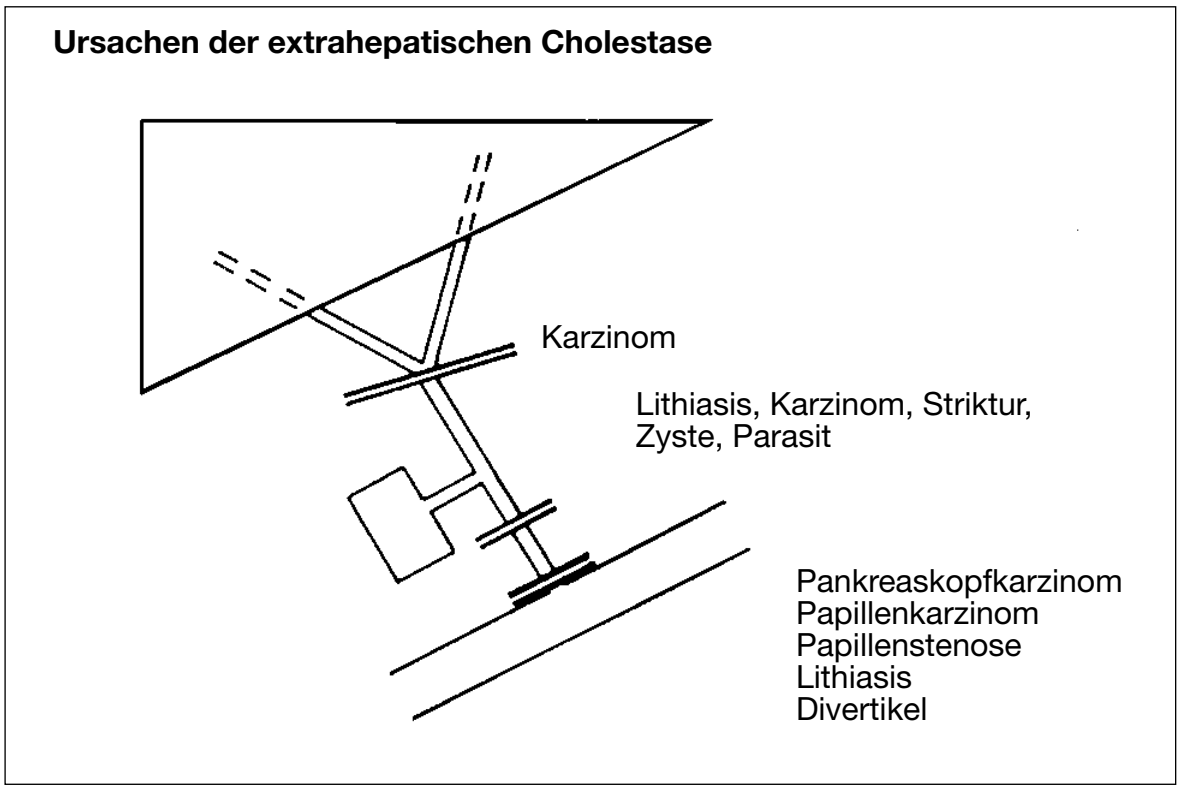


Abb. 9.23 Ursachen der extrahepatischen Cholestase

ter Hepatitis und extrahepatischem Verschlußikterus gibt es wichtige klinische Hinweise, bevor eine instrumentelle und apparative Diagnostik eingeleitet wird. Allerdings kann unter dem Bild einer akuten Hepatitis eine Virushepatitis, eine toxische Hepatitis oder Leberzirrhose verlaufen. Andererseits gibt es gutartige (z. B. Steine) und maligne Ursachen (z. B. Pankreaskarzinom) einer extrahepatischen Okklusion.

Schließlich läßt sich durch die in Tabelle 9.24 angeführten diagnostischen Hinweisparameter nur in typischen Fällen von akuter Virushepatitis oder Steinverschluß die Diagnose wahrscheinlich machen. Da es also nicht nur darauf ankommt, eine richtige Gruppendiagnose (hämolytischer Ikterus, parenchymatöser Ikterus, Okklusionsikterus) zu stellen, sondern das dem Ikterus zugrunde liegende Krankheitsbild exakt zu bestimmen, müssen weiterführende morphologisch orientierte und bildgebende Diagnostikmethoden herangezogen werden.

Intrahepatische Cholestase – extrahepatische Cholestase

Für den Patienten und Arzt ist es von entscheidender therapeutischer Bedeutung, einen intrahepatisch bedingten (hepatozellulär, parenchymatös) von einem nicht-hämolytischen, extrahepatisch verursachten Ikterus sicher zu trennen (internistischer und chirurgischer Ikterus). Wird bei einer extrahepatischen Cholestase nicht innerhalb von 14 Tagen operiert, entwickeln sich irreparable Leberschäden. Muß hingegen ein Patient mit einer intrahepatischen Cholestase eine Operation über sich ergehen lassen, besteht durch Operations- und Narkosebelastung die Gefahr einer Verstärkung des Cholestase-Syndroms bis hin zur Entwicklung eines Leberkomas.

Ursachen der extrahepatischen Cholestase sind obstruktiv-mechanische Verlegungen der großen extrahepatischen Gallenwege von der Hepatikusgabel bis zur Papilla Vateri durch Steine, Tumoren, Strikturen, Stenosen und Parasiten (siehe Abb. 9.23).

Die Ursachen der intrahepatischen Cholestase sind vielfältiger; sie liegen auf dem Wege von der Leberzelle bis hin zu den größeren intrahepatischen Gallengängen, wobei in pathogenetischer Hinsicht funktionelle und mechanische Faktoren eine Rolle spielen können (Abb. 9.24).

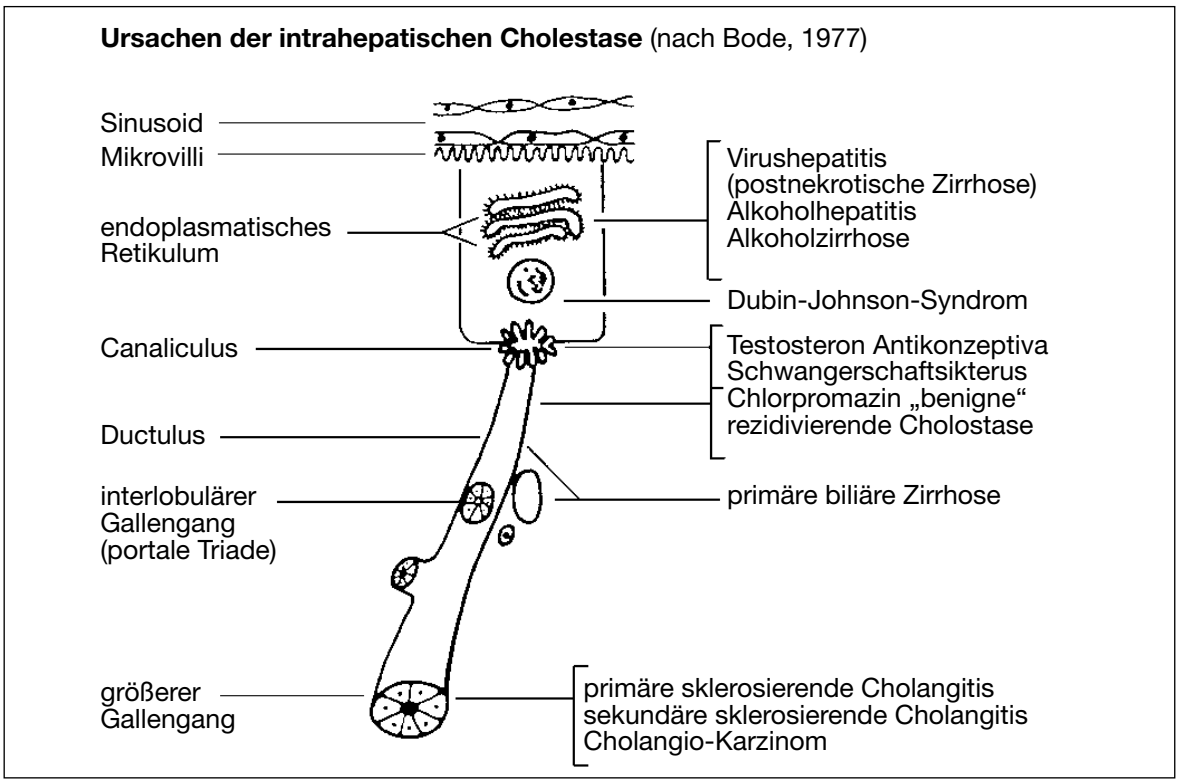


Abb. 9.24 Ursachen der intrahepatischen Cholestase

Die funktionellen Mechanismen der Cholestase-Pathogenese konnten bisher nur in Teilaspekten experimentell aufgeklärt werden. Zusammengefaßt kann von einem Defekt des hepatozellulären Gallesekretionsapparates, oft verbunden mit einer Überproduktion gallepflichtiger Substanzen, gesprochen werden, z. B. geschädigte Funktion des endoplasmatischen Retikulums der Mitochondrien und Mikrovilli. Für die verschiedenen Ursachen der intrahepatischen Cholestase wurden bisher nahezu ebensoviel verschiedene Schädigungsprinzipien beschrieben, die sich zum Teil auch noch überschneiden:

- Störung der Konjugation → Anhäufung toxischer Produkte
- Hemmung der Sekretionsfunktion der Hepatozyten (Organellen, Transport)
- Membranstörungen im Bereich Leberzelle - Canaliculus
- Viskositätssteigerung durch vermehrte Flüssigkeitsresorption
- allergische Reaktionen im Bereich der Canaliculi.

Neben den funktionellen Vorgängen müssen aber auch mechanische Faktoren bei der Pathogenese der intrahepatischen Cholestase bedacht werden (Tab. 9.25).

Unter den *Ursachen der intrahepatischen Cholestase* gewinnen zunehmend arzneimittelbedingte Leberschäden an Bedeutung (siehe 9.2.4.2).

Die Abgrenzung eines arzneimittelbedingten Leberschadens von einer akuten Virushepatitis oder einer intrahepatischen Cholestase anderer Ursache ist auf Grund klinischer, biochemischer und histologischer Parameter außerordentlich schwierig, wenn nicht begleitende allergische Symptome (Blut- und Gewebseosinophilie, Urtikaria, Arthralgie), Expositionsanalyse und ggf. Re-Expositionstest für eine medikamentöse Leberschädigung sprechen.

Tabelle 9.25 Mechanische Faktoren bei intrahepatischer Cholestase

Wirksamer Faktor	Beispiel
destruktive Cholangitis (eitrig, nicht-eitrig)	primär biliäre Zirrhose sekundär biliäre Zirrhose
Zirrhose (knotiger Umbau, Fibrose)	postnekrotische Zirrhose
Infiltration	alkoholische Fettleber, Amyloidose
Neoplasie	hepatozellulär, cholangiozellulär, Metastasen
segmental	Steine, Zysten, Abszeß
hydrostatisch (?)	Herzinsuffizienz, portale Hypertonie

Neben klinischen und biochemischen *Symptomen* kann die Cholestase auch mit immunologischen Phänomenen einhergehen.

Sind bei chronischen Cholestase-Patienten eine IgM-Erhöhung und antimitochondriale Antikörper nachweisbar, muß in erster Linie eine autoimmune Lebererkrankung im Sinne einer primär biliären Zirrhose oder chronisch aktiven (aggressiven) Hepatitis in Erwägung gezogen werden (siehe 9.2.2.2).

Tritt ein Cholestase-Syndrom familiär gehäuft auf, so ist an das seltene Krankheitsbild einer benignen rekurrierenden intrahepatischen Cholestase (Tygstrup-Syndrom) zu denken. Die Einbeziehung dieser relativ harmlosen, die Patienten aber beeinträchtigenden Erkrankung (Pruritus!) in das differentialdiagnostische Konzept kann dazu beitragen, unnötige diagnostische und therapeutische Irrwege bis hin zur Laparotomie zu vermeiden:

- rezidivierender Ikterus, familiäre Häufung
- langdauernder Ikterus unklarer Genese (Bilirubin bis 30 mg % = 513 µmol/l, überwiegend konjugiertes Bilirubin) mit vordergründigem Pruritus
- Abhängigkeit der Ikterusschübe von der Menstruation, von Schwangerschaften, Infekten und Streßsituationen
- leichte bis mäßige Enzymerhöhungen
- lichtoptisch meist keine Cholestase, erst elektronenoptisch entsprechende Veränderungen

Eine sichere *Differentialdiagnose* intrahepatische Cholestase – extrahepatische Cholestase muß in jedem Fall und so frühzeitig wie möglich erfolgen!

Aus diesem Grunde sind Untersuchungsverfahren indiziert, die die Morphologie der Gallenwege und der Leber sichtbar machen. Die Reihenfolge der Untersuchungen sollte nach einem taktischen Schema erfolgen (siehe Diagnosestrategie!).

Bei Vorliegen einer funktionellen Hyperbilirubinämie sind die Patienten „mehr gelb als krank“. Die Erhöhung des Serumbilirubins kommt durch eine Störung der Aufnahme in

die Leberzelle und der Konjugation (M. Gilbert-Meulengracht) oder durch eine gestörte Exkretion des konjugierten Bilirubins zustande (Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom).

Subjektive Symptome beim M. Gilbert-Meulengracht (Fettintoleranz, Druck im rechten Oberbauch, vegetative Labilität, depressive Stimmungslage), die besonders nach physischer, psychischer und alimentärer Belastung auftreten können, werden gelegentlich von Patienten und Ärzten als Ausdruck einer „schweren chronischen Lebererkrankung" fehlinterpretiert. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß diese Funktionsstörung bei etwa 5 % der Bevölkerung nachgewiesen werden kann und mit der sog. posthepatitischen Hyperbilirubinämie identisch ist. Auf Grund biochemischer und morphologischer Befunde ist die Differenzierung der drei funktionellen Hyperbilirubinämien des Erwachsenenalters möglich (Tab. 9.26).

Ikterus und Gravidität

Um Lebersymptome bei Graviden richtig einzuordnen, ist die Kenntnis solcher Veränderungen wichtig, die normalerweise während einer unkompliziert verlaufenden Schwangerschaft zu beobachten sind:

- 50–60 % der schwangeren Frauen haben Spider-Naevi und ein Palmarerythem.
- Es kommt zur Verminderung des Gesamteiweißgehalts des Serums, des Albuminspiegels, der Cholinesterase.
- Erhöhungen der alkalischen Phosphatase, Leucinaminopeptidase und BSP-Retention werden nachweisbar.
- Unverändert normal bleiben Transaminasen, γ-Glutamyltransferase und Glutamatdehydrogenase.

Tritt ein Ikterus in der Schwangerschaft auf, so sind zusätzliche differentialdiagnostische Überlegungen angebracht, weil zu den Ikterusursachen schwangerschaftsspezifische Erkrankungen hinzukommen. Nach Schmid und Haemmerli (1978) beträgt die Häufigkeit 0,067 %, d. h. es ist mit einem Ikterus auf 1 500 Schwangerschaften zu rechnen.

In der klinischen Praxis hat sich die Einteilung in zwei Ikterusgruppen bewährt:

Tabelle 9.26 Differentialdiagnose der funktionellen Hyperbilirubinämien im Erwachsenenalter

Kriterium	M. Gilbert-Meulengracht	Dubin-Johnson-Syndrom	Rotor-Syndrom
Manifestationsalter	15.–25. Lebensjahr, überwiegend Männer, Verlauf schubweise	10.–15. Lebensjahr, überwiegend Männer	Geburt bis Pubertät
Serum Bilirubin	max. 5 mg% (unkonj. Bilirubin ↑)	meist bis 5 mg% max. 20 mg% (über 50 % konjug. Bilirubin)	meist bis 5 mg% max. 20 mg% (über 50 % konjug. Bilirubin)
sog. Leberfunktionsproben	normal	normal	normal
BSP-Exkretion	normal (selten verzögert)	2. Konzentrationsanstieg nach 45 Minuten	verzögert
Urin Bilirubin	+	+	+
Urobilinogen	+	+	+
Cholezystographie	+	+	meist +
Leberhistologie	verstärkte Lipofuszineinlagerung mit steigendem Lebensalter	braunes, grobkörniges, kernnahe gelegenes Pigment (Melanin?)	bräunliches, feingranuläres Pigment,deutliche Siderose der Hepatozyten
Laparoskopie	o. B.	blau-schwarze Leberfarbe („black liver disease")	o. B.
Zunahme der Hyperbilirubinämie durch:	Nahrungskarenz, körperliche Belastung, Alkohol, Medikamente (Nikotinsäure, Kontrastmittel, Kontrazeptiva), Gravidität	Nahrungskarenz über 24–48 Stunden	s. Dubin-Johnson-Syndrom
Abnahme der Hyperbilirubinämie durch:	Enzyminduktion (Phenobarbital, Nikethamid)	orale Kohlenhydratgabe nach Nahrungskarenz	s. Dubin-Johnson-Syndrom

- *Icterus in graviditate* (ikterische Erkrankungen ohne kausale Beziehungen zur Gravidität, die auch bei Nicht-Schwangeren vorkommen, die aber möglicherweise durch die Schwangerschaft beeinflußt werden können): Akute Virushepatitis, arzneimittelbedingte Cholestase, extrahepatischer Verschlußikterus, hämolytische Anämie, chronische Lebererkrankung, funktionelle Hyperbilirubinämie.
- *Icterus e graviditate* (schwangerschaftsspezifische ikterische Erkrankungen): Intrahepatische Schwangerschaftscholestase, akute Schwangerschaftsfettleber, Ikterus bei Hyperemesis gravidarum und bei Spätgestose.

Der Icterus in graviditate wird am häufigsten durch eine akute Virushepatitis verursacht (40% aller Ikterusfälle in der Schwangerschaft), während die häufigste Ursache eines Icterus e graviditate durch eine intrahepatische Schwangerschaftscholestase gegeben ist (20 %).

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (idiopathischer Schwangerschaftsikterus) ist damit die zweithäufigste Ikterusursache bei Graviden. Deshalb muß in erster Linie die Differentialdiagnose akute Virushepatitis – intrahepatische Schwangerschaftscholestase gestellt werden (Tab. 9.27).

Ikterus im Kindesalter

Ein Ikterus im frühesten Kindesalter bedarf zusätzlicher und dringlicher differentialdiagnostischer Überlegungen, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung eines Kernikterus. Grundsätzlich muß ein Icterus neonatorum simplex (sog. physiologischer Neugeborenenikterus) von pathologischen Ikterusformen abgegrenzt werden.

Fast alle Neugeborenen entwickeln in der ersten Lebenswoche einen vorübergehenden Ikterus, der als „physiologische“ Gelbsucht definiert wird, wenn das Serumbilirubin 12 mg % (205 µmol/l) (Reifgeborene) bzw. 15 mg % (257 µmol/l) (Frühgeborene) nicht übersteigt und wenn keine Hämolyse nachweisbar ist.

Für die *Pathogenese dieser unkonjugierten Hyperbilirubinämie* werden zahlreiche Mechanismen diskutiert:

- erhöhtes Bilirubinangebot (Erythrozytenabbau↑, Erythrozytenüberlebenszeit↓, Shunt-Bilirubin-Angebot↑, enteroportale Rezirkulation↑)
- verminderte Bilirubinaufnahme (Mangel an Y-Protein?)
- insuffiziente Bilirubinkonjugation (UDP-Glucuronyltransferase-Mangel bzw. -Unreife)
- verminderte Exkretion (?)

Tabelle 9.27 Differentialdiagnose zwischen (ikterisch verlaufender) akuter Virushepatitis und intrahepatischer Schwangerschaftscholestase

Kriterium	akute Virushepatitis	intrahepatische Schwangerschaftscholestase
Anamnese	epidemiol. Situation, Inkubationszeit, Prodromi	Cholestase bereits nach Kontrazeptiva und in früheren Schwangerschaften. Vor dem Ikterus deutlicher Pruritus
Beginn	jederzeit im Schwangerschaftsverlauf	meist 28.–32. Woche
Verlauf	Übergang in chronische Hepatitis und Zirrhose möglich	keine Spätschäden, Rezidive bei weiteren Schwangerschaften mit zunehmender Symptomatik
Leber-, Milzgröße	↑ (Splenomegalie in 25 %)	normal
Transaminasen	↑↑↑	normal bis ↑
Serumeisen	↑	normal bis ↓
Serumbilirubin	↑ möglich	maximal 5–6 mg%
Leberhistologie	typisches Bild	intrahepatische Cholestase ohne Entzündung
Gefährdung des Kindes	vertikale Transmission der Infektion möglich (bei Hepatitis B und non-A/non-B bewiesen)	keine

Pathologische Ikterusformen haben ihre Ursachen in hämolytischen, hepatozellulären (parenchymatösen) und cholangiogenen Prozessen, so daß sie mit Erhöhungen des unkonjugierten oder konjugierten Bilirubins einhergehen. Die klinisch bedeutsamsten Krankheitsbilder sind der M. haemolyticus neonatorum (Rh-Inkompatibilität), angeborene Gallengangsatresien und das Crigler-Najjar-Syndrom (absolutes Fehlen = Typ I oder Defizit = Typ II von UDP-Glucuronyltransferase; bei Typ II Enzyminduktion mit Phenobarbital erfolgreich).

Diagnosestrategie für das Symptom Ikterus

Die Anamnese liefert eine Reihe wertvoller, richtunggebender Hinweise für die wichtigsten Ikterusformen (Tab. 9.28). Im Rahmen der Krankenuntersuchung kommt der Inspektion des Patienten besondere Bedeutung zu.

Die Anwesenheit von Leber-Haut-Zeichen (Spider-Naevi, Palmarerythem, Xanthelasmen, Geldscheinhaut bzw. Teleangiektasien, Bauchwandvenenzeichnung bzw. Caput medusae), Aszites, Zeichen der hämorrhagischen Diathese, Gynäkomastie, Hodenatrophie usw. läßt am ehesten an eine chronisch aktive Hepatitis oder Leberzirrhose denken.

Hartnäckiger Pruritus im Rahmen des Cholestasesyndroms führt oft zu erheblichen Kratzeffekten. Bei langdauernden Gallenwegsobstruktionen, die über eine Cholangiohepatitis zur sekundär biliären Zirrhose geführt haben, finden sich allerdings auch Spider-Naevi und Palmarerythem. Ebenso sind in der Gravidität und bei Patienten mit Hyperthyreose diese beiden Hautsymptome häufig vorhanden.

Tabelle 9.28 Wichtige anamnestische Daten bei Ikterus

Symptom	spricht für
Familiäre Häufung	hämolytische Anämie, funktionelle Hyperbilirubinämie, primär biliäre Zirrhose
Berufliche Exposition akute Virushepatitis	toxischen Leberschaden,
Grippale, intestinale Prodromi; Umgebungserkrankungen; Bluttransfusion, Injektionen	akute Virushepatitis
Alkoholabusus, Arzneimittelapplikation	toxischen Leberschaden
Schmerzen (Koliken), Fieber	Cholelithiasis, Cholangitis, Cholangiohepatitis
Pruritus, acholischer Stuhl	intra-, extrahepatische Cholestase
Inappetenz, Gewichtsabnahme, uncharakteristische Schmerzen (ältere Patienten)	Tumorverschluß

Bei der Bewertung des Symptoms Ikterus sollten folgende Umstände bedacht werden:

- Bei künstlichem Licht wird ein Ikterus leicht übersehen.
- Erstmanifestationen erfolgen im Bereich der Skleren, des weichen Gaumens und unbelichteter Hautpartien.
- Die Intensität des Ikterus ist nicht nur von der Höhe des Serumbilirubins, sondern auch von der natürlichen Gesichts- bzw. Hautfarbe, von der Dicke der Fettgewebsschicht und vom Alter abhängig.
- Zu Beginn einer ikterischen Erkrankung hinkt die Einfärbung der Haut nach; fällt das Bilirubin ab, hinkt die Entfärbung der Haut nach.
- Die Serumbilirubinbestimmung ist bei einem scheinbar anikterischen Patienten nicht unsinnig (Bilirubinerhöhung bis 2 mg% = 34 µmol/l werden inspektorisch nicht erfaßt!).
- Der Pseudoikterus zeigt sich nicht an den Schleimhäuten.
- Beim Vorliegen eines echten Ikterus können sich weitere Auswirkungen einer Hyperbilirubinämie an Organen, Sekreten, Exkreten finden (Abb. 9.25).

Die Untersuchung des Abdomens (Leber- und Milzgröße, Aszites, Gallenblasenhydrops, Tumorbefund?) liefert weitere differentialdiagnostische Bausteine. Das Courvoisier-Zeichen (palpable Gallenblase bei Ikterus) findet sich am ehesten beim tiefsitzenden Choledochusverschluß infolge eines Tumors. Liegt eine obliterierende Lithiasis in diesem Bereich vor, so sind wahrscheinlich Cholezystitiden vorausgegangen, die eine dehnungsunfähige Schrumpfgallenblase verursacht haben. Nach Meinung erfahrener Kliniker kann allein auf Grund einer präzisen klinischen Untersuchung (Anamnese und Status praesens) in 65–85% aller Ikterusfälle die richtige Ursache ermittelt werden, wobei die Entscheidung, ob ein „chirurgischer“ oder „internistischer“ Ikterus vorliegt, mit 90 bis 100%iger Richtigkeit getroffen werden kann.

Die hämatologischen, biochemischen und immunologischen Laboruntersuchungen sollten so gewählt werden, daß eine Differenzierung zwi-

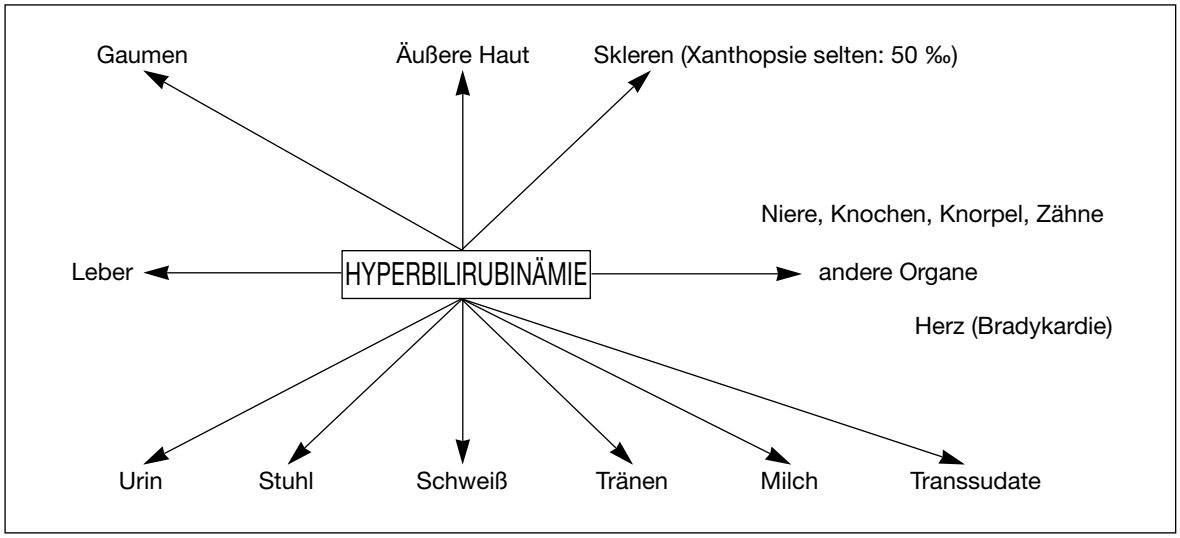


Abb. 9.25 Auswirkungen einer Hyperbilirubinämie

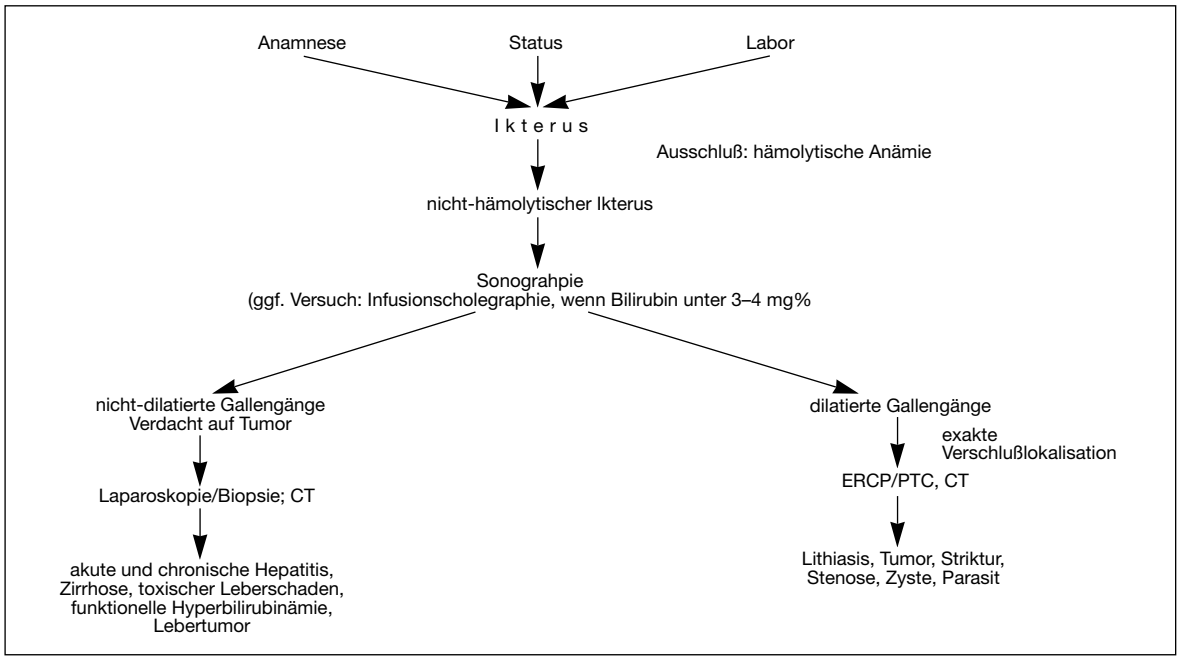


Abb. 9.26 Untersuchungen bei Ikterus

schen hämolytischem Ikterus (s. Kap. 11.1.3.4), Cholestase und Lebererkrankung möglich ist.

Für die endgültige Abklärung einer intra- oder/und extrahepatischen Genese eines Ikterus bzw. einer Cholestase stehen die folgenden instrumentell-apparativen Verfahren zur Verfügung (siehe Abschnitt 9.3): Sonographie, radiologisch-endoskopische Methoden (Infusionscholegraphie, endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie, perkutane transhepatische Cholangiographie), Laparoskopie mit gezielter Biopsie, nuklearmedizinische Verfahren (Funktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-markierten IDA-Derivaten).

Es ist ratsam, nach einem strategischen Schema vorzugehen (Abb. 9.26).

9.2.8.2 Portale Hypertonie

Eine portale Hypertonie liegt vor, wenn der Pfortaderdruck erhöht ist und durch klinische, endoskopische, radiologische und sonographische Untersuchungsmethoden Auswirkungen des erhöhten Portaldrucks erkennbar sind.

Der normale Pfortaderdruck liegt zwischen 6 und 12 cm H_2O bzw. 5 und 10 mm Hg (0,7–1,6 kPa). Eine portale Hypertension ist durch Druckwerte über 20 cm H_2O bzw. über 15 mm Hg (2,0 kPa) gekennzeichnet.

Eine *Pfortaderdruckmessung* kann auf verschiedenen Wegen erfolgen:

- intraoperativ: Pfortaderdruck
- bei der Laparoskopie: Druck in der Pfortader, in den Lebervenen, Milzinnendruck
- durch Milzpunktion: Milzinnendruck
- durch Lebervenenkatheterismus: geblockter Lebervenendruck (wedged hepatic vein pressure = WHVP), freier Lebervenendruck (free hepatic vein pressure = FHVP)
- durch transhepatischen Pfortaderkatheterismus: Portaldruck
- durch Nabelvenenkatheterismus: Portaldruck

Intralienaler Druck und geblockter Lebervenendruck entsprechen etwa dem Portaldruck. Der Lebervenendruck liegt im Mittel nur 1,4–3,5 mmHg (0,2–0,5 kPa) niedriger als der Portaldruck. Durch die Bestimmung des intralienalen Drucks und des Lebervenenverschlußdrucks kann eine Unterscheidung in eine prä- und postsinusoidale Blocklokalisation getroffen werden (Tab. 9.29).

Die klinische Symptomatik der portalen Hypertonie umfaßt vorwiegend Splenomegalie, Aszites, verstärkte Bauchwandvenenzeichnung und Ösophagusvarizen.

Als laparoskopische Symptome der portalen Hypertonie gelten:

- Aszitespfützen zwischen den Darmschlingen und in den Flanken
- Gefäßstauung im Bereich des Omentum majus und Ligamentum teres
- Splenomegalie.

Durch radiologische Methoden können

- die Folgen der portalen Hypertension sichtbar werden,
- die Ursachen für den Pfortaderhochdruck weitgehend ermittelt werden und
- die Voraussetzungen für eine drucksenkende Shuntoperation geschaffen werden.

Ätiologie, Pathogenese. Eine portale Hypertonie ist aus pathophysiologischer Sicht in erster Linie als Widerstandshochdruck zu charakterisieren. Eine Blockierung des Blutstroms vom Magen-Darm-Milz-Bereich via Pfortader und Leber zur Vena cava inferior kann prähepatisch (infrahepatisch), intrahepatisch (präsinusoidal, sinusoidal, postsinusoidal) und posthepatisch (suprahepatisch) durch zahlreiche Ursachen erfolgen (Abb. 9.27).

Tabelle 9.29 Milzinnendruck und Lebervenenschlußdruck bei portaler Hypertension

Lokalisation des Blockes	Milzinnendruck	Lebervenenverschlußdruck
präsinusoidal (extra- und intrahepatisch)	↑	normal
sinusoidal (intrahepatisch)	↑	↑
postsinusoidal (intra- und posthepatisch)	↑	↑

Im Erwachsenenalter sind 90 % aller Fälle von Pfortaderhochdruck durch einen *intrahepatischen (prä- und postsinusoidalen) Ausflußblock infolge Leberzirrhose* bedingt. Im Kindesalter dagegen dominiert der prähepatische Block mit 75 % aller Fälle (Pfortaderthrombosen, -mißbildungen).

Der präsinusoidal intrahepatisch bedingte Pfortaderhochdruck kann bei Schistosomiasis (Endophlebitis durch Parasiteneier), kongenitaler Leberfibrose (Hypoplasie bzw. Obliteration der Venolen), Osteomyelosklerose (fibrosierende portale Infiltrate mit Venolenkompression), Lymphogranulomatose (portale Granulome mit Venolenkompression) und Sarkoidose (portale komprimierende Granulome) vorkommen.

Der *intrahepatisch bedingte Pfortaderhochdruck* bei Leberzirrhose entsteht überwiegend infolge einer postsinusoidalen Widerstandserhöhung durch Kompression der Sinusoide und terminalen Lebervenenäste durch Regeneratknoten.

Daneben spielen aber auch eine präsinusoidale Einengung portaler Gefäße und arterioportale intrahepatische Shunts eine Rolle. Gelegentlich kann durch Hinzutreten einer Pfortaderthrombose ein kombinierter intra- und prähepatischer Block vorliegen.

Ein *sinusoidal intrahepatisch bedingter Pfortaderhochdruck* wurde bei chronischer Hepatitis infolge intralobulärer Bindegewebsvermehrung, bei Fettleber durch Einengung der Sinusoide und bei

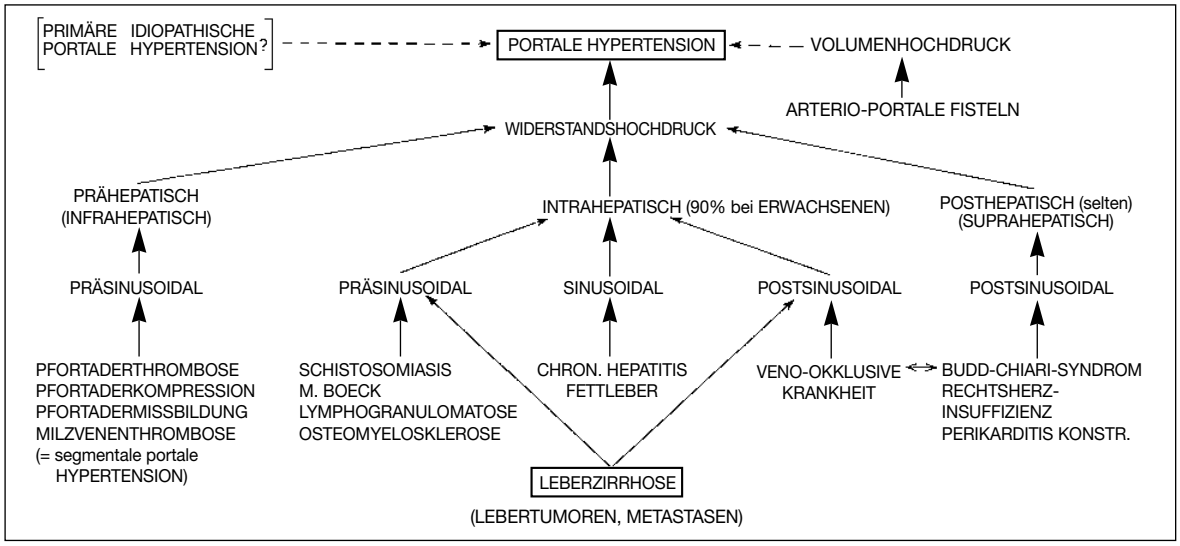


Abb. 9.27 Ursachen, Lokalisation und Einteilung der portalen Hypertonie

Vitamin-A-Hypervitaminose durch Beeinträchtigung des sinusoidalen Blutflusses infolge Fettablagerung und perisinusoidaler Fibrose beobachtet.

Als *Lebervenenverschlußkrankheiten* gelten das Budd-Chiari-Syndrom (Okklusion der größeren Lebervenen bis hin zur Vena cava inferior)

und das Stuart-Bras-Syndrom oder „veno-occlusive disease“ (Verschluß zentraler Lebervenen und Sublobularvenen unter dem Einfluß pflanzlicher Pyrrolizidin-Alkaloide sowie nach Bestrahlung und Zytostatikatherapie).

Für das Budd-Chiari-Syndrom werden ursächlich verantwortlich gemacht:

- Thrombosen (Polycythaemia vera, orale Kontrazeptiva, Gravidität)
- Tumoren (Nieren, Nebennieren, Peritoneum, rechtes Herz)
- angeborene Membranen
- seltene Ursachen (Traumen, Abszesse, subkapsuläre Hämatome, Bestrahlungsfolgen).

Der *Volumenhochdruck* (hyperkinetische portale Hypertension) durch Shunts zwischen Viszeralarterien und Zuflußgebiet der Vena portae gilt als Seltenheit. Arterio-portale Fisteln können sich im Bereich von Milz, Leber, Darm und Magen entwickeln und eine Symptomentrias verursachen:

- portale Hypertonie
- Strömungsgeräusch
- fehlende Leberinsuffizienzzeichen.

Derartige Fisteln können nach Operationen, Punktionen, Traumen entstehen oder kommen kongenital vor.

Primäre, idiopathische portale Hypertonie. Sehr selten werden in Europa und Amerika, etwas häufiger dagegen in Afrika und Asien, portale Hypertonien beobachtet, die sich hinsichtlich Ursache und Lokalisation nicht eindeutig einordnen lassen. Für diese Fälle können mehrere pathogenetische Faktoren diskutiert werden: Vermehrter Blutzufluß aus einer vergrößerten Milz, sekundäre Sklerose und Thrombose der Vena portae, herabgesetzte Dehnbarkeit der Leber. Klinisch bedeutsam aus dieser Gruppe sind die idiopathische tropische Splenomegalie und die portale Hypertension im Rahmen der Vinylchloridkrankheit.

Das klinische Syndrom des Pfortaderhochdrucks wird im wesentlichen durch 3 Prinzipien hervorgerufen (Abb. 9.28):

Entwicklung eines porto-systemischen Kollateralkreislaufs
Kollateralen entwickeln sich in den Grenzbereichen der Einzugsgebiete von Vena portae und Vena cava. Aus einer Vielzahl von Kollateralwegen sind bedeutungsvoll:
Vena coronaria ventriculi → distale Ösophagusvenen (Ösophagus- und Magenfundusvarizen!)
Vena lienalis → Vena renalis sinistra unter Benutzung von retroperitonealen Venenplexus
Milzhilusvenen → Magenfundusvenen mit retroperitonealen Venen, die Verbindung mit den Venae lumbales ascendentes besitzen
Vena portae → paraumbilikale Venen (Vena epigastrica) unter Verwendung einer offenen

Vena umbilicalis (Bauchwandvenenzeichnung, Caput medusae, Cruveilhier-von Baumgarten-Syndrom!)

Die besondere Bedeutung des porto-systemischen Kollateralkreislaufs liegt darin, daß eine lebensbedrohliche *Blutung aus Ösophagus- bzw. Magenfundusvarizen* ausgelöst und das Pfortaderblut unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf gelangen kann (herabgesetzte Ammoniakdetoxikation und reduzierte RES-Klärfunktion).

Die verstärkte Bauchwandvenenzeichnung kann als diagnostischer Hinweis auf eine portale Hypertension gewertet werden.

Stauung im Pfortaderbereich

Der Pfortaderhochdruck kann durch eine Kongestion im Magen-Darm-Gebiet zu Malabsorptionserscheinungen und zum Meteorismus führen. „Vor dem Regen kommt der Wind“ ist eine alte klinische Erfahrung. Aszites hat eine komplexe Pathogenese, an der die portale Hypertension wesentlichen Anteil besitzt. Splenomegalie und Hypersplenie-Syndrom sind weitere Leitsymptome eines Pfortaderhochdrucks.

Strömungsverlangsamung im Vena portae-Gebiet

Mit steigendem Pfortaderdruck sinken Blutströmungsgeschwindigkeit in der Vena portae und portaler Anteil der Leberdurchblutung ab. Infolge der Blutstromverlangsamung kann es zur Pfortaderthrombose kommen, so daß Phlebothrombosen als Ursache und Folge der portalen Hypertension in Erscheinung treten können. Daneben kann eine splanchnische Mikrozirkulationsstörung zu einem progredienten Aufbrauch von Gerinnungspotential und zu einer zunächst latenten Verbrauchskoagulopathie führen.

Ösophagusvarizen (Abb. 9. 29 u. 9.30)

30–50 % aller Leberzirrhotiker entwickeln *ösophago-gastrische Varizen*. Der sicherste Nachweis erfolgt durch eine Ösophago-Gastroskopie.

Etwa 50 % aller Varizen werden bei der röntgenologischen Breipassage nicht entdeckt. Mit Hilfe der Methoden der Pfortaderdarstellung kann eine Auffüllung der Varizen via Vena coronaria ventriculi und Venae gastricae breves direkt sichtbar gemacht werden. Sog. idiopathische Varizen als Mißbildungen sowie symptomatische Varizen bei lokaler Abflußbehinderung im Thoraxbereich (z. B. Mediastinaltumoren) sind selten. Eine Stadieneinteilung ermöglicht die Charakterisierung des Schweregrads sowie die Verlaufsbeurteilung:

Stadium 0	=	Varizenverdacht
Stadium I	=	Kardiavarizen
Stadium II	=	Varizen im unteren und mittleren Drittel
Stadium III	=	Varizen in den unteren zwei Dritteln mit Übergang zum oberen Drittel
Stadium IV	=	Varizen im gesamten Ösophagus mit Schleimhauterosionen auf den Varizenkämmen

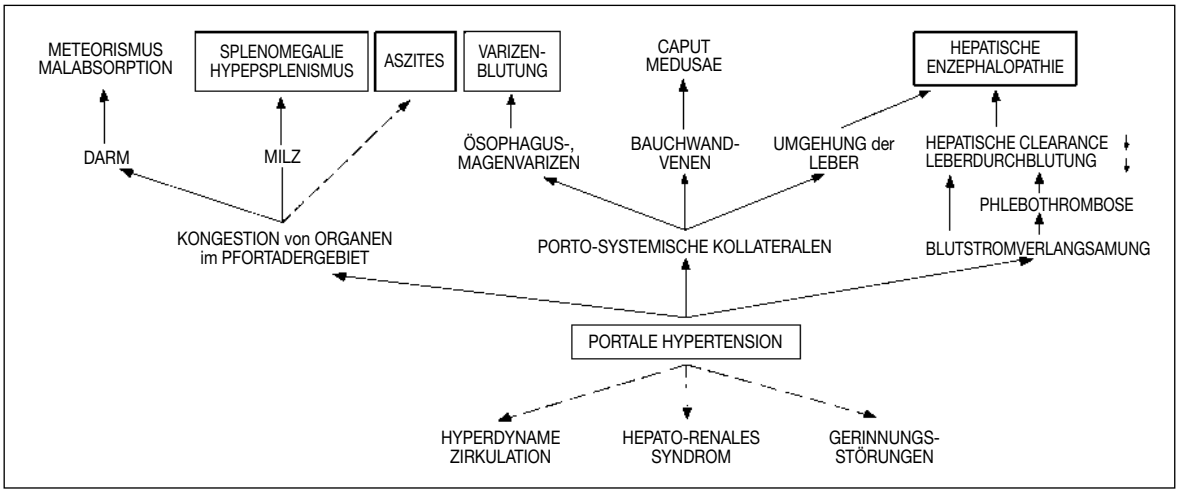


Abb. 9.28 Klinisch wichtige Folgen der portalen Hypertonie



Abb. 9.29 Röntgenologischer Nachweis von Ösophagusvarizen

Erfahrungsgemäß ist bei jedem zweiten Varizenträger mit einer Blutung zu rechnen. Die akute Ösophagusvarizenblutung steht mit einer Häufigkeit von etwa 20 % nach der Ulkusblutung auf Rang 2 der Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt. In der Letalität übertrifft die Varizenblutung mit 50–80 % die Ulkusblutung (5–10 %) bei weitem.

Als *auslösende Momente* kommen in Betracht:

- Säurereflux (peptische Ösophagitis)
- Traumatisierung der Varizen (Nahrung, Sondierungen)
- intraabdominelle Drucksteigerung (Heben, Pressen, Erbrechen, Gravidität, Meteorismus, Aszites)

Durch eine *hämorrhagische Diathese* (Faktorenmangel infolge Synthesestörung, Thrombozytopenie im Rahmen eines Hypersplenismus, Verbrauchskoagulopathie) kann eine Varizenblutung verstärkt und verlängert werden.

An eine akute Ösophagusvarizenblutung sollte gedacht werden, wenn eine Kombination von Symptomen einer Gastrointestinalblutung (Hämatemesis, Melaena, Schock- und Anämiezeichen) und einer chronischen Leberkrankheit (Anamnese, Status, Labor) vorliegt.

Die Varizenblutung kann Erstsymptom einer Leberzirrhose sein. Es ist allerdings zu bedenken, daß nur bei etwa 50 % der Varizenträger die Varizen auch als Blutungsquelle in Frage kommen. Zum sicheren Ausschluß anderer Blutungsursachen (in erster Linie: erosive Gastritis, Ulcus ventriculi sive duodeni) sollte daher nach erfolgreicher Schockbekämpfung eine Notfallgastroduodenoskopie erfolgen.

Aszites

Hepatogener Aszites ist eine Ansammlung seröser Flüssigkeit in der Peritonealhöhle bei portaler Hypertension.

Dabei handelt es sich nicht um ein stationäres Flüssigkeitsdepot, denn stündlich werden 40 bis

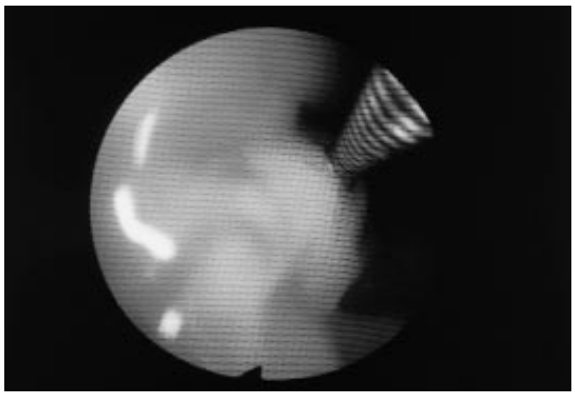


Abb. 9.30 Endoskopischer Nachweis von Ösophagusvarizen

80% des Wassers ausgetauscht (Zusammensetzung siehe Tab. 9.30).

In der *Aszites-Pathogenese* kann die portale Hypertension nicht die einzige Rolle spielen, denn Patienten mit einem prähepatischen Block haben in der Regel keinen Aszites. Als wesentliche pathogenetische Faktoren, die zur Aszitesbildung im Bereich des portalen Kapillargebiets und der Leberoberfläche führen, werden diskutiert (Abb. 9.31):

- portale Hypertension infolge postsinusoidalen Blocks und Erhöhung des kapillaren Filtrationsdrucks
- Kompression der Vena cava inferior durch Regeneratknoten und erhöhter intraabdomineller Druck
- Hypalbuminämie infolge Synthesestörung und Verminderung des kolloid-osmotischen Drucks
- Lymphabflußsperre und Vermehrung der Lymphproduktion bei relativer Stenose im Bereich des Ductus thoracicus.

Folgende Mechanismen können zur Aufrechterhaltung eines bereits entstandenen Aszites beitragen: Erhöhte renale tubuläre Natriumreabsorption infolge intrarenaler Durchblutungsveränderungen (Umverteilung des kortikomedullären Blutflusses), verminderte Bildung eines humoralen natriuretischen Faktors bzw. reduzierte Ansprechbarkeit des tubulären Systems auf diesen Faktor, erhöhte Aldosteronkonzentration (sekundärer Hyperaldosteronismus) sowie erhöhter atrialer natriuretischer Faktor (ANF) im Plasma.

Die Aszitesentwicklung ist in der Mehrzahl der Fälle ein langsam-progredienter Vorgang.

Tabelle 9.30 Zusammensetzung des hepatogenen Aszites

Menge	variabel
Farbe	strohgelb, hellgrün, gallefarben
spezifisches Gewicht	unter 1 015
Eiweißgehalt	0,1–0,3 g/dl
Zytologie	20–100 Zellen/mm³ (meist Endothel)
Bakteriologie	steril
Elektrolyte	
Natrium	$\frac{Na^+ \text{ im Aszites}}{Na^+ \text{ im Serum}} \approx 1$
Kalium	$\frac{K^+ \text{ im Aszites}}{K^+ \text{ im Serum}} < 1$
Glucose	entsprechend Serum
Harnstoff-N	entsprechend Serum

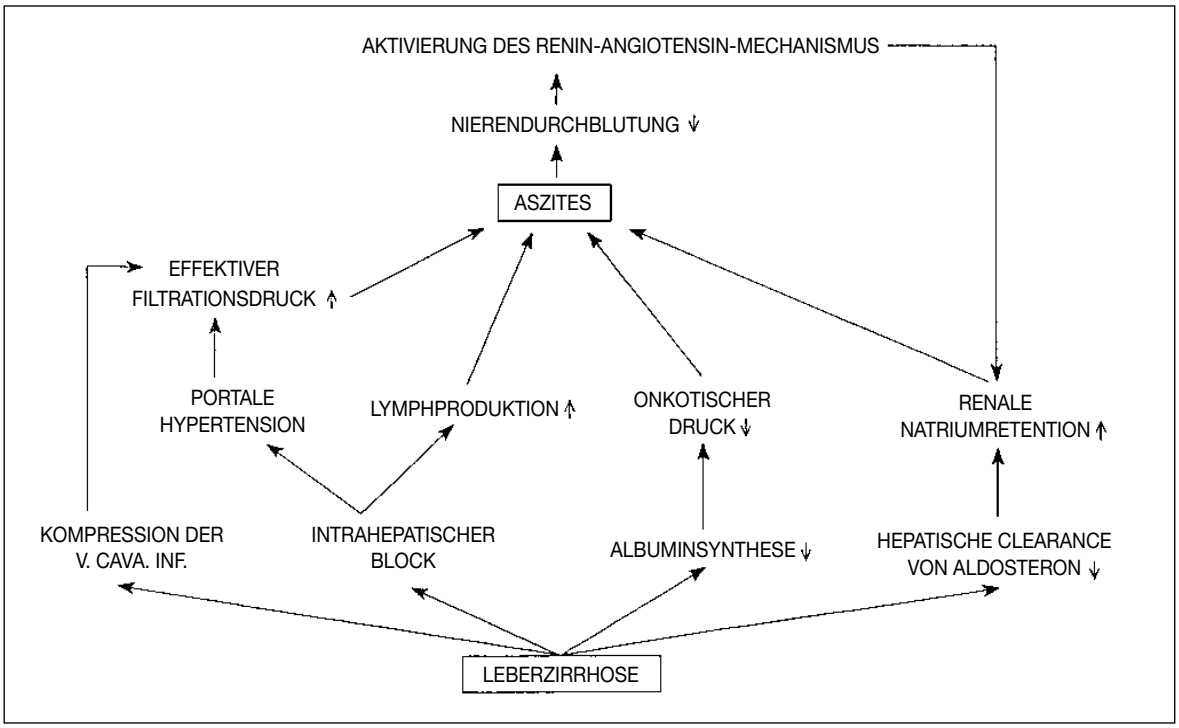


Abb. 9.31 Komplexe Pathogenese des Aszites

Nach Ösophagusvarizenblutungen tritt oft akut Aszites auf, ebenfalls nach zusätzlicher Pfortaderthrombose (Kombination mit Bauchschmerzen und Entzündungszeichen). Durch Kompression von Beckenvenen und Vena cava inferior entstehen Ödeme der unteren Extremitäten. Bei 10–20 % aller Aszitespatienten fällt ein rechtsseitiger Pleuraerguß auf.

Die *Diagnose* der Aszites erfolgt durch Inspektion, Prüfung auf Undulation, Umlagerungsperkussion und Probepunktion (spezifisches Gewicht, Farbe, Eiweißgehalt, Rivalta-Probe, Zytologie, Bakteriologie).

Das Aszitesvolumen wird mittels Dilutionsprinzip unter Anwendung intraperitoneal applizierter Indikatoren bestimmt (Bromsulphthalein, Evans blue, Polyvinylpyrrolidon, ^{131}J-BSP, ^{131}J-Albumin u. a.).

Gegenüber dem hepatogenen Aszites sind *differentialdiagnostisch* abzugrenzen:

- Aszites bei Malignomen des Magen-Darm-Trakts, der Genitalorgane, des Peritoneums
- Aszites bei Peritonealtuberkulose
- Aszites bei Rechtsherzdekompensation (Pericarditis constrictiva)
- Aszites bei allgemeiner Ödemneigung (nephrotisches Syndrom, Mangelernährung)

Splenomegalie, Hypersplenie-Syndrom

Bei allen Formen der Abflußbehinderung kann sich infolge Rückstau des Pfortaderblutes eine Milzvergrößerung einstellen (sog. portale Stauungsmilz). Die Splenomegalie zeigt keine regelmäßige Abhängigkeit von der Höhe des Pfortaderdrucks. Sie findet sich besonders bei jüngeren Patienten und eher bei hepatitischen Zirrhosen (im Vergleich zu alkoholischen Zirrhosen). Die Splenomegalie bei einem Leberkranken muß nicht Ausdruck einer portalen Hypertension sein; sie kann auch auf ein immunpathologisches Geschehen hinweisen. Eine vergrößerte Milz kann den Patienten in zweierlei Hinsicht beeinträchtigen. Einerseits durch mechanische Druckerscheinungen, zum anderen durch das Auftreten eines Hypersplenie-Syndroms (Hypersplenismus).

Der Hypersplenismus ist durch eine Symptomentrias gekennzeichnet:
- Splenomegalie
- partielle oder totale periphere Zytopenie (Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie)
- zellreiches Knochenmark

Die Normalisierung des Blutbildes nach Splenektomie gilt als letzter Beweis für das Vorliegen eines derartigen Syndroms. Als Ursachen des Hypersplenismus werden in erster Linie erhöhter Abbau und vermehrte Speicherung von Blutzellen in der vergrößerten Milz angesehen. Daneben werden Antikörper gegen Blutzellen diskutiert. Für eine „splenomegale Markhemmung“ durch hypothetische Milzhormone gibt es keine Beweise.

Bei einem chronisch Leberkranken müssen auch andere Ursachen der Splenomegalie in die Differentialdiagnose einbezogen werden, besonders Infektionen, Hämoblastosen, isolierte Milzerkrankungen. Für die Existenz eines sog. Banti-Syndroms als primäre Milzerkrankung mit nachfolgender portaler Hypertension, ggf. auch Leberzirrhose, gibt es keine gesicherten Grundlagen.

Therapie.

Bei einer Ösophagusvarizenblutung ist die Diagnose grundsätzlich durch eine Notfallendoskopie als Voraussetzung für ein therapeutisches Vorgehen zu sichern. Sollte dieser Eingriff nicht möglich sein, so ist ohne Zeitverlust eine Sondenkompression vorzunehmen.

Die nichtinvasive Erstversorgung sollte im Zusammenhang mit der definitiven invasiven (u. U. auch chirurgischen) Therapie erfolgen. Anzustreben ist eine simultane konservative und Sklerotherapie.

Die nichtinvasive Erstversorgung umfaßt folgende Prinzipien: Schockbekämpfung, Blutungsstillung und Koma-Prophylaxe.

Schockbekämpfung

- Sicherer venöser Zugang (Subklavia-Katheter, Venae sectio)
- Plasmaexpander (z. B. Gelafusal®)
- Möglichst frisches Blut (höherer Gehalt an Gerinnungsfaktoren und funktionstüchtigen Thrombozyten, niedrigerer Ammoniakspiegel).

Blutungsstillung
Anwendung der Doppelballonsonde nach Sengstaken-Blakemore (oder der Linton-Nachlas-Sonde bei Kardia-Fundusvarizen) (Abb. 9.32).

Hierzu zehn Anmerkungen:
- Vor Gebrauch Ballons auf Volumen und Dichtigkeit überprüfen.
- Vor Einführen Sonde mit Wasser anfeuchten.
- Rachenanästhesie mit einem Pantocain®-Spray (Cave: Aspirationsgefahr).
- Einführen der Sonde durch die Nase wird besser toleriert und erleichtert Befestigung.
- Nach Erreichen der 50-cm-Marke zuerst Magenballon (weißer Schlauch) füllen (20 bis 40 ml Luft), dann Sonde bis zu einem federnden Widerstand zurückziehen und Ösophagusballon (roter Schlauch) füllen (60 bis 80 ml Luft). Wasser und Röntgenkontrastmittel lassen sich oft schlecht entfernen.
- Auspolsterung des Nasenlochs mit Watte.
- Fixation der Sonde am Kopf des Patienten (ggf. Zug mit 1–2 kg über eine Rolle).
- Versorgung des Magenschlauchs (Absaugen von Blut, Magenspülung, Applikation von Natriumsulfat und zermörsertem Neomyzin).
- Stündliche Kontrolle von Sondenlage und Ballonfüllung.
- Nach 48 Stunden zur Vermeidung von Drucknekrosen schrittweise Entfernung der Sonde (Luft ablassen, Tee trinken lassen, Ziehen nach 4–8 Stunden).

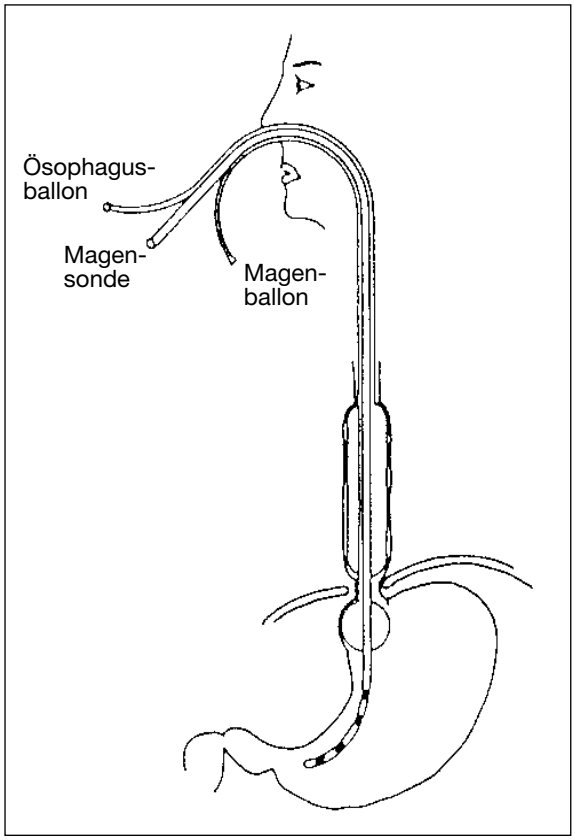


Abb. 9.32 Sengstaken-Blakemore-Doppelballonsonde

Parallel zur lokalen Blutungsstillung erfolgt die Korrektur von Gerinnungsstörungen entsprechend Gerinnungsanalyse (z. B. Zufuhr von PPSB und gerinnungsaktivem Frischplasma). Die bei Hinweisen auf Verbrauchskoagulopathie (Fibrinogen↓, Thrombozyten↓) empfohlene Heparin-Therapie (Infusion von 10 000–15 000 IE/Tag) führt zu keiner Senkung der Letalität.

Koma-Prophylaxe
- Darmreinigung (Absaugen des Blutes, Magenspülungen, Natriumsulfat per Sonde, hohe Hebe-Senk-Einläufe alle 6 Stunden)
- Darmentkeimung (1 g Neomyzin zerkleinert per Sonde alle 6 Stunden, 3 × 50 ml Lactulose)
- Infusion ammoniaksenkender Aminosäurengemische (z. B. Rocmalat®: 1 000 ml/Tag bzw. 40–60 g Ornicetil®/Tag)
- Eiweißfreie Ernährung über 1 bis 2 Tage (etwa 6 700 kJ/Tag bzw. 1 600 kcal/Tag).

Invasive Therapiemaßnahmen sind unter zwei Bedingungen indiziert: Im akuten Blutungsstadium, wenn die Blutung unter konservativen Bedingungen nicht beherrscht wird und im blutungsfreien Intervall, wenn Rezidivblutungen vorgebeugt werden soll.

Sie können nur in speziellen Zentren durchgeführt werden. Als *nichtoperative Behandlungsverfahren* kommen in Betracht:

- Endoskopische Ösophagusvarizensklerosierung (intra- und/oder paravasale Injektionen von Ethoxysklerol® in mehreren Sitzungen; bei Magenvarizen technisch nicht immer möglich)
- Perkutane transhepatische Pfortaderkatheterisierung und Okklusion der Vena coronaria ventriculi mittels Ethoxysklerol®, absoluten Alkohols, Drahtspiralen, Gelaspon®-Partikel (auch hierbei u. U. mehrere Sitzungen erforderlich; besonders bei Magenvarizen, die nicht endoskopisch sklerosiert werden können, indiziert).

Wenn diese Verfahren im akuten Stadium nicht durchgeführt werden können oder ebenfalls erfolglos bleiben, kann eine *Palliativoperation* (Dissektionsligatur nach Vossschulte, transthorakale Varizenumstechung) erwogen werden. Eine Notfall-Shuntoperation verbessert die Überlebens-

chance nicht! Eine *porto-systemische Shuntoperation* kann unter folgenden Bedingungen indiziert sein:

- Relativ junger Patient (unter 40 Jahren)
- Ausgeprägte Ösophagus-Magenvarizen
- Blutungsfreies Intervall
- Guter Allgemeinzustand (Fehlen von Aszites, Praecoma hepaticum, gravierende Zweiterkrankung)
- Ausreichende Funktionswerte:
  Bilirubin unter 34 µmol/l
  Thromboplastinzeitwert über 50 %
  Albumin über 30 g/l
  Aminotransferasen unter dem 2–3fachen der oberen Grenze des Normbereichs
- Geeignete Gefäße, die einen peripheren spleno-renalen Shunt nach Warren oder Linton gestatten.

Blutungsprophylaxe
Bei Varizenträgern kommen zur Prophylaxe von Erst- und Rezidivblutungen folgende Maßnahmen in Betracht:

- Vermeidung von körperlicher Schwerarbeit, Sorgfalt bei der Nahrungsaufnahme (gutes Kauen, keine zu heißen und scharfen Speisen), Stuhlregulierung.
- Versuch der medikamentösen Portaldrucksenkung mit Propranolol (langsam ansteigende Dosierung bis zur Reduktion der Herzschlagfrequenz um etwa 25 %).
- Bei Hyperazidität und Refluxösophagitis Applikation von Antazida.

Bei Aszites wird in der Regel primär eine konservative Therapie ohne Punktionen unter Berücksichtigung pathophysiologischer Mechanismen vorgenommen. Ausnahmen:

- Probepunktion: Farbe, Dichte, Rivalta-Probe, Eiweißgehalt, Sediment, Zytologie, Bakteriologie.
- Schwere kardio-respiratorische Störungen: Initiale Punktion von 2–3 Litern.
- Therapieresistenz in Finalstadien von Zirrhosen und Karzinomen.

Konservatives Vorgehen
- Körperliche Schonung bis Bettruhe

- Diät: Flüssigkeitsbeschränkung auf 800 bis 1000 ml/Tag, Kochsalzrestriktion auf 3 bis 5 g/Tag

- Diuretika: Kombinationstherapie mit Spironolactonen (initial 200 mg/Tag) und Furosemid (initial 40–80 mg/Tag). Spironolactone wirken erst nach 3–5 Tagen! Diuretikagabe unabhängig vom Na^+/K^+-Quotienten (Befürworter einer reinen Spironolacton-Therapie bei einem Quotienten unter 1 geben bei Therapieresistenz ohnehin kaliuretisch wirkende Diuretika hinzu). Trotz Spironolacton muß gelegentlich eine zusätzliche Kaliumsubstitution erfolgen. Bei fehlender bzw. mangelhafter Wirkung Therapieversuch mit Ethacrynsäure (50–100 mg/Tag).

- Korrektur der Hypalbuminämie: Humanalbumin-Infusionen, Gabe eines Depot-Anabolikums (50 mg alle 2–3 Wochen i. m.).

- Digitalisierung bei latenter und manifester Herzinsuffizienz.

- Schrittweise Dosisreduktion der Diuretika. Nach Aszites-Ausschwemmung prophylaktische Gabe von 25–100 mg Spironolacton täglich).

Neuerdings wird von einigen Arbeitsgruppen wieder die Aszitespunktion befürwortet (täglich 4–5 l mit Substitution von 40 g salzarmem Albumin intravenös über den gleichen Zeitraum).

Operatives Vorgehen
Bei Therapieresistenz (insbesondere auch bei Hinweisen auf eine beginnende Niereninsuffizienz) wird die Indikation zur Anlage eines peritoneo-jugulären Shunts nach LeVeen (1974) gestellt. Dann sind zusätzliche Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich.

Bei Hypersplenismus ergeben sich *Indikationen zur Splenektomie* bei folgenden Situationen:

- Ausgeprägte Anämie (Hämoglobin unter 80 g/l bzw. 5 mmol/l)
- Hämorrhagische Diathese (Thrombozyten unter 30×10^9/l)
- Erhebliche Druckbeschwerden (massive Splenomegalie)

Liegen gleichzeitig Ösophagusvarizen vor, sollte die Kombination von Splenektomie und spleno-renaler Anastomosierung in Erwägung gezogen werden (einzige Indikation zur prophylaktischen Shuntoperation!).

9.2.8.3 Hepatische Enzephalopathie (Praecoma und Coma hepaticum)

Als hepatische Enzephalopathie werden alle Funktionsstörungen und Strukturschäden des Gehirns bezeichnet, die durch akute und chronische Krankheiten der Leber verursacht werden. Damit umfaßt dieser übergeordnete Begriff alle akut und chronisch auftretenden neuro-psychischen Symptome im Sinne eines Praecoma bzw. Coma hepaticum (psychopathologische, neurologische, elektroenzephalographische Veränderungen).

Etwa 0,1% aller Patienten mit akuter Virushepatitis (fulminante Hepatitis) und 40–50 % aller Leberzirrhotiker sterben im Coma hepaticum.

Die unterschiedliche Ätiologie der hepatischen Enzephalopathie erlaubt folgende *Einteilung:*

- Leberzerfallskoma (primäres oder endogenes oder direktes Leberkoma) infolge fulminanter Virushepatitis, akuter toxischer Leberschädigung (Tetrachlorkohlenstoff, Phosphor, Amanita phalloides, Paracetamol, Halothan, Alkohol u. a.)
- Leberausfallkoma (sekundäres oder exogenes oder indirektes Leberkoma, porto-systemische Enzephalopathie) infolge spontaner oder operativ angelegter Shunts bei Leberzirrhose, besonders in Verbindung mit erhöhter Nahrungseiweißzufuhr, gastrointestinaler Blutung, Obstipation
- „falsches“ Leberkoma (Elektrolytkoma) infolge Hypokaliämie bei forcierter Diuretikagabe und infolge eines sekundären Hyperaldosteronismus
- Mischformen, z. B. bei dystrophischen Schüben portal dekompensierter Zirrhosen oder bei Zirrhosen mit Shunt und Aszitestherapie.

Bezüglich der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie werden im wesentlichen zwei Hypothesen erwogen: Nach einer *Mangelhypothese* fehlen dem ZNS essentielle Substanzen, die von der insuffizienten Leber ungenügend geliefert werden (z. B. Zytidin und Uridin in experimentellen Perfusionsuntersuchungen). Die *Intoxikationshypothese* geht davon aus, daß das ZNS durch Stoffe geschädigt wird, die durch die kranke Leber vermindert entgiftet oder vermehrt gebildet werden. Im einzelnen werden zahlreiche zerebrotoxische Einflüsse erörtert, wobei Störungen im Ammoniak-, Aminosäuren-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, im Säuren-Basen-Haushalt sowie Hypoxie, Hypo- und Hyperthermie für die Entstehung dieser Komplikation angeschuldigt werden. Eine bedeutende pathogenetische Rolle scheint 2 Prinzipien zuzukommen (Abb. 9.33):

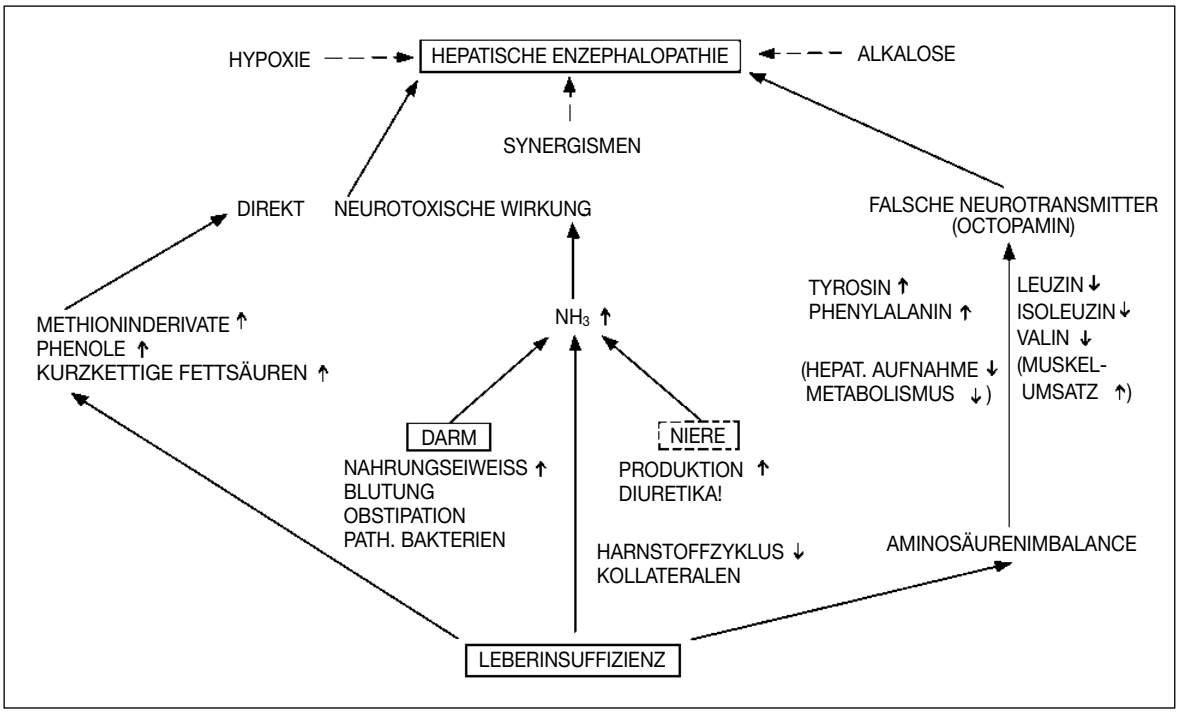


Abb. 9.33 Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie

- Erhöhter Serumspiegel von direkten Neurotoxinen: Ammoniak (reduzierte Detoxikation im Harnstoffzyklus, Umgehung der Leber über Kollateralen, gesteigerte enterale mikrobielle Produktion, Alkalose, erhöhte renale Produktion), Methionin und Methioninderivate (Methylmercaptan, Äthylmercaptan, Methioninsulfoxyd, Methioninsulfoximin), Tryptophan, Phenole, kurzkettige Fettsäuren (C_4–C_{10}).
- Auftreten falscher Neurotransmitter: infolge verminderter hepatischer Aufnahme und Metabolisierung kommt es zu erhöhten Serumkonzentrationen von aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin). Im Gegensatz dazu finden sich erniedrigte Serumwerte verzweigtkettiger Aminosäuren (Valin, Leuzin, Isoleuzin), möglicherweise bedingt durch einen gesteigerten Umsatz in der Muskulatur unter dem Einfluß eines erhöhten Insulinspiegels. Dadurch soll es aromatischen Aminosäuren erleichtert werden, die Blut-Liquor-Schranke zu passieren. Phenylalanin hemmt die Tyrosin-3-Monooxygenase, wodurch einerseits vermindert die physiologischen Neurotransmitter Dopa, Dopamin und Noradrenalin entstehen und wodurch zum anderen falsche Neurotransmitter (Octopamin, β-Phenylethanolamin) gebildet werden. Der Plasmaspiegel des Neurotransmitters γ-Aminobuttersäure (GABA) wurde erhöht gefunden.

Die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie wird auf Grund klinischer, psychometrischer, neurologischer und elektroenzephalographischer Befunde gestellt. Es ist üblich, den Schweregrad in 3–5 Stadien darzustellen. Tabelle 9.31 zeigt eine vereinfachte Stadieneinteilung unter Berücksichtigung von Bewußtseinslage, intellektueller und affektiver Leistungen, Sensomotorik und Vegetativum.

In der klinischen Praxis hat sich die Durchführung einfacher Tests bewährt:

- Schriftprobe (Abb. 9.34)
- Rechenexempel (100 – 7 – 7 – 7 usw.)
- Zahlenverbindungstest nach Reitan
- Prüfung auf Flapping-Tremor (Asterixis)

Asterixis (Flügelschlagen) ist ein grobschlägiger, unregelmäßiger Tremor, der als typisch für die hepatische Enzephalopathie angesehen werden kann. Allerdings wird er auch gelegentlich bei Urämie, Cor pulmonale, Hypokaliämie und Schlafmittelintoxikation beobachtet.

In die Differentialdiagnose der hepatischen Enzephalopathie müssen alle anderen endogenen und exogenen präkomatösen und komatösen Zustände einbezogen werden. Allein durch die Beachtung weiterer klinischer Kriterien der Leberinsuffizienz (Ikterus und andere Hautzeichen, Foetor hepaticus, hämorrhagische Diathese, endokrine Störungen) sowie des Abdominalbefundes (Leber, Milz, Aszites) kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden.

Tabelle 9.31 Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie

Grad	psychisch	nerval-motorisch
I	Wesensveränderung Stimmungswandel Verlust der Kritikfähigkeit Konfusion Störungen im Schlafrhythmus	beginnende Sprachstörungen beginnende Schreibstörungen EEG meist normal
II	Verwirrung Unruhe, Somnolenz Desorientiertheit Patient ist inkontiniert	grobe motorische Störungen Hypermotorik Hyperreflexie Flapping-Tremor EEG abnorm, verlangsamte Potentiale
III	Stupor (Patient kann noch geweckt werden)	Reaktion auf Schmerzreize nimmt ab Babinski häufig positiv Nachlassen der Hyperreflexie EEG Zunahme der pathologischen Verlangsamung
IV	Koma (tiefe Bewußtlosigkeit)	keine Reaktionen auf Schmerzreize Areflexie Kußmaulsche Atmung EEG schwer pathologisch

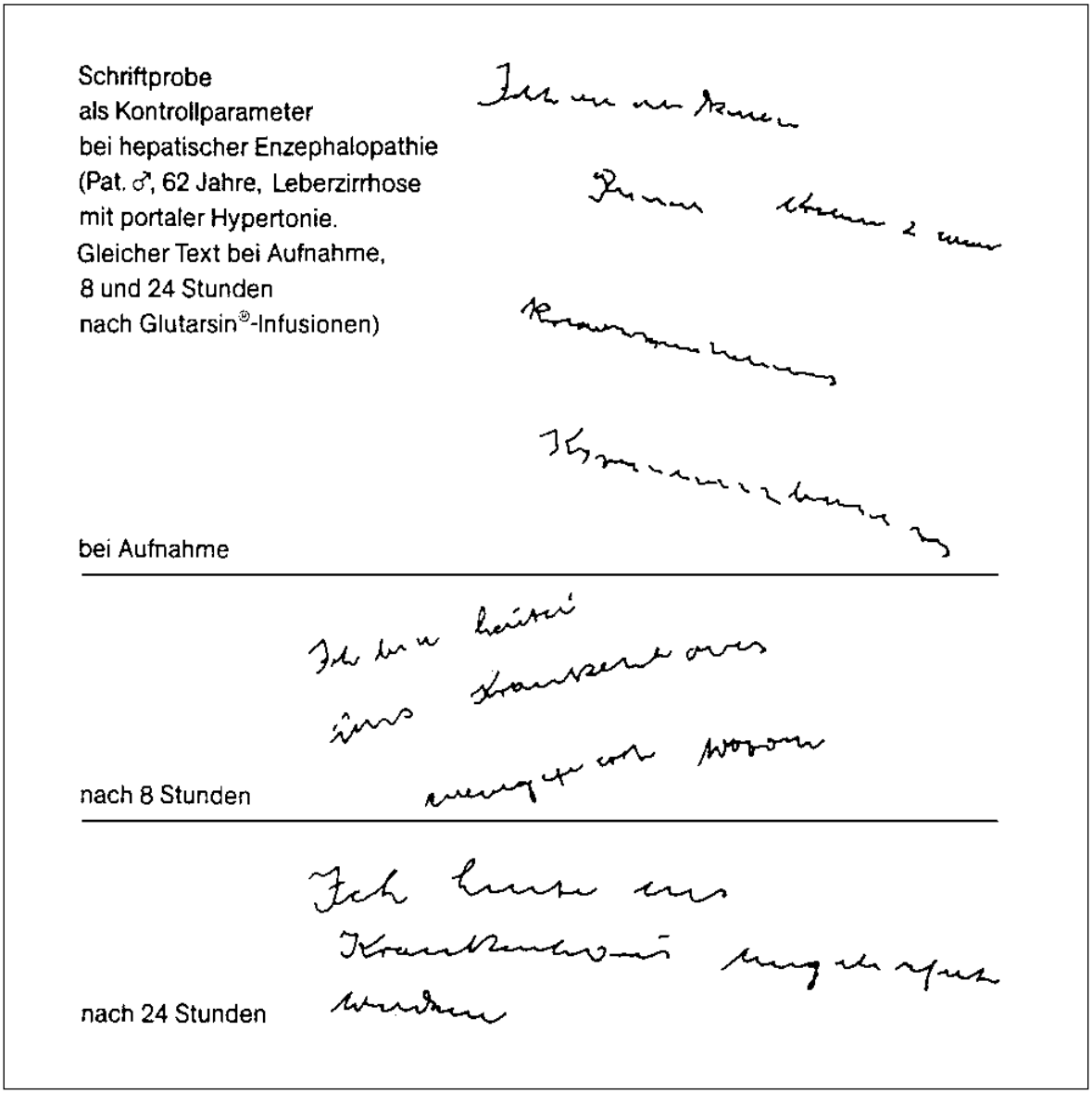


Abb. 9.34 Schriftprobe zur Verlaufskontrolle bei hepatischer Enzephalopathie

Biochemische Untersuchungen zur Beurteilung der Leberzellintegrität, Syntheseleistung, Exkretionsfunktion sowie die Bestimmungen von Ammoniak, Blutzucker, Harnstoff-N bzw. Kreatinin und Serumelektrolyten sichern die Diagnose. Das EEG ist für die Erstdiagnosestellung entbehrlich, eignet sich aber zur Verlaufs- bzw. Therapiekontrolle sowie zur Auffindung latenter Formen einer hepatischen Enzephalopathie.

Bei der Kombination von Leberzirrhose, Bewußtseinsstörung und Alkoholismus kommen vor allem 4 Differentialdiagnosen in Betracht: (s. auch Kapitel 25):

- Hepatische Enzephalopathie
- Entzugssyndrom (Tremor, Halluzinose, Krämpfe, echtes Delirium tremens mit zusätzlich Fieber, Tachykardie, Blutdruckschwankungen)
- Wernicke-Korsakow-Syndrom (Nystagmus, Blickparesen, Koordinationsstörungen, periphere Neuropathie, Psychose, vegetative Symptome)
- Chronisches subdurales Hämatom (nach länger zurückliegendem Schädeltrauma, meist einseitige Kopfschmerzen, organisches Psychosyndrom).

Die Behandlung der hepatischen Enzephalopathie gestaltet sich nach folgenden Grundsätzen:

Allgemeine Maßnahmen:

- Sicherer venöser Zugang (Subklavia-Katheter, Venae sectio)
- Blasenkatheter
- Duodenale Ablaufsonde (bei Zirrhose ohne Varizen)
- Ggf. Sedierung in möglichst niedriger Dosis: Lepinal®, Distraneurin®, Scopolamin
- Prophylaxe von Erosionen und Ulcera (Ösophagus, Magen, Duodenum): Cimetidin – 1 g/Tag i.v.
- Dekubitusprophylaxe
- Ggf. spezielle Maßnahmen bei Intoxikationen und Infektionen

Detoxikierende Maßnahmen (gegen Ammoniak, Phenole, Methioninderivate, falsche Neurotransmitter, aromatische Aminosäuren gerichtet):

- Eiweißrestriktion: Maximal oder unter 60 g/Tag
- Darmreinigung: Natriumsulfat oral oder per Sonde; hohe Einläufe (ggf. mit Natriumazetatpuffer, pH 4,5)
- Unterdrückung proteolytischer Darmbakterien: Neomycin (4–6 g/Tag), Lactulose (3× 30–50 ml/Tag)
- Zufuhr ammoniaksenkender Aminosäuren, z. B. Rocmalat® (0,5–1,5 l/Tag), Ornicetil® (1–2 × 30 g/Tag)
- Unsicher: L-Dopa, Bromocriptin.

Substituierende Maßnahmen (insuffiziente Syntheseleistung):

- Energiezufuhr 6 700–10 500 kJ/Tag (1 600 bis 2 500 kcal/Tag)
- Wasser- und Elektrolytzufuhr:Bilanzierung je nach Ausgangswerten
- Albumin: 5–10 g/Tag
- Gerinnungsfaktoren: PPSB, Cohn-Fraktion, gerinnungsaktives Frischplasma – je nach Gerinnungsstatus
- Vitamine: 10 mg K_1, 1000 µg B12, 1 g Ascorbit
- Zufuhr sog. leberadaptierter Aminosäurengemische (enthalten überwiegend die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leuzin, Isoleuzin).

Klinisch-experimentelle Therapieversuche bei Leberzerfallskoma (fulminante Virushepatitis, akute Intoxikationen):

- Hämoperfusion (synthetische Adsorber, beschichtete Aktivkohle), Membran-Plasmapherese, Hämofiltration
- Extrakorporale Primatenleberperfusion
- Lebertransplantation
- „Künstliche Leber“ (Dialyse gegen Leberschnitte, Hepatozyten, Enzymsysteme) noch nicht verfügbar, Effektivität nicht sicher belegt.

Maßnahmen ohne Effekt:

- Medikamentös: Hohe Prednisolongaben (mehrere g/Tag)
- Apparativ: Isolierte Hämodialyse, Austauschtransfusion, Kreuzzirkulation, extrakorporale Schweineleberperfusion.

Prophylaxe

Eine Koma-Prophylaxe kann nur bei Leberzirrhotikern mit spontanem oder operativ angelegtem porto-systemischen Shunt im Hinblick auf ein Leberausfallskoma oder Elektrolytkoma erfolgen:

- Austestung der individuellen Eiweißtoleranz
- Stuhlregulierung
- Kontrolle von Sensorium, Ammoniak, Elektrolyten
- Vermeidung von Sedativa, Psychopharmaka, ammoniakhaltigen Medikamenten; Vorsicht mit Diuretika
- Medikamentöse Langzeitprophylaxe mit Neomycin (600 mg/Tag) und/oder Lactulose (3× 10–20 ml/Tag) bzw. Lactilol (30 mg/Tag)
- Kaliumsubstitution bei Neigung zur Hypokaliämie
- Überwachung durch ein Leberdispensaire, spezielle Betreuung von Shunt-Patienten in Zentren.

9.3 Untersuchungsmethoden der Gallenblase und Gallenwege

9.3.1 Anamnese

Die Kombination von Beschwerden im rechten Oberbauch, Übelkeit und Fettintoleranz weist auf eine Gallensystemerkrankung hin, besonders dann, wenn sie zeitlich begrenzt (z. B. als 3-Tages-Krise) auftritt.

Jedes Symptom für sich ist hingegen uncharakteristisch. *Im Zentrum des Beschwerdenkomplexes steht das Schmerzsyndrom mit folgenden Charakteristika:*

- Lokalisation: Rechter Oberbauch
- Ausstrahlung: Gürtelförmig zum Rücken und zur rechten Schulter
- Intensität: Unbehagen, Druck bis hin zur Kolik
- Auslösung: Fette und in Fett gebratene Speisen, psychische Alterationen, physische Erschütterungen
- Zusatzsymptome: Ikterus nach/bei kolikartigen Oberbauchschmerzen deutet auf Steinverschluß hin; Schmerzen, Ikterus und Fieber sprechen für eine akute Cholangitis (Charcotsche Trias); Linksausstrahlung läßt an eine Begleitpankreatitis denken; peritonitische Reizerscheinungen finden sich bei der Gallenblasenperforation

9.3.2 Klinischer Befund

Hinweiszeichen auf eine Gallensystemerkrankung sind vermehrte Sensibilitäten im Bereich der Head-Zonen (D 6–11, Schulter, C 3–4 an der rechten Halsseite). Bei 90 % der Fälle von akuter Erkrankung liegt eine rechtsseitige Pupillenerweiterung vor.

Bei der *Inspektion* kann bei dünnen und schlaffen Bauchdecken ggf. ein Hydrops auffallen. Es ist bei der *Palpation* ratsam, sich vorsichtig auf die als schmerzhaft bezeichnete Region vorzutasten.

Zur Lokalisation eines durch eine Gallenblasenaffektion hervorgerufenen Schmerzes kann man sich der Handgriffe nach Murphy und Chiray bedienen:

- ▶ Murphy: Rückenlage des Patienten, beide Daumen gegen die Gallenblasenregion gerichtet, kurze und tiefe Inspiration.
- ▶ Chiray: Linksseitenlage des Patienten, Untersucher steht an der Rückenseite und greift mit der rechten Hand unter den Rippenbogen, kurze und tiefe Inspiration.

Das Courvoisier-Zeichen ist positiv, wenn bei einem ikterischen Patienten die Gallenblase tastbar wird (spricht am ehesten für einen tiefsitzenden Gallenwegsverschluß maligner Genese).

9.3.3 Laboruntersuchungen

Mit Hilfe von Labormethoden wird gesucht nach einer

- Entzündung: BSR, Leukozytenzahl, Differentialblutbild
- Leberbeteiligung: Aminotransferasen, γ-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Urobilinogen (siehe auch 9.1.3.1)
- Pankreasreaktion: Lipase, α-Amylase, Blutzucker

Die Duodenalsondierung wird im Hinblick auf die aussagekräftigen sonographischen, endoskopisch-radiologischen und radiologischen Untersuchungsverfahren zunehmend weniger durchgeführt. Als gegenwärtige Indikationen sind verblieben: Nachweis von Lamblien; Bakteriennachweis bei Verdacht auf chronische Cholangitis (Cave! verschleppte Keime aus der Mundhöhle und dem oberen Magen-Darm-Trakt), ggf. Kontrolle einer antibiotischen Therapie bei dieser Erkrankung. Der Gallenblasenreflex kann sonographisch kontrolliert werden.

9.3.4 Sonographie (siehe auch Abschnitt 9.1.4.1 sowie Abb. 9.35 u. 9.36)

Sie ist heute von unschätzbarem Wert in der Diagnostik von Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen. Als Erstuntersuchung trägt sie vor allem zur Klärung folgender Krankheitsbilder bei:

- Cholelithiasis (Steinnachweis ab 1–3 mm Durchmesser!), Gallenblasenschlick (sludge); Choledocholithiasis nicht sicher nachweisbar.
- Okklusionsikterus (oberhalb der Lokalisation des Verschlusses dilatierte Gallenwege, bei distalem Abflußhindernis auch gestaute Gallenblase).
- Akute Cholezystitis (ödematöse Verdickung der Wand, schmerzhafte Untersuchung).
- Chronische Cholezystitis (ggf. geschrumpfte Blase, Wandverdickung, negativer Reflex).

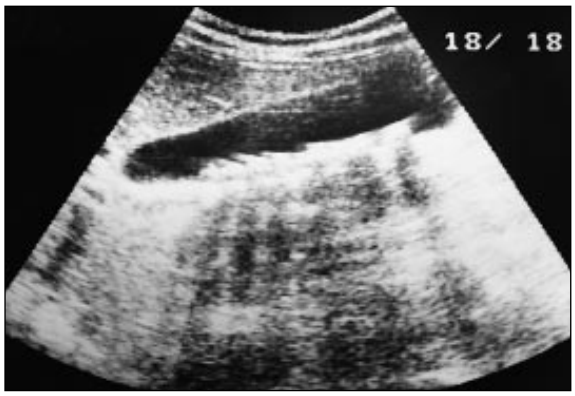


Abb. 9.35 Sonogramm: Cholezystolithiasis (multiple Konkremente in der Gallenblase mit entsprechenden Schallschatten nach dorsal, mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Röntgendiagnostik der Charité)



Abb. 9.36 Sonogramm: Gallenwegsstauung (erweiteter Ductus choledodus infolge eines raumfordernden Pankreasprozesses, mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Röntgendiagnostik der Charité)

- Gallenblasenkarzinom (unregelmäßige Konturen, ggf. Infiltrationen in die Nachbarschaft).

9.3.5 Konventionelle Radiologie

9.3.5.1 Nativaufnahme

Die *Aussagefähigkeit der Gallenleeraufnahme* begrenzt sich auf folgende Fragestellungen:

- Nachweis von Verkalkungen (schattengebende Steine, verkalkte Gallenblasenwand = Porzellangallenblase).
- Nachweis von Luft im Bereich des Gallensystems (Aerocholie, Cholecystitis emphysematosa).
- Umgebungsbeurteilung (Verkalkungen in der Leber, Zwerchfellhochstand, Pleuraerguß, subphrenische Luftsichel, Nierensteine, verkalkte Lymphome).

9.3.5.2 Kontrastmitteldarstellung (Abb. 9.37 u. 9.38)

Die *orale Cholegraphie* mit jodhaltigen Kontrastmitteln ist die Methode der Wahl zur Diagnostik nicht schattengebender Konkremente, wenn die Sonographie einen Lithiasis-*Verdacht* erbracht hat.

Größe, Zahl, Form und Lage der Steine sowie Kontraktilität der Gallenblase lassen sich beurteilen. Auch läßt sich häufig nach Reflexauslösung (z. B. durch 20 ml 70 %iger Sorbitollösung) eine Choledochusdarstellung erreichen.

Die *intravenöse Cholegraphie* hat folgende Indikationen: Negatives orales Cholezystogramm, fehlende Choledochusdarstellung bei Verdacht auf Choledocholithiasis, Beschwerden nach Cholezystektomie, Kontrolle der Funktionstüchtigkeit biliodigestiver Anastomosen. Bei negativer intravenöser Cholegraphie kann eine *Infusionscholangiographie* mit doppelter Kontrastmitteldosis in Kombination mit einer Tomographie versucht werden. Auf diese Weise kann ggf. noch bei einem



Abb. 9.37 Solitärstein mit geschichtetem Aufbau in entzündlich deformierter Gallenblase

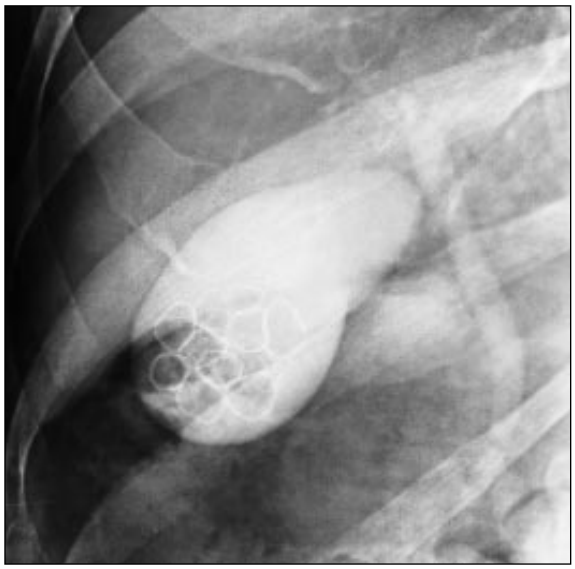


Abb. 9.38 Multiple Konkremente mit Kalkschale; unauffälliger Ductus hepatocholedochus

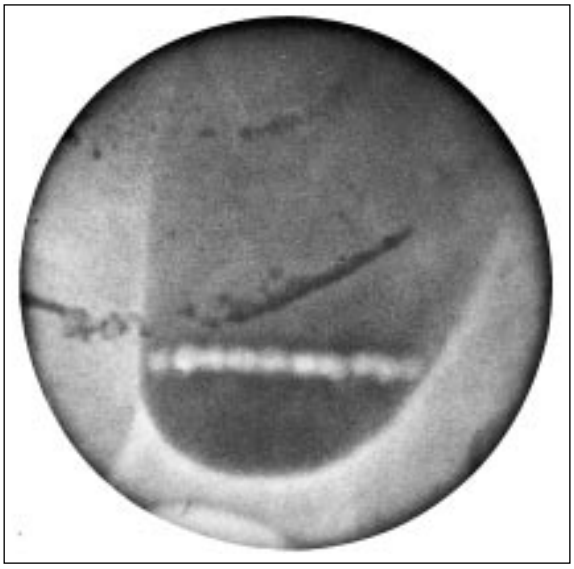


Abb. 9.39 „Schwebende Gallensteine“
Anordnung von cholesterinhaltigen, kalkfreien Steinen an der Grenzlinie von zwei Gallenfraktionen bei spezifisch schwerer Kontrastgalle im Fundus. Aufnahme im Stehen.

Serumbilirubinspiegel zwischen 2 und 4 mg% eine Gallengangsdarstellung erzielt werden.

Als Kontraindikationen sind stets Jodüberempfindlichkeit und Hyperthyreose zu beachten. Da mit allergisch-hyperergischen Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen, Hitzewallungen, Quaddelbildung, Schock) gerechnet werden muß, sollten stets entsprechende Notfallmedikamente vorhanden sein (Prednisolon, Plasmaersatzmittel).

9.3.6 Invasive Radiologie (Abb. 9.40 u. 9.41)

Wenn durch konventionelle Verfahren keine oder nur eine unzureichende Darstellung des Gallensystems erfolgt, stehen die endoskopisch-retrograde Cholangiographie und die perkutane transhepatische Cholangiographie zur Verfügung. Wichtigste Indikationen für diese Untersuchungen sind cholestatische Krankheitsbilder, wenn es unbedingt darauf ankommt, einen Verschlußikterus auszuschließen (siehe auch Abschnitt 9.2.8.1).



Abb. 9.40a Endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC): Konkrement im erweiterten Ductus choledochus (Abb. 9.40 und 41 aus dem Institut für Röntgendiagnostik der Charité)



Abb. 9.40b ERC: Zwei Konkremente im erweiterten Ductus choledochus mit Dormia-Körbchen (liegendes Endoskop)

Bei der *endoskopisch-retrograden Cholangiographie* (ERC) wird unter duodenoskopischer Kontrolle die Papilla Vateri sondiert. Eine Kontrastmittelinjektion erfolgt unter radiologischer Kontrolle.

Dabei füllt sich häufig auch der Ductus pancreaticus (ERCP). Diese Methode wird zumeist als Primärverfahren eingesetzt, weil sie neben der Möglichkeit zur Pankreasgangauffüllung auch Therapiezwecken dient (Papillotomie, Steinzertrümmerung und -extraktion, Drainage). Kontraindikationen sind akute Cholangitis und akute Pankreatitis.

Bei der *perkutanen transhepatischen Cholangiographie* (PTC) wird unter Fernsehdurchleuchtung versucht, mittels Polyäthylenkatheter oder ultradünner Kanüle (äußerer Durchmesser 0,7 mm) einen intrahepatischen Gallengang zu punktieren.

Nachdem Galle abgetropft ist, wird Kontrastmittel injiziert. Bei dieser Methode kann ggf. ein Verweilkatheter gelegt werden, so daß der ikterische Patient unter Drainagebedingungen zunächst abblassen kann, bevor eine chirurgische Intervention durchgeführt wird. Eine PTC ist auf jeden Fall dann indiziert, wenn eine ERC technisch nicht möglich ist (z. B. papillennaher Verschluß, Vorhandensein einer biliodigestiven Anastomose). Sie ist dann kontraindiziert, wenn auch eine Leberbiopsie nicht angezeigt ist (siehe auch Abschnitt 9.1.4.5).

9.4 Krankheiten des Gallensystems

9.4.1 Cholelithiasis

Unter einer Cholelithiasis wird die Konkrementbildung im Bereich der Gallenblase (Cholezystolithiasis) und der Gallenwege (Choledocholithiasis) verstanden. Die Cholelithiasis ist die häufigste und wichtigste Erkrankung des Gallensystems. Sie kann symptomlos verlaufen (Steinträger) oder als akutes bzw. chronisches Krankheitsbild klinisch in Erscheinung treten (Steinkranke).



Abb. 9.41a Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC): Erweiterte Gallenwege infolge hochgradiger Einengung des distalen Ductus choledochus durch vergrößerten Pankreaskopf (chronisch-kalzifizierende Pankreatitis)



Abb. 9.41b PTC: Erweiterte intrahepatische Gallenwege infolge filiformer Einengung des Ductus hepaticus communis bei Zustand nach Hepatojejunostomie

Epidemiologie. Durch die Einführung und weite Verbreitung der Sonographie können verläßliche epidemiologische Daten ermittelt werden. In Mitteleuropa gelten jeder 10. Mann und jede 5. Frau als Steinträger. Im Laufe des Lebens steigt die Prävalenz auf das 10fache an. 80 % der Konkremente sind Cholesterolsteine. In der Reihenfolge Cholesterolstein – Pigmentstein – Cholesterol-/ Pigmentstein – verkalkter Cholesterolstein – verkalkter Pigmentstein nimmt die Häufigkeit ab.

Ätiologie und Pathogenese. Gallensteine entstehen fast ausschließlich in der Gallenblase.

An der Pathogenese von Gallensteinen sind prinzipiell 3 Vorgänge beteiligt: Dyscholie (fehlerhafte Zusammensetzung der Galle), Entzündung (vermittelt Kristallisationskeime aus Epithelien, Bakterien, Blutbestandteilen) und Gallenstauung (organisch, funktionell).

Am besten erforscht ist die Genese der Cholesterolsteine. Die Galle kann als mizellare Lösung aufgefaßt werden, d. h. die Bestandteile halten sich durch die Bildung von gemischten Mizellen (Molekülkomplexen) in Lösung (Abb. 9.42). Sinkt der relative Anteil der Lösungsvermittler (Gallensäuren, Lezithin) und/oder steigt der Gehalt an Cholesterol, dann kommt es zu einer Übersättigung der Galle mit Cholesterol (lithogener Index = Cholesterol: Gallensäuren + Phospholipide).

Daneben werden allerdings noch andere Pathomechanismen diskutiert, die es möglicherweise erklären, daß eine an Cholesterol übersättigte Galle nicht immer zur Steinbildung führt: Möglichkeit der Vesikelbildung aus Cholesterol und Phospholipiden, die eine wesentlich höhere Aufnahmekapazität für Cholesterol besitzen im Vergleich zu den gemischten Mizellen; gesteigerte Sekretion von Muzin, das die Ausfällung von Cholesterolkristallen fördert.

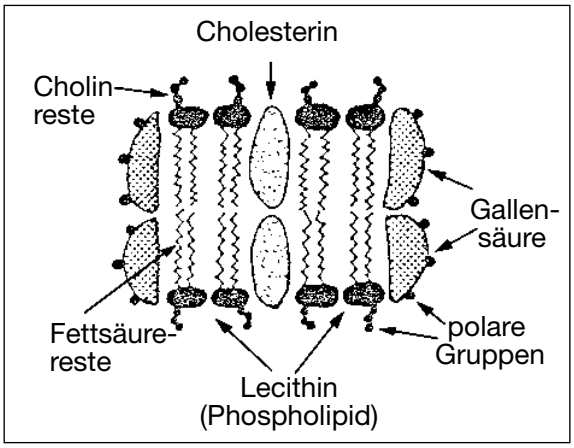


Abb. 9.42 Gallensteinbildung – Aufbau einer sog. gemischten Mizelle

Als *Risikofaktoren* für die Entstehung von Cholesterolsteinen kommen zusammenfassend in Betracht:

- Ethnische Zugehörigkeit: Besondere Häufigkeit bei Indianerstämmen im Südwesten der USA, auffällige Seltenheit in China, Japan, Indien, Ostafrika.
- Alter, Geschlecht: Siehe oben.
- Schwangerschaft: Verzögerte Gallenblasenentleerung, erhöhte Cholesterol-, reduzierte Chenodesoxycholsäure-Konzentration.
- Ernährung: Vegetarier sind seltener betroffen; erhöhter Hülsenfruchtgenuß führt zur Cholesterolübersättigung der Galle.
- Adipositas: Bei Überschreiten des Idealgewichts um 20 % erhöhtes Risiko um das 2–3fache. Allerdings wird bei Gewichtsreduktion eine stark mit Cholesterol angereicherte Galle beobachtet.
- Arzneimittel: Erhöhtes Risiko durch Clofibrat und Estrogene.

In der Pathogenese der Pigmentsteine spielt die Übersättigung der Galle mit freiem, unkonjugiertem Bilirubin die entscheidende Rolle. Dieses freie Bilirubin kann seinen Ursprung in Hämolysen haben; es entsteht aber überwiegend aus glukuronidiertem Bilirubin unter dem Einfluß von β-Glukuronidase aus Gallenwegsepithelien oder Bakterien. Nunmehr unkonjugiertes Bilirubin bildet mit Calcium wasserunlösliche Komplexe, die auch in Form von Mizellen oder Vesikeln in Lösung gehalten werden und unter bestimmten Bedingungen instabil werden können.

Symptomatik. Die Gallensteinkrankheit wird zumeist mit dem Krankheitsbild der Gallenkolik identifiziert. Die klinische Praxis lehrt aber, daß es ein weitgefächertes Spektrum von anamnestischen Äußerungen gibt. Dieses erstreckt sich von völlig asymptomatischen Verläufen über symptomarme Bilder (gelegentlich Unbehagen oder Druck im rechten Oberbauch, Völlegefühl, Übelkeit in Verbindung mit zahlreichen Nahrungsintoleranzen, z. B. gegenüber Kohl, Hülsenfrüchten, Fett und in Fett gebratenen Speisen, Bohnenkaffee, Süßigkeiten) bis hin zur typischen Gallensteinkolik.

Diese Notfallsituation ist gekennzeichnet durch stärkste krampfartige rechtsseitige Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken und in die rechte Schulter, meist verbunden mit Erbrechen und Schweißausbruch. Eine Darmparalyse mit quälendem Meteorismus kann sich hinzugesellen.

Nicht immer läßt sich für die häufig nachts auftretenden Koliken ein auslösendes Ereignis eruieren.

Die Klinik der Cholelithiasis wird ferner dadurch geprägt, daß zahlreiche *Komplikationen* auftreten können:

- Seitens der Gallenblase (besonders bei Steineinklemmung im Collum): Akute und chronische Cholezystitis, Hydrops, Empyem, Perforation mit Peritonitis und paralytischem Ileus, Karzinom-Entwicklung.
- Seitens der Gallenwege (in Abhängigkeit vom Sitz des Steins): Akute und chronische Cholangitis, Okklusionsikterus, sekundär biliäre Zirrhose, akute und chronische Pankreatitis.

Klinischer Untersuchungsbefund siehe 9.3.2

Die Diagnose wird in der Mehrzahl der Fälle durch die Sonographie bestätigt (siehe Abschnitt 9.3.4). Die Indikationen für die orale und intravenöse Cholegraphie sowie für endoskopisch-radiologische Verfahren siehe Abschnitt 9.3.5.

Differentialdiagnose. Die Diagnose einer typischen Gallensteinkolik ist aus dem klinischen Bild relativ leicht und recht sicher zu stellen. Von prinzipieller Bedeutung sind differentialdiagnostisch zwei Aspekte:

- Suche nach Komplikationen (siehe oben), insbesondere nach einer Pankreasbeteiligung.
- Suche nach anderen Ursachen für den dominierenden rechtsseitigen Oberbauchschmerz. Dabei kommen intraabdominelle Prozesse (z. B. Ulkuskrankheit, atypische Appendizitis, akute Pankreatitis anderer Genese, Kolitis, Mesenterialgefäßverschluß, akut-intermittierende Porphyrie) und extraabdominelle Krankheiten (z. B. Nephrolithiasis, Hinterwandinfarkt, Lungenembolie, basale Pleuritis) in Frage.

Grundsätzlich muß zwischen der Behandlung der Gallensteinkolik und einer Intervalltherapie unterschieden werden.

Therapie der Gallensteinkolik.

Im Vordergrund steht die Beseitigung des Schmerzes durch die Kombination eines Analgetikums (z. B. 100 mg Pethidin s.c.) mit einem Spasmolytikum (z. B. 0,5 mg Atropin s. c.).

Bei stärksten Schmerzen ist auch eine intravenöse Applikation möglich. Der Patient hält zunächst absolute Bettruhe und Nahrungskarenz (bestenfalls Tee, zunächst ungesüßt) ein. Feucht-warme Wickel werden oft wegen ihrer spasmolytischen Wirkung als angenehm empfunden; sie sind jedoch bei akuter Cholezystitis kontraindiziert. Nach Abklingen des akuten Schmerzanfalls erfolgt ein langsamer Kostaufbau über Schleim- und Grießsuppen oder Breie aus Mehl, Mais, Grieß oder Reis, die aus Halbfettmilch bereitet werden. Apfelmus und Gemüsesäfte können hinzugefügt werden. Letztlich resultiert im Ergebnis einer schrittweisen Aufbaukost eine fettarme, leicht verdauliche und blähungsarme Diät, die außer Braten und Backen alle anderen Zubereitungsformen zuläßt.

Intervalltherapie. Neben der sog. Gallendiät können lokale Wärmeanwendungen nach den Hauptmahlzeiten empfohlen werden, wenn sie erfahrungsgemäß zur Linderung von Beschwerden beitragen. Spasmolytika, Choleretika und Cholagoga vermögen einzelne und leichte Symptome zeitweilig zu verringern. Sie stellen aber keine Alternative zu den Behandlungsverfahren dar, die eine Cholelithiasis zu beseitigen imstande sind. Während es früher nur die Cholezystektomie als definitive Therapiemethode gab, können heute mehrere *Verfahren zur Beseitigung von Gallensteinen* erwogen werden: Chemolitholyse, extrakorporale Stoßwellenlithotripsie, endoskopisch-retrograde Steinextraktion u. a. Wichtig ist stets die strikte Beachtung von Indikationen und Kontraindikationen.

Chemolitholyse

Prinzip: Oral zugeführte Chenodesoxycholsäure senkt die Cholesterolsynthese in der Leber durch Hemmung des Syntheseenzyms HMG-CoA-Reduktase und verbessert die mizellare Lösung des Cholesterols. Ursodesoxydolsäure vermindert die enterale Cholesterolresorption und fördert die Bildung von Cholesterol-Flüssigkristallen in der Galle. Bei der Kombinationsbehandlung (je 500 mg/Tag bis zum einem Körpergewicht von 80 kg, je 750 mg/Tag bei höherem Gewicht) ist ein synergistischer Effekt zu erwarten.

Indikationen: Cholesterolsteine unter 15 mm, funktionstüchtige Gallenblase, wenig Beschwerden, Ablehnung der Operation.

Kontraindikationen: Steinkomplikationen, kalkhaltige Steine, Begleiterkrankungen (chronische Leber-, Magen-, Darmerkrankungen), Gravidität.

Bei strenger Selektion des Krankengutes ist durch diese Form der Langzeittherapie (mindestens über 6 Monate) eine Effektivität von maximal 80 % zu erwarten.

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)
Prinzip:

Nach Ultraschallortung werden zur Cholesterolsteinfragmentierung etwa 1000 bis 2000 Stoßwellen appliziert. Kleine Fragmente können spontan (meist unter Koliken) abgehen. Eine Kombination mit chemolitholytischer Behandlung ist erforderlich.

Indikationen: Symptomatische Cholezystolithiasis, Cholesterolsolitärstein 10–30 mm oder bis zu drei Konkrementen über 10 mm ähnlicher Steinmasse, funktionsfähige Gallenblase.

Kontraindikationen: Symptomlose Cholezystolithiasis, kalkhaltige Steine, Steinkomplikationen, Kontraindikationen der Litholysetherapie, hämorrhagische Diathese.

Bei dieser Behandlungsmethode kann die Erfolgsquote bis zu 70 % (nach 1 Jahr) betragen.

Endoskopische Sphinkterotomie und Steinextraktion
Prinzip: Nach endoskopischer Kanülierung der Papilla Vateri und Kontrastmittelapplikation Einführen eines Papillotoms und Spaltung der Papille mittels Hochfrequenzstrom. Spontanabgang kleiner Steine, Extraktion größerer Konkremente mit Hilfe eines Dormia-Körbchens.

Indikation: Choledochussteine

Kontraindikation: Hämorrhagische Diathese
Bis zu 90 % aller Choledochussteine können so erfolgreich beseitigt werden.

Cholezystektomie
Durch die Einführung neuer Diagnoseverfahren und Behandlungsmethoden ist es in den letzten Jahren zu einer Präzisierung der Indikation zur Cholezystektomie gekommen.

„Stumme“ Gallensteine, die bei der Sonographie entdeckt werden, bedürfen keiner therapeutischen Intervention.

Indikationen: Komplikationslose symptomatische Cholezystolithiasis – bei funktionsloser (Zystikusverschluß) und narbig veränderter Gallenblase (Schrumpfgallenblase) sowie bei Steinen, die auf Grund chemischer Zusammensetzung und Größe nicht für eine Litholyse oder Lithotripsie geeignet sind; Komplikationen bei Cholelithiasis (Gallenblasenhydrops und -empyem, Perforation mit Peritonitis, Gallensteinileus, Schrumpfgallenblase, bilio-digestive Fisteln, Choledocholithiasis – wenn eine endoskopische Steinextraktion nicht möglich ist.).

Weitere Verfahren
Die 1987 eingeführte *laparoskopische Cholezystektomie findet* zunehmende Verbreitung. Bei diesem Eingriff sind folgende *Kontraindikationen* zu beachten: Voroperationen im Bauchraum, Gerinnungsstörungen, Leberzirrhose mit portaler Hypertonie, Gravidität, akute Cholezystitis, Schrumpfgallenblase, Verdacht auf Karzinom, Choledocholithiasis, schwere kardiale und pulmonale Insuffizienz.

Eine *Litholyse* mit Methyltertbutyl-Äther (Spülungen mit Hilfe eines auf perkutan-transhepatischem Wege in die Gallenblase installierten Katheters) hat die gleichen Indikationen wie die Chemolitholyse mit Chenodesoxycholsäure. Dieses Verfahren verspricht einerseits einen schnelleren Erfolg, ist andererseits mit einer höheren Komplikationsrate behaftet.

Prognose. Die meisten Gallenblasensteine bleiben asymptomatisch. Innerhalb von 20 Jahren entwickeln sich in etwa 20 % der Fälle Beschwerden, in 2 % Komplikationen.

9.4.2 Cholezystitis

Die Cholezystitis ist eine entzündliche Erkrankung der Gallenblase mit differentem pathologisch-anatomischen Substrat (serös, eitrig, hämorrhagisch, fibrinös, ulzerös-nekrotisch, phlegmonös, gangränös) und akutem oder chronischem Verlauf.

Ätiologie und Pathogenese.

In über 90 % der Fälle ist die Cholezystitis als Komplikation der Cholelithiasis anzusehen. Als Hauptursache gilt ein Zystikusverschluß, der zunächst zum Abflußstau, zur Dilatation der Gallenblase (Hydrops) und zur Schädigung der Gallenblasenwand führt.

Sekundär kann es zur aszendierenden bakteriellen Besiedlung der Gallenblase kommen (zumeist E. coli, Enterokokken, Staphylokokken, Streptokokken, Proteus vulgaris, Salmonellen)

und damit zur Entwicklung eines Gallenblasenempyems. Im Anschluß an eine akute Cholezystitis kann eine chronische Entzündung entstehen, die anfangs mit einer Verdickung der Gallenblasenwand, später mit einer Schrumpfgallenblase einhergeht, meist verbunden mit einer Pericholezystitis.

Symptomatik.

Die *akute Cholezystitis* ist in der Regel ein schweres Krankheitsbild. Sie wird vor allem bei älteren Frauen in Kombination mit Adipositas und Diabetes mellitus beobachtet. Die Patienten klagen über starke rechtsseitige Schmerzen in der Tiefe des Oberbauchs, z. T. durchaus auch kolikartig. Schweißausbruch, Erbrechen, Fieber und Schüttelfrost sind meist anzutreffen.

Der rechte Oberbauch ist hochgradig empfindlich, oft kann bei vorsichtiger Palpation ein Hydrops abgrenzbar werden. Peritoneale Reizerscheinungen und Meteorismus sind möglich. Leukozytose, Linksverschiebung und eine deutlich beschleunigte BSR deuten auf den Entzündungsprozeß hin. Leberorientierte Labortests können normal ausfallen, erhöhte Werte von Bilirubin, alkalischer Phosphatase und γ-GT sprechen für eine Gallenwegsbeteiligung. Im akuten Krankheitsstadium kann den Patienten bestenfalls eine Sonographie zur Klärung der Diagnose zugemutet werden.

Die *chronische Cholezystitis* ist durch mehr oder weniger langanhaltende Schmerzzustände gekennzeichnet, die sich im Anschluß an eine Periode von Koliken immer wieder einstellen.

Dabei besteht eine deutliche Abhängigkeit von seelischen Belastungen und körperlichen Anstrengungen. Da auch Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl, Aufstoßen bestehen, verläuft eine chronische Cholezystitis zumeist recht uncharakteristisch. Entzündungszeichen werden nur bei dem gelegentlich auftretenden schubweisen Verlauf beobachtet. Sonographisch lassen sich in der Regel Gallensteine nachweisen, wobei auch Hinweise für eine Wandverdickung, Schrumpfgallenblase und Pericholezystitis bestehen. Der Gallenblasenreflex fällt zumeist negativ aus.

Differentialdiagnose. Von einer akuten Cholezystitis müssen andere akute Oberbauchprozesse abgegrenzt werden (siehe Abschnitt 4.1). Differentialdiagnostisch sollte auch stets eine akute Pyelonephritis bedacht werden. Die Differentialdiagnose einer chronischen Cholezystitis gestaltet sich wesentlich schwieriger. Im Prinzip kommt es darauf an, andere abdominelle Erkrankungen auszuschließen.

Therapie.

Basistherapeutische Maßnahmen bei der *akuten Cholezystitis* bestehen in der Verordnung absoluter Bettruhe, Nahrungskarenz über 2–3 Tage (intravenöse Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Kalorienzufuhr!) und im Auflegen einer Eisblase auf die Gallenblasenregion. Schwerkranke Patienten gehören ins Krankenhaus!

Ein Chirurg sollte hinzugezogen werden, damit die Indikation zur Sofort- oder Frühoperation (in Analogie zur akuten Appendizitis) beraten werden kann. Die medikamentöse Therapie umfaßt die Applikation eines Breitbandantibiotikums (z. B. Ampicillin-, Cephalosporin-Präparate) und die Gabe von Spasmolytika (Atropin, Papaverin, Buscopan) sowie Analgetika (möglichst kein Morphin wegen der Gefahr des Sphinkterspasmus!). Eine Intervalloperation ist indiziert.

Die *chronische Cholezystitis* stellt eine eindeutige Indikation zur Cholezystektomie dar.

Medikamentöse Behandlungen (Choleretika, Trinkkuren mit Mineralwasser, ggf. Spasmolytika) in Ergänzung zu diätetischen Maßnahmen (Berücksichtigung persönlicher Nahrungsmittelintoleranzen) wirken bestenfalls bei leichteren Krankheitsbildern lindernd.

Die Prognose der akuten Cholezystitis wird durch die Möglichkeit des Auftretens von Komplikationen getrübt (Empyem, Perforation, Peritonitis, akute Pankreatitis). Eine langjährig bestehende chronische Cholezystitis gilt als Präkanzerose.

9.4.3 Cholangitis

Unter dem Begriff Cholangitis werden bakterielle und abakterielle akut und chronisch verlaufende Entzündungen der extrahepatischen (Cholangitis) und intrahepatischen (Cholangiolitis) Gallengänge subsummiert.

Ätiologie und Pathogenese.

Hauptsächlich handelt es sich um eine aszendierende bakterielle (meist gramnegative Keime) Infektion bei einem mechanischen Abflußhindernis im Bereich der abführenden Gallenwege (Konkremente, Strikturen, Tumoren, Parasiten).

– Nichteitrige destruierende chronische Cholangitis siehe Abschnitt 9.2.2.3 – Primär sklerosierende Cholangitis siehe Abschnitt 9.4.3.1

Symptomatik.

Die *akute Cholangitis* verläuft ähnlich wie die akute Cholezystitis (siehe Abschnitt 9.4.2). In typischen Fällen treten Symptome der Leberbeteiligung hinzu. Die *Charcotsche Trias* mit intermittierendem Fieber, Schmerzen in der Lebergegend und Ikterus beherrscht das klinische Bild.

Ein Cholestasesyndrom mit erhöhten Werten von Bilirubin, alkalischer Phosphatase und γ-GT wird nachweisbar. Es besteht die Gefahr der Ausbildung cholangiogener Leberabszesse (siehe 9.2.6.2). Bei einer Cholangitis muß stets nach einem Abflußhindernis im Gallenwegsbereich gefahndet werden (Sonographie, ERC, ggf. PTC).

Die *chronische Cholangitis* ist durch ein schleichend verlaufendes und mit uncharakteristischen Symptomen einhergehendes Krankheitsbild gekennzeichnet: Allgemeine Leistungsinsuffizienz, Gewichtsabnahme, ggf. Pruritus, Nahrungsmittelintoleranzen, Verdauungsstörungen, Oberbauchschmerzen. Entzündungsreaktionen und Leberproben können normal ausfallen. Wichtig ist auch hier die Suche nach einer Gallenwegsobstruktion.

Differentialdiagnose. Siehe Cholezystitis. Chronische Lebererkrankungen sollten differentialdiagnostische Berücksichtigung finden.

Therapie. Siehe Cholezystitis. Auch hier muß eine kausale Behandlung (Beseitigung der Gallenwegsobstruktion!) angestrebt werden. Nur dadurch wird eine gute Prognose erreichbar.

9.4.3.1 Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine seltene abakterielle chronische Entzündung im Bereich extra- und inrahepatischer Gallenwege.

Die Ätiologie ist unklar. Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Möglicherweise spielen immunologische Prozesse eine Rolle. Dafür sprechen Beobachtungen über ein Zusammentreffen mit der Ormondschen Krankheit (retroperitoneale Fibrose) und der Colitis ulcerosa. Histologisch findet sich eine periduktuläre Fibrose, die progredient zur narbigen Obliteration der Gallengänge führt.

Symptomatik. Es entwickelt sich über Monate bis Jahre ein progredientes Cholestase-Syndrom. Immunologische Parameter sind meist negativ. Mittels ERC und PTC können die Stenosen lokalisiert werden (peitschenschnurartiges Bild mit Kaliberschwankungen und Strikturen).

Differentialdiagnose. In erster Linie ist eine primär biliäre Zirrhose (siehe Abschnitt 9.2.2.3) zu bedenken.

Eine Behandlung mit Prednisolon und Azathioprin oder mit D-Penicillamin kann versucht werden. Die Prognose ist ernst, weil sich eine sekundär biliäre Leberzirrhose mit portaler Hypertonie entwickelt.

9.4.4 Tumoren des Gallenwegssystems

Klinische Bedeutung besitzen das Gallenblasen- und das Gallengangskarzinom (bes. im Bereich der Papilla Vateri und der Hepatikus-Gabel), die überwiegend als Adenokarzinome in Erscheinung treten.

Benigne Tumoren der Gallenblase (Adenome, Papillome) sind zumeist Zufallsbefunde. Eine Papillomatose der extrahepatischen Gallengänge wird selten beobachtet, neigt aber zur malignen Entartung und kann einen Verschlußikterus verursachen.

Ätiologie. Es wird vermutet, daß Cholelithiasis und chronische Cholezystitis durch die damit verbundenen mechanischen und entzündlichen Alterationen den Boden für die Karzinomentwicklung bereiten. Allerdings entwickeln nur 2–5 % aller Gallensteinträger ein Gallenblasenkarzinom.

Symptomatik. Gallenblasenkarzinome treten häufiger bei Frauen, Gallengangskarzinome häufiger bei Männern auf.

Die Symptomatik ist zunächst mit dem klinischen Erscheinungsbild einer chronischen Cholezystitis/Cholangitis vergleichbar und damit recht uncharakteristisch. Später treten Inanition, Gewichtsabnahme, allgemeine Schwäche hinzu.

Bei einem ikterischen Patienten spricht eine palpable Gallenblase für einen tiefsitzenden Gallengangsverschluß (Courvoisier-Zeichen). Wenn ein Oberbauchtumor tastbar wird und sich ein Ikterus entwickelt hat, ist zumeist bereits ein spätes und irreparables Stadium mit Metastasierung erreicht. Deutlich beschleunigte BSR, Anämie, Cholestase-Parameter bestätigen diese prognostische Aussage. Morphologisch orientierte Untersuchungsmethoden erlauben die Diagnosesicherung (Sonographie, Computertomographie, ggf. Laparoskopie oder explorative Laparotomie zur Erfassung einer evtl. Metastasierung).

Therapie. Ein Gallenblasenkarzinom gilt nur dann als operabel, wenn es praktisch als Carcinoma in situ entdeckt wird. Bei inkurablen Gallengangskarzinomen kann eine entlastende Kanülierung (perkutan-transhepatisch oder retrograd) versucht werden. Die Prognose ist infaust.

9.4.5 Dyskinesien des Gallenwegssystems

Dyskinesien sind Motilitätsstörungen im Gallenwegssystem, die zumeist flüchtig und rezidivierend als Schmerzzustände auftreten.

Es wird versucht, primäre (funktionelle) von sekundären (organisch bedingten) Dyskinesien zu unterscheiden (nach Müting 1982).

Primäre (funktionelle) Dyskinesie
- Hypotone Dyskinesie (Cholezystatonie, Choledochusatonie)
- Hypertone Dyskinesie (Collum-Cysticus-Sphincter-Typ, Sphincter-Oddi-Typ)
- Hyperkinetische Dyskinesie.

Sekundäre (organische) Dyskinesie
- Symptomatische Dyskinesie
- Mechanische Dyskinesie (Siphonopathie).

Ätiologie und Pathogenese. Dyskinesien im engeren Sinne sind funktionell verursachte Betriebsstörungen ohne organisches Substrat. Über Ursachen gibt es Vermutungen: Vegetative Dystonien, reflektorische Vorgänge bei anderen abdominellen Erkrankungen, Allergien (?), Hepatitis-Folgen, angeborene Überempfindlichkeiten (z. B. gegenüber Kaffee). Wenn bestimmte organische Veränderungen nachweisbar werden (z. B. Septen oder Divertikel der Gallenblase, Siphonbildungen) oder wenn ein Zustand nach Cholezystektomie vorliegt (siehe Abschnitt 9.4.6), wird häufig ein Zusammenhang zwischen diesen Befunden und Oberbauchbeschwerden angenommen, ohne daß er letztlich beweisbar ist.

Symptomatik. Es werden immer wieder Patienten (bes. Frauen) beobachtet, die ein klinisches Cholelithiasis-Syndrom bieten, obwohl keine organischen Veränderungen auffindbar sind. Wenngleich verschiedene Dyskinesieformen unterschieden werden (s.o.), ist es doch praktisch nicht möglich, spezifische klinische Symptome zuzuordnen.

Differentialdiagnose. In erster Linie müssen die typischen und definierten Krankheiten des Gallensystems ausgeschlossen werden, bevor die Dyskinesie-Diagnose gestellt wird. Ebenso sollten andere Oberbaucherkrankungen differentialdiagnostisch bedacht werden.

Therapie. Die Patienten haben meistens ihr eigenes diätetisches Regime entwickelt. Dyskinesien stellen die beliebteste Indikation für die Verordnung zahlreicher Choleretika und Cholekinetika dar, wenngleich deren therapeutische Relevanz nicht ausreichend geprüft wurde. Häufig spielen dabei Plazebo-Effekte eine Rolle. Gelegentlich können Spasmolytika, Psychopharmaka und psychotherapeutische Maßnahmen helfen. Vielfach äußern die Patienten Operationswünsche, denen mit nachdrücklicher Aufklärung begegnet werden sollte.

9.4.6 Sogenanntes Postcholezystektomie-Syndrom

Unter dem Begriff Postcholezystektomie-Syndrom werden vielfältige Beschwerden zusammengefaßt, die nach einer Cholezystektomie andauern oder auftreten.

Dieser Terminus sollte möglichst vermieden werden, weil dadurch Zusammenhänge postuliert werden, die meist nicht existieren. Es muß damit gerechnet werden, daß bei 5–30 % aller Cholezystektomierten Beschwerden bestehen.

Ätiologie und Pathogenese. Prinzipiell können diagnostische und operative Fehlleistungen in Frage kommen (Abb. 9.43).

Diagnostische Fehlleistungen umfassen präoperative Fehldiagnosen (z. B. übersehene chronische Pankreatitis) und postoperative Neuerkrankungen nach Sanierung der Gallenerkrankung (z. B. chronische Leberkrankheit nach Virushepatitis). Neubildung von Steinen in den Gallenwegen sind selten. Operative Fehlleistungen sind die eigentlichen Ursachen dieses Syndroms. Hierzu zählen unvollständige Operationen (z. B. übersehene Choledochuskonkremente oder eine nicht erkannte Papillenstenose) und intraoperative Choledochusläsionen mit Strikturfolgen. Die Diagnose von sog. Verwachsungsbeschwerden sollte mit großer Vorsicht gestellt werden, da erfahrungsgemäß selbst ausgedehnte Adhäsionen keinerlei Beschwerden verursachen. Andererseits führt die Lösung von Verwachsungen selten zum Erfolg. Daß postoperativ Dyskinesien infolge gestörter Innervation eine Rolle spielen können, kann nicht als operative Fehlleistung gedeutet werden.

Symptomatik. Entsprechend der vielfältigen Ätiologie muß auch mit zahlreichen klinischen Erscheinungsbildern gerechnet werden. Wesentlich ist der Ausschluß organischer Operationsfolgen, die mit Obstruktionen im Gallenwegsbereich einhergehen. Daher sollte stets eine eindeutige Darstellung der biliären Abflußverhältnisse erreicht werden (Sonographie, Infusionscholegraphie, ggf. ERCP). Außerdem kommt es darauf an, Erkrankungen von Nachbarorganen (Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas) in die Differentialdiagnose einzubeziehen.

Die Behandlung hat die zu Grunde liegenden Ursachen zu berücksichtigen.

9.5 Lebertransplantation

Derzeit werden in Deutschland jährlich etwa 500 Lebertransplantationen vorgenommen.

Sie gelten als etabliert in der Behandlung des akuten Leberversagens (etwa 10 % aller Lebertransplantationen), der Endstadien chronischer Lebererkrankungen (über 50 %), der Gallengangsatresie (etwa 10 %) und der genetisch bedingten Hepatopathien bzw. angeborenen Stoffwechselerkrankungen ohne erkennbare Leberschädigung.

Trotz der noch immer nicht unerheblichen operativen und postoperativen Letalität hat sich die technisch schwierige und aufwendige orthotope Lebertransplantation als ein erfolgversprechendes Verfahren bei solchen Kranken erwiesen, de-

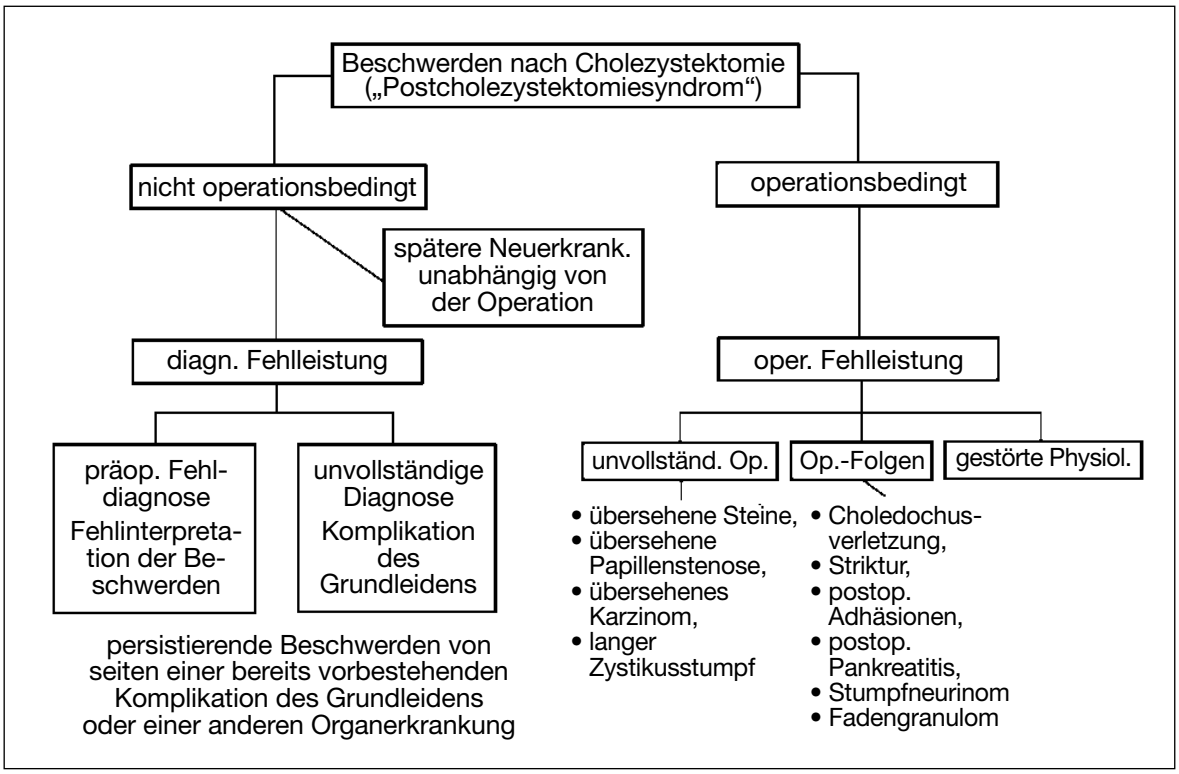


Abb. 9.43 Beschwerden nach Cholezystektomie

ren Kranheitsverlauf fortschreitet, d.h. lebensbedrohlich wird, und in anderer Weise nicht mehr beeinflußbar ist. Auch bei der Lebertransplantation gilt, daß hinsichtlich der Indikation Nutzen und Risiko bei jedem einzelnen Patienten abzuwägen sind.

Im Rahmen der Transplantationssimmunologie sind offensichtlich die Abwehrreaktionen gegenüber der Spenderleber schwächer als gegenüber den Nieren. Die Maßnahmen zur Immunsuppression entsprechen denen bei der Nierentransplantation (s. Kap. 13.5.2.2).

Durch Verbesserungen der Operationsmethodik, neue Verfahren der Organkonservierung und Fortschritte bei der Immunsuppression durch Anwendung von Ciclosporin und Glucocorticosteroiden wurde das Operationsrisiko reduziert. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei etwa 80 %. Häufig wird postoperativ wieder Berufsfähigkeit erzielt bzw. die Lebensqualität eindeutig gebessert. Dabei bedingen die unterschiedlichen Indikationen, die bei den Kranken zur Lebertransplantation geführt haben, auch recht unterschiedliche Überlebensraten.

Bei den meisten schwerkranken Patienten wird die Transplantation dann in Erwägung gezogen, wenn sich

- die Lebensqualität kurzfristig stark verschlechtert
- schwere Komplikationen des Leberversagens auftreten bzw. bald zu erwarten sind oder
- erhebliche Störungen im Bereich des ZNS eingetreten sind.

Bei Kindern und Jugendlichen veranlassen immer häufiger genetische Hepatopathien mit progredientem Leberversagen eine Transplantation. Bei Kleinkindern sind Gallengangsatresien die häufigste Indikation.

Bei Erwachsenen bestehen die folgenden *Indikationen*:

- Leberzirrhosen
- akutes (fulminantes) Leberversagen und maligne hepatobiliäre Tumoren.

Eine der häufigsten Indikationen ist die alkoholische Leberzirrhose, wobei sich die Kontraindikationen bei zweifelhafter Abstinenz oder Vorliegen weiterer alkoholischer Störungen (u. a. von Pankreas, Herz ode ZNS) ergeben.

Kranke mit einer *primär biliären Zirrhose* haben hinsichtlich des Transplantationserfolges offensichtlich eine vorwiegend günstige Prognose. Aber auch bei diesen Patienten wird aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufs und der allmählichen Verschlechterung meist erst im Endstadium die Operationsindikation gestellt.

Bei den *Zirrhosen im Gefolge einer Virushepatitis* besteht postoperativ ein hohes Risiko hinsichtlich einer Reinfektion. Mit der Reinfektion der transplantierten (Spender-)Leber ist dann zu rechnen, wenn die entsprechenden Nachweismethoden (HBsAg, HBV-DNA) positiv ausfallen.

Der Erfolg einer Lebertransplantation bei einer hepatitischen Leberzirrhose ist durch eine Rekurrenz der Erkrankung eingeschränkt bzw. in Frage gestellt. Prophylaktisch ist deshalb die Verabfolgung eines Hepatitis-B-Hyperimmunglobulins über lange Zeit indiziert.

Auch bei Folgezuständen nach Hepatitis-D-Infektionen wurde in verschiedenen Zentren bei fast der Hälfte der Transplantatempfänger eine Reinfektion beobachtet. Analog gilt dies für Hepatitis-C-Reinfektionen.

Ein *akutes Leberversagen* kann durch alle fünf Hepatitisviren ausgelöst werden, durch die HCV und HEV jedoch nur selten. Die Letalität ohne Lebertransplantation liegt zwischen 50 und 90 %. Ein fulminanter Verlauf liegt bei einer Hepatitis dann vor, wenn es in wenigen Tagen zu einer Verschlechterung der Krankheit mit einem Bilirubinanstieg über 200 µmol/l kommt (siehe Kap. 9.2.1). Bei einem Leberversagen aufgrund einer sehr hohen Leberzellnekroserate darf nicht weiter abgewartet werden. Eine Überweisung in ein Zentrum für Lebertransplantation ist dann dringend geboten.

Bei der *primär sklerosierenden Cholangitis* wird meist erst dann die Lebertransplantation in Erwägung gezogen, wenn bereits frühere chirurgische Drainageversuche hinsichtlich einer Verbesserung der Leberfunktion ineffektiv geblieben sind. Diese sind es dann auch, die das Vorgehen bei der Lebertransplantation erschweren.

Genetisch bedingte Lebererkrankungen sind bei Erwachsenen eine relativ seltene Indikation zur Lebertransplantation. Bei dieser Indikationsgruppe können hereditäre metabolische Störungen aufgrund in der Leber lokalisierter Gende-

fekte durch die Operation beseitigt werden, so daß es zu einer Heilung der Grundkrankheit kommt. Eine Lebertransplantation ist immer dann indiziert, wenn der Defekt ein Versagen der Leber zur Folge hat. So führt bei der Kupferspeicherkrankheit, dem Morbus Wilson, die Ablagerung von Kupfer im Gewebe zum Leberversagen durch Zirrhose und zu Veränderungen im Gehirn, insbesondere im Bereich des Linsenkerns („Hepatolentikuläre Degeneration") (s. Kap. 9.2.7.2). Eine Lebertransplantation wird erforderlich, wenn eine Chelattherapie ineffektiv bleibt. Da die Transplantation den Gendefekt beseitigt, wird eine Rekurrenz des Morbus Wilson nicht beobachtet.

Die Indikation zur Lebertransplantation steht demnach außer Frage, wenn der Gendefekt zur Leberschädigung führt, und somit ein krankes Organ ausgetauscht wird. Andere in der Leber lokalisierte Gendefekte gehen ohne eine Leberschädigung einher und manifestieren sich an extrahepatischen Organen. Solange jedoch für derartige Krankheiten keine gezielte Gentherapie für eine Korrektur zur Verfügung steht, wird zunächst noch nur die Lebertransplantation eine Heilung herbeiführen können.

Solche Kranke, bei denen wegen eines primär malignen hepatobiliären Tumors eine Lebertransplantation vorgenommen wurde, haben meistens eine schlechte Prognose. Bei dieser Krankheitsgruppe liegt die 1-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation unter 50 %. Bei Vorliegen multipler Lebermetastasten, Metastasen von mehr als fünf Zentimeter Durchmesser oder bei gleichzeitigem Nachweis extrahepatischer Metastasen ist eine Lebertransplantation kontraindiziert.

Weiterführende Literatur

Barkin, J. S., Rogers, A. I.: Difficult Decisious in Digestive Diseases. 2nd ed., Mosby, St. Louis 1994

Csomos, G., Thaler, H. (Hrsg.): Clinical Hepatology. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1983

Foster, C. S.: Diagnostic Liver Pathology. Mosby, St. Louis 1994

Friedman, A. C., Dachman, A.: Radiology of Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Mosby, St. Louis 1994

Johnson, L. R.: Gastrointestinal Physiology. 5th ed., Mosby, St. Louis 1996

Kühn, H. A., Wernze, H.: Leber- und Gallenwegserkrankungen. Thieme, Stuttgart–New York 1988

Meyer, K.-P.: Hepatitis - Hepatitisfolgen. Thieme, Stuttgart–New York 1995

Misiewicz, J. J. et al.: Atlas of Clinical Gastroenterology – CD-ROM. Mosby, St. Louis 1995

Müting, D., Fischer, R.: Leber- und Gallenwegserkrankungen. F. K. Schattauer, Stuttgart – New York 1982

Nilius, R., Rink, C.: Gastroenterologie und Hepatologie. Ullstein Mosby, Wiesbaden 1995

Paquet, K.-J., Schölmerich, J. (Hrsg.): Pfortaderhochdruck. Karger, Basel – Freiburg – Paris – London – New York –New Delhi – Bangkok – Tokyo – Sydney 1994

Renger, F. G.: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. Fischer, Jena 1989

Roschlau, G.: Leberveränderungen durch Arzneimittel – eine Herausforderung für die Punktatmorphologie. Zentralbl. allg. Pathol. pathol. Anat. 134 (1988) 153–158

Sherlock, S.: Diseases of the Liver and Biliary System. Blackwell, Oxford 1993

Thaler, H.: Leberkrankheiten. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1987

Teschke, R.: Alkohol und Leber – metabolische und klinische Aspekte. Ernährungs-Umschau 34 (1987) 35–38

Tittobello, A.: Endoscopy in Pancreatic Diseases: Diagnosis & Therapy. Mosby, St. Louis 1996

Zimmermann, H. J.: Chemical hepatic injury and its detection. In: Toxicology of the Liver, Plaa, G. L., Hewitt, W. R. (eds.). Raven Press, New York 1982

10 Schäden durch Fehlernährung – Künstliche Ernährung

H. ZUCKERMANN

10.1 Einführung 555

10.2 Fehlernährung 556
10.2.1 Unterernährung 557
10.2.2 Überernährung 557
10.2.3 Eiweißmangel 557
10.2.4 Vitaminmangel 558
10.2.4.1 Wasserlösliche Vitamine 558
10.2.4.2 Fettlösliche Vitamine 561
10.2.5 Vitaminüberschuß 562
10.2.6 Ballaststoffe 562
10.2.7 Spurenelemente 563
10.2.7.1 Selen 563
10.2.7.2 Zink 563

10.3 Künstliche Ernährung 564
10.3.1 Parenterale Ernährung 564
10.3.2 Empfehlungen zur Infusionstherapie 565
10.3.3 Besonderheiten der parenteralen Ernährung niereninsuffizienter Patienten 565
10.3.4 Besonderheiten der parenteralen Ernährung leberinsuffizienter Patienten 566
10.3.5 Überwachung der Infusionstherapie 566
10.3.6 Enterale Ernährung 566

Weiterführende Literatur 568

10.1 Einführung

Der menschliche Organismus steht in einem ständigen Austausch von Energie und Substanz. Dieser auch als *Stoffwechsel* bezeichnete Vorgang läuft in zwei Prozessen ab: Bei der *anabolen Stoffwechsellage* werden Substanzen aufgenommen und zu spezifischen körpereigenen Stoffen umgebaut. In der *katabolen Stoffwechsellage* werden die körpereigenen Substanzen abgebaut und ausgeschieden. Beim Gesunden laufen diese Prozesse in einem Gleichgewicht ab.

Zur Aufrechterhaltung der lebenswichtigen Strukturen unseres Körpers und der Stoffwechselfunktionen wird Energie benötigt, die der Körper aus der Nahrung oder bei fehlender Zufuhr von außen aus den eigenen Depots bezieht. Die Nahrungsmittelenergie kann nicht direkt verwendet werden, sondern muß unter Oxydation mit Sauerstoff verbrannt werden. Die Bildung von energiereichen Phosphaten aus Glucose oder Glycogen kann sowohl aerob, wenn genügend Sauerstoff zugeführt wird, als auch anaerob zu Lactat erfolgen.

Die Substrate Kohlenhydrate, Fette und Proteine dienen der Energiebereitstellung. Kohlenhydrate werden über die Glycolyse und den Pentoseshunt zu Pyruvat und Acetyl-CoA, Fette über β-Oxydation zu Acetyl-CoA und Aminosäuren über Desaminierung und Transaminierung zu Acetyl-CoA und Ketosäuren abgebaut. Diese energieliefernden Substrate werden unter CO_2-Bildung in den Krebs-Zyklus eingeschleust und mit Hilfe bestimmter Enzyme zu ATP umgewandelt.

Gegenwärtig sind etwa 50 essentielle Nahrungsbestandteile bekannt. Ausgewogene Zusammensetzung und Mengenverhältnisse verhindern Mangel- oder Überschußsituationen.

Die interdisziplinäre Ernährungsmedizin hat auf die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krankheiten und auf die Anwendung wissenschaftlich abgesicherter Ernährungsmaßnahmen zur Prophylaxe oder zur Therapie krankheitsbedingter Ernährungsstörungen hingewiesen.
Ernährungsbedingte Krankheiten tragen wesentlich zur Morbidität der Bevölkerung bei. Aus Morbiditätsstatistiken ist ersichtlich, daß bei etwa 70 % aller Erkrankungen ein Bezug zur Ernährung feststellbar ist.

Es ist deswegen eine wichtige Aufgabe, die Inzidenz ernährungsbedingter Krankheiten wie

- Herz-Kreislauf-Leiden
- Tumorerkrankungen und
- Osteoporose

durch ernährungsmedizinische Maßnahmen zu senken. Solche Maßnahmen sind wirksam und kostengünstig.

Der häufigste Fehler ist heute in einer übermäßigen Energiezufuhr sowie einem relativ und absolut zu hohen Fettanteil in der Nahrung zu sehen.

Übermäßige Energiezufuhr bedingt *Fettleibigkeit*, womit wiederum ein Risiko für das Auftreten einer Reihe von Erkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus, Varikosis, Arthrosen, Cholelithiasis, Schlafapnoe u. a. gegeben ist.

Es gehört zu den gesicherten Erkenntnissen, daß ein zu hoher Fettanteil u. a. zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie zu manchen Tumorerkrankungen prädisponiert. In jüngster Zeit konnte aufgrund verschiedener Untersuchungen auch auf Zusammenhänge zwischen Fettkonsum und Störungen des Immunsystems aufmerksam gemacht werden.

Eine gezielte *Ernährungstherapie* sollte nicht auf Reduktion der Kalorienzufuhr oder des Fettanteils in der Nahrung begrenzt bleiben. Zu den effektiven Maßnahmen gehören auch eine Kochsalzrestriktion oder die Erhöhung der Kaliumzufuhr. Jede *ernährungsmedizinische Therapie* ist im *Prinzip angewandte Biochemie* (P. Schauder).

Deutlich wird dies am Beispiel einer ernährungsmedizinischen Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen.

Ernährungstherapien reichen von *Diätberatung* über die *Verordnung von Diäten* bis zum Einsatz *künstlicher enteraler oder parenteraler Ernährung.*

Therapie bedeutet dabei stets Versuch einer Korrektur bzw. Beseitigung einer bereits erfolgten Schädigung. Sinnvoll und zweckdienlich wäre es, die Möglichkeiten einer *Prophylaxe* auf diesem Gebiet den Menschen noch besser verständlich zu machen, nachdem nunmehr ausreichend Erkenntnisse über die Zusammenhänge von Fehlernährung und Erkrankungstendenz vorliegen.

10.2 Fehlernährung

Für nahrungsabhängige Störungen ergibt sich folgende Übersicht (Vetter):

Abhängigkeit	*Erkrankungen*	*Ernährungseinfluß*	*Ernährungstherapie*
Ernährungsbedingt	Mangelernährung Überernährung Fehlernährung	ätiologisch	Optimierung der Nahrungszufuhr
Unmittelbar ernährungsabhängig	ernährungsbeeinflußbare Enzymopathien Nahrungsmittelallergien	pathogenetisch	Ausschaltung nicht tolerierter Nährstoffe bzw. Nahrungsmittel
Mittelbar ernährungsabhängig	Stoffwechselerkrankungen, Organerkrankungen, Systemerkrankungen, postoperative Zustände, ernährungsbeeinflußbare Traumatisierungen	symptomatisch	Anpassung der Nahrungszufuhr an die Erkrankung bzw. Schädigung
Keine Ernährungsbeeinflußbarkeit	Erkrankungen und Schädigungen ohne Diätbedürftigkeit	reproduktiv	Normalkost

10.2.1 Unterernährung

Nahrungsmangel besteht nach Untersuchungen der WHO bei etwa der Hälfte der Weltbevölkerung.

Das Fehlen oder eine unzureichende exogene Zufuhr von Energie und essentiellen Nahrungsbestandteilen charakterisieren den Hungerstoffwechsel.

Dabei erfolgt eine gewisse Einsparung der Stoffwechselprozesse (wie Körpertemperatur, Muskeltonus u. a.) zu Gunsten vitaler Funktionen der Proteinsynthese (Produktion von Enzymen, Hormonen, Aufrechterhaltung von Membranpotentialen u. a.). Die Energiereserven des Körpers sind relativ groß, jedoch ist die Verteilung der Substrate unterschiedlich. Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen reichen die kalorischen Reserven etwa 100 Tage (beim Kind nur etwa 40 Tage). Die Kohlenhydratreserven von 3765 kJ aus Glucose und Glycogen reichen nur für 12 Stunden. Längeres Fasten geht auf Kosten der Fettdepots; später werden die Proteine zur Energiegewinnung herangezogen. Bei längerer Proteolyse kommt es zu einem Verlust wichtiger Organ- und Zellfunktionen und schließlich zum Eiweißmangeltod.

Die Symptomatik umfaßt Verlust von Körpermasse, Hypotonie, Ödeme, Kälteempfindlichkeit, trophische Störungen der Haut und Diarrhoe.

Die Therapie besteht in der Infusionstherapie und im schrittweisen Übergang zur Normalkost.

10.2.2 Überernährung

Überschüssige, aus der Nahrung stammende Energie wird nicht ausgeschieden, sondern in Fettdepots gespeichert.

Bei mehr als 20 % des Normalgewichtes bzw. einem Body-Maß-Index von 30 spricht man von Fettsucht, Übergewichtigkeit oder Adipositas. Allgemein gilt das Verhältnis Körpergröße zu Körpergewicht, wobei dieses als

Broca-Gewicht = Körpergröße (cm) – 100
oder als
Body-Maß-Index (BMI) = Körpergewicht (kg)/ Quadrat der Körpergröße (m)
definiert ist.
(BMI für Männer: 22–24, für Frauen: 21–22)

Ursachen für die Zunahme der Übergewichtigen in den Industriestaaten der westlichen Welt sind ein größeres, reichhaltiges Angebot an Nahrungsmitteln, verbesserte ökonomische Faktoren, Rückgang körperlicher Belastungen, veränderte Nahrungsmittelzusammensetzungen und steigender Alkoholkonsum.

Der erhöhte Fettanteil in der Nahrung, besonders der Anteil der gesättigten Fettsäuren, und die erhöhte Proteinzufuhr zu Ungunsten der ballaststoffreichen Kohlenhydrate sind mitverantwortlich für Adipositas, Hyperlipoproteinämien, Hypertonie und Diabetes mellitus.

Zehn Prozent der mitteleuropäischen Bevölkerung weisen eine Hyperlipidämie auf. Mehrere Studien belegen die exponentielle Häufigkeit von Gefäßkomplikationen wie Apoplexie, koronare Herzkrankheit, periphere Durchblutungsstörungen bei Hypercholinesterolämien und Hypertonus.

Die Zusammenhänge zwischen fettreicher, ballaststoffarmer Nahrung und einigen Nahrungsgewohnheiten und einem gehäuften Auftreten von Tumoren, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, werden als äußerst wahrscheinlich angesehen.

Optimal ist eine ausgewogene Ernährung mit einer Energiezufuhr zwischen 100–200 kJ/kg, einem Kohlenhydratanteil von 55 % der Gesamtenergie mit möglichst ballaststoffreichen Stärketrägern, einem Proteinanteil von maximal 15 % und einem maximalen Fettanteil von 30 % der Gesamtenergiezufuhr. Davon sollten wiederum die ungesättigten Fettsäuren ein Drittel betragen. Die tägliche Cholesterolzufuhr sollte 300 mg nicht überschreiten.

10.2.3 Eiweißmangel

Eiweißmangel führt bei ungenügend mit Nahrungsmitteln versorgten Menschen zu Krankheitszeichen.
Durch eine Unterversorgung mit Eiweißen, Fetten, Vitaminen und Mineralien kommt es in tropischen Regionen Afrikas, Amerikas und Asiens bei Kindern der ärmsten Bevölkerung in den ersten vier Lebensjahren zu einer besonders schweren Form des Eiweißmangels, dem Kwashiorkor.

Die wesentlichen Symptome sind Ödeme, Lebervergrößerung mit Aszites, Muskelatrophien, Wachstumshemmung, Resorptionsstörungen und Schleimhautläsionen.

Die Therapie wird unter den gegebenen Umständen in leichteren Fällen mit Magermilchpulver durchgeführt. In schwereren Fällen ist eine Infusionstherapie mit Elektrolyten und essentiellen Aminosäuren zweckmäßig.

10.2.4 Vitaminmangel

Vitaminmangel tritt in den Industriestaaten bei einseitiger Ernährung, sehr speziellen Diäten, bei Malabsorptionssyndromen, als Behandlungsfolge bei totaler parenteraler Nahrungszufuhr (TPN) und Hämodialyse auf.

Da Vitamine im Körper ungenügend oder überhaupt nicht synthetisiert werden, sind sie mit der Nahrung zuzuführen und stellen gemeinsam mit Kohlenhydraten, Fetten, Aminosäuren und Mineralien *essentielle Nährstoffe* dar.

Einige Vitamine spielen im Organismus eine wichtige Rolle als Coenzyme und Cofaktoren für Stoffwechselvorgänge.

10.2.4.1 Wasserlösliche Vitamine

Eine Übersicht über die wasserlöslichen Vitamine ist aus Tabelle 10.1 zu entnehmen.

Zu den wasserlöslichen Vitaminen gehören die Vitamine B_1 (Thiamin), Vitamin B_2 (Riboflavin), Niacin, Biotin, Vitamin B_6 (Pyridoxin), Pantothensäure, Folsäure, Vitamin B_{12} (Cobalamin) und das Vitamin C.

Die Vitamine der B-Gruppe sind fast ausnahmslos coenzymatisch an Stoffwechselprozessen beteiligt.

Vitamin B_1 (Thiamin)

Thiamin wirkt als Coenzym bei der Dekarboxylierung von α-Ketosäuren und beim Glucoseabbau (Transcetolase). Es dient der Erhaltung von Nervengewebe und Herzmuskulatur.

Isolierter Mangel tritt in unseren Breiten bei Alkoholabhängigen und bei Nahrungsexzentrikern auf. Thiamin kommt im Getreidevollkorn, in Hülsenfrüchten, im Naturreis und Fischrogen, im Schweinefleisch und in Innereien vor.

Die beiden wichtigsten Auswirkungen eines Thiaminmangels ergaben sich am Herz-Kreislaufsystem (feuchte Beriberi) und am Nervensystem (trockene Beriberi). Typisch sind Mischformen. Bei einer Beteiligung des Nervensystems werden drei Arten unterschieden: Die periphere Neuropathie, die Enzephalopathie Wernicke und das Wernicke-Korsakow-Syndrom (Störungen der sensorischen und motorischen Funktionen wie Nystagmus und Augenmuskellähmungen). Auf Intensivstationen kann man gelegentlich schwere Lactatazidosen beobachten. Die Prophylaxe besteht in der täglichen Gabe von 50 mg Vitamin B_1; bei Lactatazidosen sind 200 mg erforderlich.

Vitamin B_2 (Riboflavin)

Vitamin B_2 wirkt als Coenzym des Flavinmononucleotids (FMN) und des Flavinadenindinucleotids (FAD) an verschiedenen Redoxsystemen der mitochondrialen Atmungskette mit.

Der isolierte Mangel ist selten, als Erscheinungsformen treten Entzündungen der Schleimhäute und seborrhoische Dermatitis auf. Riboflavin kommt in Innereien, Fisch, Fleisch, Getreide und Gemüse vor.

Niacin (Nicotinsäureamid)

Niacin kann aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan gebildet werden (60 mg Tryptophan – 1 mg Niacin).

Es ist ein wesentlicher Bestandteil des Nicotinamidadenindinucleotid (NAD) und des Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADP), beides Coenzyme für eine Vielzahl von Oxido-Reduktionsreaktionen im Körper.

Die bei Mangelzuständen auftretende Krankheit ist die Pellagra, die früher endemisch in den Staaten auftrat, in denen Mais das Hauptnahrungsmittel darstellte.

Heute ist die Pellagra beim Karzinoid-Syndrom und beim Hartnup-Syndrom zu beobachten. Bei beiden sind erhebliche Tryptophanstoffwechselstörungen vorhanden.

Die Symptomatik umfaßt vorwiegend Dermatitis, Diarrhoe und Demenz. Um Mangelerscheinungen vorzubeugen, werden 0,12–0,2 mg/kg Körpergewicht täglich empfohlen.

Tabelle 10.1 Wasserlösliche Vitamine

Vitamin B_1	
Quellen	Innereien, Eigelb, Milch, Obst, Fleisch, Getreide, Hülsenfrüchte, Hefe
Physiologische Funktion	Reizübertragung an den Nervenendigungen, Kohlenhydratstoffwechsel
Mangelerscheinungen	Beriberi, Müdigkeit, Polyneuritis, Gewichtsverlust, Muskelschwäche, periphere Nervenlähmung, schwere Lactatazidose, Herzinsuffizenz
Empfehlungen	3–4 mg[1)] 2,7–3,75 mg[2)]
Vitamin B_2	
Quellen	Innereien, Eigelb, Milch, Fisch, Getreide, Gemüse
Physiologische Funktion	Kohlenhydrat-, Fett-, Eiweißstoffwechsel; Schleimhäute, Sehvermögen
Mangelerscheinungen	Schädigung der Haut, der Schleimhäute und des Auges
Empfehlungen	3–5 g[1)] 3,24–4,5 g[2)]
Pantothensäure	
Quellen	Innereien, Eigelb, Fisch, Muskeln, Fleisch, Getreide, Tomaten, Hefe
Physiologische Funktion	Integrität von Haut und Schleimhäuten, Haarwuchs, Narbenbildung; Teil des Coenzyms A; Nebennierenrindenfunktion; Fettstoffwechsel; Steroidhormonsynthese
Mangelerscheinungen	Allgemeine Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien, Krämpfe, Insuffizienz der Nebennierenrindenfunktion
Empfehlungen	10–20 mg[1)] 13,5–18,75 mg[2)]
Vitamin B_6	
Quellen	Innereien, Fleisch, Fisch, grünes Gemüse, Getreide, Obst
Physiologische Funktion	Coenzym bei der Transaminierung, Decarboxylierung, Desaminierung; Transsulfinierung, „Vitamin des Aminosäurenstoffwechsels“
Mangelerscheinungen	Müdigkeit, Schwindel, Reizbarkeit, Krämpfe, Depression, Schädigung der Haut, Thymusatrophie
Empfehlungen	4–6 mg[1)] 3,6–5 mg[2)]
Vitamin B_{12}	
Quellen	Innereien, Krustentiere, Muscheln, Fleisch, Fisch, Eigelb
Physiologische Funktion und Haut	Synthese von Pyrimidin und somit von DNS, Erythrozytopoese, Integrität von Nervenzellen
Mangelerscheinungen	Anämie, Anorexie, Müdigkeit, neuromuskuläre Schmerzen, Gedächtnisstörungen, Sensibilitätsstörungen
Empfehlungen	(alle 3 Monate 1 mg i.m.)[1)] 4,5–6,25 µg[2)]
Vitamin C	
Quellen	Zitrusfrüchte, Obst, Gemüse, Salat
Physiologische Funktion	Synthese von Neurotransmittern; Eisen-, Kollagen-, und Tyrosinstoffwechsel; Steigerung der Infektabwehr
Mangelerscheinungen	Müdigkeit, Anorexie, Abmagerung, Abwehrschwäche gegenüber Infektionen (Raucher), Skorbut
Empfehlungen	100–300 mg[1)] 90–125 mg[2)]

Folsäure	
Quellen	Innereien, Fleisch, Milch, Spinat, Blumenkohl, Hülsenfrüchte, Kartoffeln, Getreidekeime
Physiologische Funktion	Stoffwechsel von Histidin, Serin, Glycin, Methionin; Stoffwechsel von Purin, Pyrimidin, Nukleinsäuren
Mangelerscheinungen	Anämie, neurologische Störungen, Verdauungsstörungen, Gingivitis, Glossitis, Hautprobleme
Empfehlungen	160–400 µg[1)] 360–500 µg[2)]
Biotin	
Quellen	Innereien, weißes Fleisch, Eigelb, Milch, Gemüse, Getreide, Nüsse, Schokolade, Darmflora
Physiologische Funktion	Intermediärstoffwechsel von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweiß, (Coenzym bei der Carboxylierung und Transcarboxylierung)
Mangelerscheinungen	Müdigkeit, Übelkeit, Veränderung der Haut und ihrer Anhangsgebilde sowie der Muskulatur, neurologische Störungen
Empfehlungen	60–120 µg[1)] 54–75 µg[2)]
Nicotinamid	
Quellen	Innereien, Fisch, Datteln, Fleisch, Hülsenfrüchte, Avocado, Darmflora
Physiologische Funktion Mangelerscheinungen	Energielieferant: aktives Zentrum von NAD und NADP, Wachstum Verdauungsstörungen, Schädigung von Haut und Schleimhäuten, Anorexie, Schlaflosigkeit, Müdigkeit
Empfehlungen	40–50 mg[1)] 36–50 mg[2)]

[1)] Empfehlungen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Ernährungsmedizin
[2)] Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft

Niacin kommt in Innereien, Milch, Getreide, Obst, Hülsenfrüchten und Hefe vor. Wegen seiner cholesterolsenkenden Wirkung wird es auch bei der Hyperlipoproteinämie Typ II eingesetzt.

Vitamin B_6 (Pyridoxin)

Das Vitamin B_6 spielt beim Stoffwechsel der Aminosäuren Tryptophan, Glycin, Serin und Glutaminsäure eine große Rolle; ebenso ist es wichtig für die Synthese der Delta-Aminolävulinsäure, einer Vorstufe des Häm.

Vitamin B_6 ist in Muskelfleisch, grünem Gemüse, in Getreide und Obst zu finden.

Nahrungsmittelbedingte Vitamin B_6-Mangelzustände treten nur kombiniert mit anderen Eiweißmangelzuständen auf. Einige Medikamente wie Estrogene, Isoniacid, Penicillamin aber auch Alkohol können zum Mangel führen.

Typische Mangelerscheinungen sind Dermatitis, Degenerationen an peripheren Nerven und Depressionen.

Folsäure

Folat-Coenzyme sind an vielen Stoffwechselprozessen beteiligt, insbesondere an der Methylierung biogener Amine. Sie werden überall dort benötigt, wo eine hohe Zellteilungsrate stattfindet, so beispielsweise bei schweren hämolytischen Anämien und Hämoglobinopathien.

Häufige Ursachen für den Folsäuremangel sind auch Sprue, Alkoholismus und einige Medikamente wie Antikonvulsiva und Zytostatika (s. Kap. 11.1.3.3.6).

Vitamin B_{12} (Cobalamin)

Vitamin B_{12} ist ein wichtiges Coenzym für viele enzymatische Reaktionen.

Mangelerscheinungen, ausgelöst durch fehlende Aufnahme (z. B. beim Vegetarier), durch Resorptionsstörungen (bei Gastritis und Gastrektomie) und durch Intrinsic-Factor-Mangel, bei Divertikulitis, chronischer Pankreatitis und einigen Medikamenten (u.a. Tuberkulostatika, Antikonvulsiva) beeinträchtigen die Erythrozytopoese, das Nervensystem und die Schleimhäute (siehe Kap. 11.1.3.3).

Vitamin C (Ascorbinsäure)

Vitamin C wirkt als Redoxkörper bei vielen elektronenabgebenden Prozessen; z. B. bei der Hydroxylierung der Kollagensynthese, bei der Biosynthese der Steroide und bei der Eisenspeicherung. Sein Einfluß auf die Entstehung von freien Radikalen, insbesondere in der Schockphase, ist bedeutend.

Mangelerscheinungen führen besonders bei Alkoholabhängigen und alten Menschen zum Skorbut. Er äußert sich in Bindegewebsstoffwechselstörungen, Osteoporose und kapillären Blutungen.

Die optimale tägliche Zufuhr beim Erwachsenen beträgt 75 mg.

10.2.4.2 Fettlösliche Vitamine

Zu den fettlöslichen Vitaminen gehören die Vitamine A, D, E und K.

Sie sind zusammengefaßt in der Tabelle 10.2.

Tabelle 10.2 Fettlösliche Vitamine

Vitamin A	
Quellen	Innereien, weißes Fleisch, Leber, Eigelb, Milch, Butter, grünes Gemüse, Karotten, Obst, Darmflora, Schokolade,
Physiologische Funktion	Normales Sehvermögen (Retinapigment), Körperwachstum, Integrität der Epithelzellen von Haut und Schleimhäuten
Mangelerscheinungen	Wachstumsstörungen; Epithelschädigungen am Auge und an der Haut
Empfehlungen	3272,4 I.E.[1)] 2970–4125 I.E.[2)]
Vitamin D_3	
Quellen	Leber, Eigelb, Butter, Käse, Milch, fetter Fisch
Physiologische Funktion	Kalzium- und Phosphatstoffwechsel, Entwicklung des Skeletts: Normaler Knochenbau
Mangelerscheinungen	beim Kind: Rachitis; beim Erwachsenen: Demineralisierung der Knochen
Empfehlungen	200 I.E.[1)] 180–250I.E.[2)]
Vitamin E	
Quellen	Milch, Butter, Getreide, Spinat, Salat, Kohl
Physiologische Funktion	Biologisches Antioxidans; entgiftende Wirkung, Fertilität; enthält die strukturelle Integrität aller Membranen
Mangelerscheinungen	Enzephalomalazie, Zerstörung der Erythrozyten, intestinale Fettabsorptionsstörungen, Muskel- und Bindegewebserkrankungen
Empfehlungen	20–59,6 I.E.[1)] 9–12,5 I.E.[2)]
Vitamin K	
Quellen	Leber, Eier, Fleisch, Spinat, Petersilie, Blumenkohl, Darmflora
Physiologische Funktion	Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X
Mangelerscheinungen	Blutungen
Empfehlungen	100–150 µg

[1)] Empfehlungen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Ernährungsmedizin
[2)] Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft

Vitamin A (Retinol)

Mit der Nahrung werden Carotinoide aufgenommen, die in der Leber gespeichert und mit Hilfe des retinolbindenen Proteins zum Ort des Bedarfes transportiert werden.

Die Bedeutung des Retinols liegt in seiner integrierenden Beteiligung an der Biochemie des Sehvorgangs, es ist aber auch an der Förderung des Wachstums und an den Vorgängen bei der Stimulation der zellulären und humoralen Immunität beteiligt.

Mangelerscheinungen findet man beim Zinkmangel, nach großen Traumen, beim Malabsorptionssyndrom und bei der Leberzirrhose. Vitamin A kommt in Innereien, weißem Fleisch, Eigelb, Milch und Butter, in Gemüse und Schokolade vor.

Wesentliche Mangelsymptome sind die Nachtblindheit, Epithelschäden am Auge und Hyperkeratosen.

Der Tagesbedarf liegt bei 0,6 mg Retinol. Eine effektive Behandlung erfordert 30 000 IE/Tag.

Vitamin E (Tocopherol)

Die Wirkungen des Vitamin E sind vielfach noch nicht abgeklärt; es scheint als Antioxidans zu wirken (Schutz der leichtoxidierbaren Substanzen vor Sauerstoffradikalen).

Ein Vitamin-E-Mangel kann besonders bei Neugeborenen und bei Malabsorptionssyndromen auftreten.
Vitamin E kommt in Milch, Butter, Ölen, Getreidekeimen, Salat, Kohl und Spinat vor.

Der normale Bedarf beträgt 4–6 mg/Tag.

Vitamin D (Calciferol)

Bei ausreichender Sonnenbestrahlung wird Vitamin D in der Haut synthetisiert, d. h. es ist eigentlich kein Vitamin.

Die Bedeutung liegt in der Aufrechterhaltung der Calciumhämostase; zum einen durch Absorption aus dem Darm und zum anderen durch gesteigerte Calciummobilisation aus den Knochen.

Vitamin-D-Mangel führt bei Kindern zur Rachitis und bei Erwachsenen zur Osteomalazie. Die Normaldosis beträgt 0,5–2,5 mg/d.

Vitamin K

Vitamin K steuert die Prothrombinsynthese in der Leber und reguliert die Faktoren VII, IX und X.

Mangelerscheinungen in Form einer Blutungstendenz treten bei fehlender Absorption, Leberzirrhosen und Antibiotikagaben auf.

Der Bedarf liegt zwischen auf 50 bis 150 µg/täglich.

Höhere Dosen können bei Frühgeborenen und bei Antikoagulanzientherapie erforderlich werden.

10.2.5 Vitaminüberschuß

Als Hypervitaminose werden krankhafte Zustände durch therapeutisches Überangebot bezeichnet.

Während die wasserlöslichen Vitamine bei „Megatherapie“ mit dem Urin ausgeschieden werden, ist bei den fettlöslichen Vitaminen folgende Symptomatik bei Überangebot zu beobachten.

Vitamin A:
- Kopfschmerz
- Haarausfall
- Hepatosplenomegalie
- Hyperostosen
- teratogene Wirkungen

Vitamin D:
- Durst, Polyurie, Muskelschwäche
- Hypercalcämie
- Kalzinose (Niere, Lunge, Gefäße)

Vitamin E:
- Übelkeit
- Muskelschwäche
- Stomatitis
- Koagulopathie (Vitamin-K-Antagonist)

10.2.6 Ballaststoffe

Unter dem Begriff „Ballaststoffe“ faßt man chemisch unterschiedliche Substanzen pflanzlicher Herkunft in Lebensmitteln zusammen, die im Gastrointestinaltrakt des Menschen nicht verdaut werden können.

Sie sind ohne Nährwert, quellen im wäßrigen Milieu des Darmtraktes und passieren ihn na-

hezu unverändert. Durch das hohe Wasserbindungsvermögen sind die Ballaststoffe geeignet, den Inhalt des Dickdarmes zu verdünnen. Sie haben Ionenaustauschereigenschaften und die Fähigkeit zur Absorption von Gallensalzen. Durch diese chemisch-physikalischen Eigenschaften können sie als großmolekulare Kolloide die Verdauung und die Magen-Darm-Passage verzögern. Im Kolon erfolgt eine chemische Veränderung durch die Darmflora, so daß die Wirkung von Metaboliten und die Wechselwirkung mit der Bakterienflora zu berücksichtigen sind.

Zu den Ballaststoffen gehören Cellulose, Hemicellulosen und Lignine (Füllstoffe), Pflanzenschleime, Pflanzengummis und Cutin. Die Bedeutung der Ballaststoffe nimmt gewissermaßen in dem Maße zu, wie sie aus unserer Nahrung verschwinden. Weißbrot, Backwaren, vorgefertigte Obst- und Gemüsekonserven ersetzen in jüngster Zeit zunehmend Getreidevollkornprodukte, Rohgemüse und Frischobst. Dadurch ist eine selbst minimale Ballaststoffzufuhr nicht mehr gesichert, so daß folgenschwere Störungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes auftreten. Dies gilt für das Magen- und Dickdarmkarzinom, die Sigmadivertikulose, das irritable Kolon, die chronische Obstipation, Hämorrhoiden, den Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa, aber auch für die Adipositas, die Hypercholesterolämie, die Arteriosklerose, die Hypertonie, den Diabetes mellitus und das Gallensteinleiden. Die Wirkungsweise der Ballaststoffe auf den Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel ist zwar noch nicht eindeutig geklärt, es wird jedoch verstärkt die Freisetzung von Hormonen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Insulin, Glucagon und dem gastrischen inhibitorischen Polypeptid (GIP) diskutiert.

Je nach Art des Ballaststoffes wird eine Glättung des Blutzucker-Tagesprofils, eine Senkung des Nüchternblutzuckers, der Zuckerausscheidung, der Ketonkörper, der freien Fettsäuren, des Cholesterols, der Triglyceride und der HbA_{1C}-Werte erreicht. Die Beweise der kausalen Zusammenhänge, der Wirkung, Indikation und Kontraindikation der Ballaststoffe stehen noch aus. Die Schwierigkeit der Beweisführung liegt dabei in der Tatsache begründet, daß sich Änderungen der Ernährungsweise nur langfristig und komplex auswirken. Die zunehmende Kenntnis der Funktion der Ballaststoffe hat bereits zu breit angelegten Versuchen einer prophylaktischen und therapeutischen Nutzanwendung geführt. Besonders zu Beginn einer erhöhten Ballaststoffzufuhr ist mit Nebenwirkungen wie Meteorismus und Flatulenz zu rechnen.

10.2.7 Spurenelemente

Spurenelemente sind anorganische Elemente, die in geringsten Mengen im Organismus vorliegen und vielfache Stoffwechselfunktionen beeinflussen. Bei unzureichender Aufnahme aus der Nahrung und bei gesteigertem Energieumsatz (Trauma, Sepsis) kann es ohne ihre erhöhte Zufuhr zu Mangelerscheinungen kommen.

Neben den bekannten Spurenelementen Eisen, Jod, Chrom, Kupfer sind Selen und Zink besonders zu erwähnen.

10.2.7.1 Selen

Selen ist essentieller Bestandteil der Glutathionperoxidase und schützt die Zellen durch Abbau der Peroxide vor der oxidativen Zerstörung.

Ein zweites Selenenzym ist kürzlich in Form der Typ-I-Jodthyronin-Dejodase, die bei der Produktion des Schilddrüsenhormons eine Schlüsselstellung einnimmt, entdeckt worden.

Selenmangel führt zu einer erhöhten Hämolyserate, zu Wachstumsstörungen des Gehirns und zu Kardiomyopathien. Mangelerscheinungen treten gehäuft bei Alkoholikern auf.

Dies gilt auch für länger parenteral ernährte Patienten sowie für Frühgeborene, die besonders anfällig sind.

Der Gesamtkörperbestand an Selen ist mit 12–15 mg sehr gering, die Serumkonzentration beträgt 0,8–2 µmol/l.

Wegen seiner antioxidativen Eigenschaften wird Selen *therapeutisch* bei der Sepsis, bei der nekrotisierenden Pankreatitis und bei Reperfusionsschäden nach gefäßchirurgischen Eingriffen eingesetzt.

10.2.7.2 Zink

Zink hat als Spurenelement in seiner Eigenschaft als Bestandteil vieler Metalloenzyme im Stoffwechsel eine große Bedeutung.

Der Körperbestand des erwachsenen Menschen beträgt 2–4 g. Die Zinkreserven im Körper sind gering. Enge Beziehungen bestehen zum Vitamin A. Der Zinkbedarf steigt postoperativ stark an.

Besonders hohe Verluste sind bei bestehenden Darmfisteln und beim Morbus Crohn zu verzeichnen. *Zinkmangel* wird beim nephrotischen Syndrom und bei hämatologischen Erkrankungen beobachtet.

Dabei treten Störungen im Protein-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel auf. Verminderte Glucosetoleranz, Erhöhung freier Fettsäuren und verminderter Aminosäureneinbau in die Muskulatur sind die Folge.

Es resultieren Wundheilungsstörungen, Anorexie, Alopezie, Dermatitis und Diarrhoen.

Empfohlen wird eine Zufuhr von täglich 5 mg. Je nach Ursache des Zinkmangels oder bei einem Serumzinkgehalt unter 6 µmol/l ist die Dosis zu erhöhen. Die normale Serumzinkkonzentration beträgt 11–20 µmol/l.

10.3. Künstliche Ernährung

10.3.1 Parenterale Ernährung

Die Infusionstherapie hat in den letzten Jahren einen festen therapeutischen Platz in der Intensivmedizin eingenommen, wobei auch Randgebiete von den erzielten Fortschritten profitieren. Im folgenden soll auf Indikationen, Techniken und Gefahren hingewiesen werden.

Voraussetzungen für die Anwendung von Infusionen sind:

- die Wahl des geeigneten Zugangs (peripher oder zentralvenös)
- die Einhaltung der erforderlichen hygienischen Maßnahmen bei parenteraler Applikationsweise
- Kenntnisse über Art, erforderliche Menge und Zusammensetzung der zu verabfolgenden Lösungen
- Vermeidung von Komplikationen (z. B. Stoffwechselentgleisungen) durch nicht sachgerechten Einsatz.

Die Wahl der Zugangsform (peripher venöse oder zentralvenöse Infusionsbehandlung) ist abhängig vom Krankheitsbild, von den Nebenerkrankungen und von der voraussichtlichen Dauer der Verabfolgung. In jedem Falle sollte sie dem jeweiligen Patienten und seinem Krankheitsbild angepaßt sein.

Bei der *Auswahl der Infusionslösungen* können das Bausteinprinzip angewandt oder *Komplettlösungen* gewählt werden.

In größeren Krankenhäusern stellen die Krankenhausapotheken nach ärztlicher Verordnung patienten- und krankheitsbezogene Mischinfusionen zur Verfügung („all in one“ Lösungen).

Bei folgenden Zuständen oder Erkrankungen ist die parenterale Ernährung indiziert (nach J. M. Hackl):

Patient kann nicht essen
- Bewußtlosigkeit (Koma, Stoffwechselstörungen)
- Erkrankungen im Bereich des Ösophagus
- Obstruktionen im Gastrointestinaltrakt
- Erbrechen

Patient darf nicht essen
- Hungern (postoperativ, Diagnostik)
- Operationen im Bereich des Mundes, des Pharynx, Schädelhirntrauma
- Operationen im Gastrointestinaltrakt
- hochgradiger Verlust durch Dünndarm-, Galle- und Pankreasfisteln, Kurzdarmsyndrom, Morbus Crohn, Kolitis, Eiweißverlustsyndrom
- Erbrechen, Diarrhoe

Patient will nicht essen
- Psychosen, Anorexia, Appetitlosigkeit u. a. bei Strahlentherapie, Schmerzzuständen
- Fehlernährung (unzureichende Nahrungszufuhr in der Onkologie)

Die *Indikation zu einer parenteralen Ernährung* ist gegeben, wenn die voraussichtliche Nahrungskarenz länger als 3 Tage dauert und der Ernährungszustand stark katabol ist.

Es sollte zunächst mit der Zufuhr von Flüssigkeit in Form von isotonen Salzlösungen unter Zusatz von 25 bis 50 g Kohlenhydraten und Elektrolyten begonnen werden.

Der Basisflüssigkeitsbedarf beträgt 30–40 ml pro kg Körpergewicht. Zu beachten ist, daß starke Verluste über Magensonden und Drainagen zusätzlich zu bilanzieren sind.

Nach dem Ausgleich der Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basenhaushaltsveränderungen kann mit einem schrittweisen Aufbau der parenteralen Ernährung begonnen werden, wozu Kohlen-

hydrate, Aminosäuren und Fette als Bausteine gehören.

Der erste Baustein sind die *Kohlenhydrate* in Form von Glucose und Xylit in einer täglichen Zufuhr von 1,0 bis 5,0 g/kg Körpergewicht. Den zweiten wichtigen Baustein stellen die *Aminosäuren* dar; 0,5 bis maximal 2,0 g/kg Körpergewicht pro Tag müssen zugeführt werden. Zu beachten sind die Osmolalitäten der Kohlenhydrate und Aminosäuren: Lösungen mit einer Osmolalität über 800 Osmol/l sollten nur über einen zentralvenösen Katheter appliziert werden. Als dritter Baustein sind die *Fette* zu nennen. Sie sind osmotisch unwirksam, können deshalb peripher venös infundiert werden und sind gute Kalorienspender. Die tägliche Verabfolgung sollte von 0,5 g/kg Körpergewicht auf maximal 1,5 g/kg Körpergewicht gesteigert werden. Blutzuckeranstiege und erhöhte Triglyceridspiegel (über 3 mmol/l) weisen auf ungenügende Verstoffwechslung der Fette hin. Die Infusion mit Fettemulsionen aus langkettigen Triglyceriden ist obligat (essentielle Fettsäuren!), das Gemisch aus mittelkettigen und langkettigen Triglyceriden (z. B. Lipofundin MCT) soll wegen seines proteinsparenden Effektes und der höheren Oxydationsrate im Postaggressionsstoffwechsel bevorzugt als Energieträger verabfolgt werden.

10.3.2 Empfehlungen zur Infusionstherapie

Flüssigkeitszufuhr	(20) 30–40 ml/kg Körpergewicht
Elektrolytzusätze	Na: 1,0–2,5 mmol/kg Körpergewicht K: 1,0–2,0 mmol/kg Körpergewicht Herz- und Niereninsuffizienz sind zu beachten!
Energiezufuhr	100–170 kJ/kg Körpergewicht
Kohlehydrate	Glucose, Xylit, Glucose-Xylit-Gemische (GX) Beginn mit 50 g Glucose, steigernd bis max. 5 g/kg Körpergewicht. Bei Lactat > 7 mmol/l ist eine Reduktion erforderlich. Xylit max. 0,125 g/kg/Std. Andere Glucoseaustauschstoffe (außer Xylit) sind wegen der Fructoseintoleranz kontraindiziert.
Eiweiß	0,5–1,5 g (max. 2,0)/kg Körpergewicht steigernd. Bei Hyperammonämie ist eine Reduktion erforderlich.
Fette	0,5 bis max. 1,5 g/kg Körpergewicht. Bei Hypertriglycerinämien (> 3,0 mmol/l) muß die Fettzufuhr reduziert werden.

Für Patienten mit einem ausgewogenen Stoffwechsel bieten sich sogenannte *Komplettlösungen* (peripher- und zentralvenös) an. Ihr größter Vorteil besteht in der Verabfolgung eines optimalen Gemisches von Kohlenhydraten und Aminosäuren mit einem Normalbedarf an Elektrolyten und Spurenelementen.

Gleichmäßige Substratverwertung, Zeitersparnis bei kontinuierlicher Infusion und Senkung des Kontaminationsrisikos und der Materialkosten beim Zuspritzen der Zusätze sind weitere Vorteile. Fette können bedarfsweise zugemischt werden.

10.3.3 Besonderheiten der parenteralen Ernährung niereninsuffizienter Patienten

Das Nierenversagen kann primär als Organversagen oder sekundär als Folge anderer Erkrankungen auftreten (postoperativ, posttraumatisch). Die Ursachen für die fehlende Ausscheidungsfunktion sind nephrotoxisch (Toxine, Medikamente) oder zirkulatorisch-hypoxisch (Schock, Hypovolämie, Hämolyse usw.).

Der Stoffwechsel niereninsuffizienter Patienten weist einige Besonderheiten auf. So besteht die Gefahr der Überwässerung, eine Neigung zur Hyperkaliämie und zu metabolischer Azidose.

Kohlenhydrat- und Aminosäurentoleranz sind dabei vermindert, Fette werden vermindert eliminiert. Je nach Stadium des Nierenversagens ist eine Nierenersatztherapie wie Hämofiltration, Hämodialyse oder Peritonealdialyse angezeigt.

Die *Energiezufuhr* sollte 150 bis 200 kJ/kg Körpergewicht betragen. Diese Energiezufuhr erfolgt durch:

- *Kohlenhydrate:* 4–6 g/kg Körpergewicht
- *Eiweiße* sind zu reduzieren;
  bei kontinuierlicher Hämofiltration bis zu 1,2 g/kg Körpergewicht, sonst 0,6–0,8 g/kg Körpergewicht.
  Spezielle Aminosäurengemische (essentielle Aminosäuren mit Histidin- und Argininzusatz) berücksichtigen den veränderten Aminosäurenstoffwechsel niereninsuffizienter Patienten.
- *Fettanteil:* 1 g/kg Körpergewicht.

10.3.4 Besonderheiten der parenteralen Ernährung bei leberinsuffizienten Patienten

Ein Leberversagen kann primär durch Organversagen (u.a. Leberzirrhose, Hepatitis) und sekundär im Verlauf anderer Erkrankungen (Intoxikation, postoperativ, nach schweren Traumen, Sepsis) auftreten. Durch die zentrale Rolle der Leber im Stoffwechsel ist der leberinsuffiziente Patient in fast allen Organfunktionen gestört. So besteht die Gefahr der Wasser- und Natriumretention. Es kann zu Blutungen und zum gefürchteten Coma hepaticum kommen.

Bei der Infusionstherapie ist eine exakte Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung einzuhalten. Es besteht Kalium-, Natrium- und Phosphatmangel.

Die Energiezufuhr sollte 125–170 kJ/kg Körpergewicht betragen.

Kohlenhydrate sollten nur in Form von Glucose verwendet werden, da nur in einer gesunden Leber die Verstoffwechslung der Nichtglucosekohlenhydrate stattfinden kann. Die tägliche Zufuhr sollte bis zu 6 g/kg Körpergewicht betragen.

Die tägliche *Eiweißzufuhr* in Form leberadaptierter Aminosäuren ist auf 0,6 bis maximal 1,0 g/kg Körpergewicht limitiert.

Leberadaptierte Aminosäuren haben einen hohen Anteil verzweigtkettiger Aminosäuren (Valin, Leucin und Isoleucin), sogenannte Komalösungen enthalten diese ausschließlich. Die verzweigtkettigen Aminosäuren konkurrieren mit den zyklischen Aminosäuren wie Phenylalanin, Tyrosin, Methionin und Arginin um die aktive Aufnahme über die Bluthirnschranke. Die zyklischen Aminosäuren führen zur Anhäufung von falschen Neurotransmittern und damit zum Koma. Sie sollten bei leberinsuffizienten Patienten nicht verwendet werden. *Fettemulsionen* können bis zu 1 g/kg Körpergewicht infundiert werden.

Unter der Infusionstherapie ist mit folgenden Komplikationen zu rechnen:

- Flüssigkeitsbelastung, Lungenödem
- Elektrolytentgleisungen
- Hyperosmolarität
- Harnstoffbelastung
- Hypertriglycerinämie
- Mangelsymptomatik (Aminosäuren, Fettsäuren, Vitamine, Spurenelemente)
- Störungen der Atemfunktion (CO_2-Anstieg)
- Cholestase, Fettleber.

10.3.5 Überwachung

Zur Überwachung der künstlichen Ernährung sind neben klinischen Parametern auch bestimmte Laborbefunde notwendig, um Komplikationen unter der Infusionstherapie zu vermeiden.

Täglich sind erforderlich:
kleines Blutbild, Elektrolyte
Osmolarität, Harnstoff
Säurebasenhaushalt, Blutzucker
Harnzucker, Flüssigkeitsbilanz

Zwei- bis dreimal pro Woche:
Triglyceride, Gesamteiweiß
Ammoniak, Lactat.

10.3.6 Künstliche enterale Ernährung

Unter künstlicher enteraler Ernährung versteht man die Zufuhr von nährstoffdefinierten Nahrungen über nasogastrale, -duodenale oder -jejunale Sonden. *Voraussetzung für eine enterale Kostzuführung per Sonde* ist, daß

- keine Resorptionsstörungen des Darmes vorliegen,
- keine Blutungen und
- keine Obstruktionen bzw. postoperative Atonien

bestehen.

Als *Vorteile* gegenüber der parenteralen Ernährung sind die Komplikationsarmut, der Preis und die Vermeidung der Dünndarmzottenatrophie zu erwähnen.

Gegenüber der in einer Diätküche hergestellten Sondennahrung ist die *industriell gefertigte Sondenkost* nährstoffdefiniert und absolut keimfrei (bei normaler Handhabung). Sie deckt den Energiebedarf; Elektrolyte, essentielle Fettsäuren, Vitamine und Spurenelemente werden ihr erst zugefügt.

Es werden *drei Arten der Sondenkost* hergestellt:

1. Die *Standard-Diät* ist geeignet für Patienten mit normaler Verdauungs- und Resorptionsfunktion des Darmes, (z. B. bei Patienten mit Schädelhirntrauma, mit Schluckstörungen und bei Erkrankungen im oberen Ösophagus).
2. Bei der *modifizierten Formula-Diät* ist die Hälfte der Fette durch mittelkettige Triglyceride ersetzt. Sie ist lactulosefrei, wird mit oder ohne Ballaststoffe angeboten und eignet sich für Patienten mit partiell gestörter Resorptionsfunktion (z. B. bei exokriner Pankreasinsuffizienz, nach Darmresektionen und bei Gallenwegsobstruktionen).
3. Die *chemisch definierte Oligopeptid-Diät* besteht aus Oligopeptiden, Oligosacchariden und einem geringen Anteil an mittelkettigen Triglyceriden. Sie enthält keine Ballaststoffe und keine Lactulose. Die Oligopeptid-Diät eignet sich zur enteralen Ernährung bei postoperativen Zuständen mit gestörter Resorptionsleistung des Darmes, beim Kurzdarmsyndrom, bei entzündlichen Darmerkrankungen und nach längerer parenteraler Ernährung. Die Oligopeptid-Diät kann auch über Jejunalsonden appliziert werden.

Alle Sondenkostformen sind sowohl als Bolus als auch kontinuierlich mit Ernährungspumpen zu verabreichen.

Für die zugeführte Menge ist die Lage der Sonde entscheidend: Liegt sie im Magen, so werden bei kontinuierlicher Gabe 150 ml pro Stunde oder im Bolus 200 ml verabfolgt. Bei jejunaler Lage wird eine kontinuierliche Zufuhr von 80 bis 100 ml pro Sonde bevorzugt. Bei der enteralen Ernährung sollte eine Pause von täglich mindestens 6 Stunden eingelegt werden, damit sich die physiologische Darmflora erholen kann. Nach jeder Sondenbenutzung ist die Sonde mit Tee (kein Fruchttee, da Gerinnung!) oder abgekochtem Wasser durchzuspülen.

Ist eine enterale Ernährung über längere Zeit erforderlich, so empfiehlt sich die nasogastral gelegene Sonde durch eine Sonde zu ersetzen, die mit Hilfe der Gastroskopie perkutan in den Magen und weiter ins Duodenum gelegt wird (PEG). Diese Methode hat sich bei vielen Patienten, insbesondere bei onkologischen und chronisch Kranken als außerordentlich vorteilhaft erwiesen. Nach Anleitung der Patienten von einer Diätschwester ist dadurch eine weitere häusliche Betreuung möglich.

Ernährungstherapeutische Gesichtspunkte werden allgemein zu selten oder oft auch nur unzureichend in das Gesamtherapiekonzept einbezogen. Das gilt insbesondere für Tumorpatienten, bei denen die Ernährungstherapie neben einer entscheidenden Verbesserung der Lebensqualität auch eine Erweiterung therapeutischer Maßnahmen ermöglicht. Über die Notwendigkeit einer sinnvollen und krankheitsadaptierten Ernährung bei diesen Patienten hinaus, hat die interdisziplinäre Ernährungsmedizin zukünftig eine größere Verantwortung für die Prophylaxe und Therapie der medizinischen Versorgung der Bevölkerung zu übernehmen.

Weiterführende Literatur

Bäßler, K. H.: Die Bedeutung der Vitamine in der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie 17 (1990) 19

Druml, W., Kleinberger, G.: Elimination of amino-acids in chronic renal failure. Infusionstherapie 13 (1986) 267

Griffiths, K., Adlercreutz, H., Boyle, P., Dennis, L. J., Nicholson, R. J., Morton, M. S.: Nutrition and Cancer. Mosby, St. Louis 1995

Gärtner, U., Seitz, H. K.: Krebsentstehung – ernährungsbedingt? Klinikarzt 22 (1993) 16

Grünert, A. (Hrsg): Aktuelle Probleme der klinischen Ernährung. 5. Aufl., Zuckschwerdt, München – Bern – Wien 1981

Hackl, M.: Leitfaden der parenteralen Ernährung. Zuckschwerdt, München – Bern – Wien – New York 1992

Hansen, W. E.: Ballaststoffe in der Ätiologie und Therapie gastrointestinaler Erkrankungen. Münch. med. Wschr. 125 (1983) 395

Hickey, M. S.: Handbock of Enteral, Parenteral and ARC/AIDS Nutritional Therapy. Mosby, St. Louis 1992

Holm, E., Kleinberger, G. (Hrsg.): Konzepte für Aminosäuren-Lösungen. Klinische Ernährung; 18, Zuckschwerdt, München – Bern – Wien 1985

Interdisziplinäres Forum der BÄK, Köln 1993: Praktische Ernährungsmedizin als interdisziplinäre Aufgabe in Prävention und Therapie. Deutsches Ärzteblatt 90 (1993) 55

Ketz, H. A.: Grundriß der Ernährungslehre. 3. Aufl., Fischer, Jena 1990

Schauder, P.: Ernährung und Tumorerkrankung. Karger, München 1991

Striebel, J. P., Holm, E.: Parenteral nutrition and coma therapy with amino-acids in hepatic failure. J. PEN. 3 (1979) 240

Tempel, G., Eckart, J. (Hrsg.): Erfahrungen mit Fettemulsionen. Klinische Ernährung, 21, Zuckschwerdt, München – Bern – Wien 1986

Vetter, K.: Zur Rationalisierung der Diätetik. Dt. Ges. Wes. 28 (1973) 1109

Volkert, D., Schlierf, G.: Ernährungsprobleme im Alter. Klinikarzt 22 (1993) 127

Weinsier, R. L., Morgan, S. L.: Fundamentals of Clinical Nutrition. Mosby, St. Louis 1993

Wilson, D. J.: Vitaminmangel und -überschuß. In: Harrison. Prinzipien der inneren Medizin. Deutsche Ausgabe der 11. Aufl. (Hrsg.: P. W. Straub) von „Harrison's Principles of Internal Medicine". Schwabe, Basel 1989

Zaloga, G. P.: Nutrition in Critical Care. Mosby, St. Louis 1994

Zumkley, H., Bertram, H. P., Spieker, C., Puchstein, Chr.: Spurenelemente und Vitamine in der Langzeitbehandlung. Intensivmed. 23 (1986) 218

11 Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe

H. STOBBE

11.1	Erkrankungen der Erythrozytopoese	570
11.1.1	Einführung	570
11.1.1.1	Bildung und Funktion der Erythrozyten	570
11.1.1.2	Bildung und Funktion des Hämoglobins	575
11.1.2	Erkrankungen durch pathologische Hämoglobinverbindungen	578
11.1.2.1	Intoxikation durch Kohlenmonoxid (Bildung von COHb)	578
11.1.2.2	Methämoglobinämien	578
11.1.2.3	Sulfhämoglobinämien	580
11.1.3	Anämien (Verminderung von Erythrozyten und/oder Hämoglobin)	580
11.1.3.1	Einteilung der Anämien	580
11.1.3.2	Anämie nach akuter massiver Blutung	582
11.1.3.3	Anämien durch Störungen der Blutbildung	584
11.1.3.4	Hämolytische Anämien	606
11.1.4	Polyglobulien und Polyzythämie (Krankheiten mit Vermehrung der Erythrozyten im Blut)	624
11.1.4.1	Pseudopolyglobulie (Hämokonzentration)	624
11.1.4.2	Symptomatische Polyglobulien	625
11.1.4.3	Polycythaemia vera	625
11.1.5	Erythroleukämie, Erythrämie	629
11.1.6	Porphyrien	629
11.1.6.1	Vorbemerkungen	629
11.1.6.2	Kongenitale erythropoetische Porphyrie (Morbus Günther)	630
11.1.6.3	Erythropoetische Protoporphyrie	630
11.2	Erkrankungen der Granulozytopoese	631
11.2.1	Einführung	631
11.2.1.1	Zytomorphologie und Funktion der Granulozyten	631
11.2.1.2	Regulationsmechanismus der Granulozytopoese	635
11.2.2	Konstitutionelle und erworbene Veränderungen an Kern und Zytoplasma der Granulozyten	637
11.2.3	Granulozytopenie und Agranulozytose	638
11.2.4	Myeloproliferative Erkrankungen	640
11.2.4.1	Vorbemerkungen	640
11.2.4.2	Chronische myeloische Leukämie	642
11.2.4.3	Varianten der chronischen myeloischen Leukämie	646
11.2.4.4	Essentielle Thrombozythämie	647
11.2.4.5	Osteomyelofibrose, -sklerose	648
11.2.5	Myelodysplastische Syndrome	649
11.2.6	Akute myeloische Leukämie	651
11.3	Erkrankungen der Monozytopoese	660
11.3.1	Einführung	660
11.3.1.1	Zytomorphologie und Funktion der Monozyten	660
11.3.1.2	Monozyten-Makrophagen-System	662
11.3.2	Monozytopenie und Monozytose	664
11.3.3	Entzündungsreaktionen des Monozyten-Makrophagen-Systems	664
11.3.4	Speicherkrankheiten	665
11.3.4.1	Vorbemerkungen	665
11.3.4.2	Gaucher-Krankheit, Glucosylceramidlipidose	665
11.3.4.3	Niemann-Pick-Krankheit, Sphingomyelinlipidose	666
11.3.5	Neoplastische Prozesse	666
11.3.5.1	Vorbemerkungen	666
11.3.5.2	Histiozytose X, Langerhans-Zell-Granulomatose	666
11.4	Erkrankungen der Lymphozytopoese	667
11.4.1	Einführung	667
11.4.2	Lymphozytopenie und Lymphozytose	673
11.4.3	Hodgkin-Lymphome	674
11.4.4	Non-Hodgkin-Lymphome	681

11.4.4.1 Vorbemerkungen . . . 681
11.4.4.2 Non-Hodgkin-Lymphome niedriger Malignität . . . 685
11.4.4.3 Non-Hodgkin-Lymphome hoher Malignität . . . 691
11.4.4.4 T-Zell-Lymphome . . . 694
11.4.4.5 Extranodale Non-Hodgkin-Lymphome . . . 695
11.4.5 Akute lymphatische Leukämie . . . 696

11.5 Pathoproteinämien . . . 699
11.5.1 Einführung . . . 699
11.5.2 Gesamteiweißveränderungen im Serum . . . 703
11.5.2.1 Hypoproteinämie . . . 703
11.5.2.2 Hyperproteinämie . . . 703
11.5.3 Dysproteinämien . . . 703
11.5.4 Defektpathoproteinämien . . . 704
11.5.4.1 Vorbemerkungen . . . 704
11.5.4.2 x-chromosomal vererbte (Hypo- bzw.) Agammaglobulinämie . . . 704
11.5.4.3 Coeruloplasmindefekt (hepatolentikuläre Degeneration, Morbus Wilson) . . . 706
11.5.4.4 Weitere Defektpathoproteinämien . . . 707
11.5.5 Monoklonale Gammopathien . . . 707
11.5.5.1 Vorbemerkungen . . . 707
11.5.5.2 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz . . . 707
11.5.5.3 Plasmozytom (Multiples Myelom, Morbus Kahler) . . . 708
11.5.5.4 Makroglobulinämie Waldenström . . . 714
11.5.5.5 Schwerkettenerkrankungen . . . 714
11.5.6 Primäre Amyloidose . . . 715

Weiterführende Literatur . . . 716

11.1. Erkrankungen der Erythrozytopoese

11.1.1 Einführung

11.1.1.1 Bildung und Funktion der Erythrozyten

Die Blutbildung erfolgt im Knochenmark der platten und der Röhrenknochen. Während beim Neugeborenen und beim Kleinkind noch das gesamte Knochenmark blutbildend ist, erfolgt mit zunehmendem Alter ein in zentripetaler Richtung fortschreitender Ersatz durch gelbes Fettmark.

Beim Erwachsenen ist die Blutbildung weitgehend auf die proximalen Abschnitte der Röhrenknochen sowie auf die Knochen des Schädels und des Rumpfes beschränkt.

Die Gesamtmasse des Knochenmarkorgans einschließlich Fettmark beträgt etwa 2,5 bis 3 kg.

Im blutbildenden Mark gehört ein Drittel der kernhaltigen Zellen zur Erythrozytopoese, der größere Anteil ist der Granulozytopoese und den anderen Markzellen zuzuordnen.

Mittels der In-vitro-Kultivierung von Knochenmarkzellen in einem halbfesten Medium („Klonale Kulturtechnik“) ist es heute möglich, die Regulation der normalen und gestörten Hämopoese zu untersuchen. Außer zahlreichen neuen Erkenntnissen zur Blutbildung zeigte sich, daß Proliferation, Differenzierung und Überleben von kultivierten Blut- und Knochenmarkzellen essentiell von humoralen Wachstumsfaktoren, den „colony stimulating factors“ (CSF) abhängig sind. Die Weiterentwicklung der klonalen Knochenmark-Kulturtechniken führte zu einem guten Überblick über die Proliferationsfähigkeit und die Differenzierungsrichtung von Knochenmarkstammzellen (Abb. 11.1).

Eine pluripotente hämopoetische Stammzelle (PSZ) besitzt die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und zur Differenzierung. Sie liefert den Nachschub für die verschiedenen hämopoetischen Zellsysteme, d. h. für Erythro-, Granulo-, Mono- und Thrombozytopoese. Aus ihr gehen auch Osteoklasten, wahrscheinlich ein Teil der endothelialen Zellen und Zellen des Knochenmarkstromas hervor.

Durch Untersuchungen beim Tier ist bekannt, daß die proliferative Aktivität der PSZ relativ

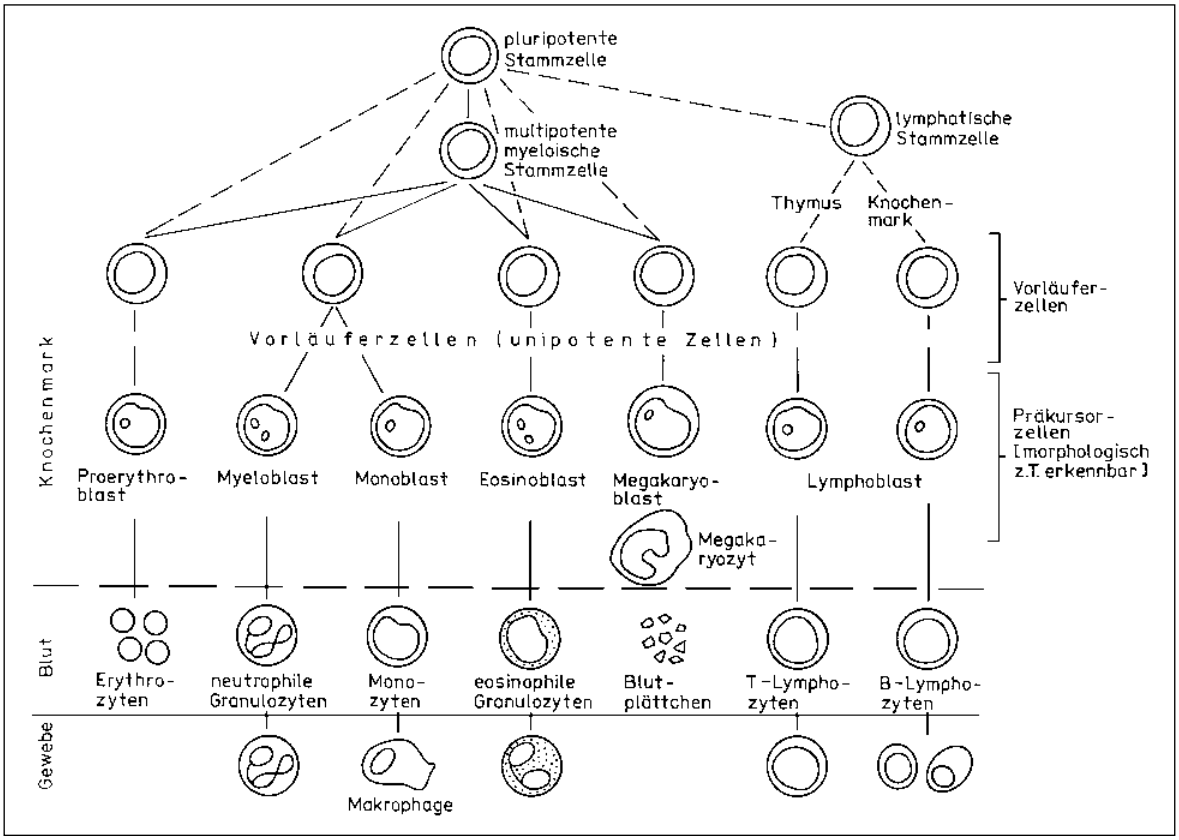


Abb. 11.1 Schematische Gliederung des hämatopoetischen Systems. Die durchgezogenen Linien weisen auf Zellpopulationen, deren Proliferation und Differenzierung beim Menschen nachweisbar sind. Die basophilen Granulozyten sind nicht berücksichtigt.

gering ist, d. h. ein beträchtlicher Anteil der PSZ befindet sich in der Ruhephase (G_0).

Die aus der PSZ hervorgehenden unreifen Vorstufen, die *unipotenten hämopoetischen Stammzellen*, sind bereits auf eines der hämopoetischen Zellsysteme festgelegt, d. h. in ihrer Differenzierungsmöglichkeit auf Erythro-, Granulo-, Mono- und Thrombozytopoese begrenzt, so daß von ihnen jeweils nur eine Entwicklung in einem dieser Zellsysteme erfolgen kann. Hämopoetische Stammzellen lassen sich mittels bestimmter Kultivierungstechniken aus dem Knochenmark und dem peripheren Blut in Form von Kolonien und Clustern züchten. Zytomorphologisch sind sie einem der Zellsysteme nicht mit Sicherheit zuzuordnen.

Ein weiteres Zellkompartiment umfaßt diejenigen Zellen, die sich auf Grund ihrer zytomorphologischen Kriterien gut den verschiedenen Zellsystemen zuordnen lassen. Vitalität, Proliferation und Reifung der Zellen auch dieses Kompartiments sind von der ständigen Anwesenheit von Wachstumsfaktoren abhängig. Den Zellen des Knochenmarkstromas konnten wichtige Funktionen bei der Regulierung des Stammzellkompartiments nachgewiesen werden.

Schließlich ist das Zellkompartiment zu nennen, das die in das periphere Blut übertretenden *reifen funktionstüchtigen Zellen* umfaßt.

Die Vorläuferzellsysteme besitzen eine erhebliche proliferative Kapazität und werden den entsprechenden Anforderungen des Organismus bis zu einem bestimmten Grade gerecht. Auch die Erythrozytopoese bezieht ihren Nachschub aus einem Kompartiment von Vorläuferzellen.

Die früheste Kultivierungsstufe der Erythrozytopoese ist die „burst forming unit-erythroid“ (BFU-E). Der BFU-E folgt, als differenziertere erythroide Vorläuferzelle, die „colony forming unit-erythroid“ (CFU-E). BFU-E und CFU-E bilden die zytomorphologisch noch nicht charakterisierbaren erythrozytopoetischen Zellen. Sie sind auf Grund ihres Proliferationsvermögens in vitro in Zellkulturen zur Koloniebildung befähigt und lassen sich dadurch funktionell erfassen und quantitativ bestimmen (Abb. 11.2).

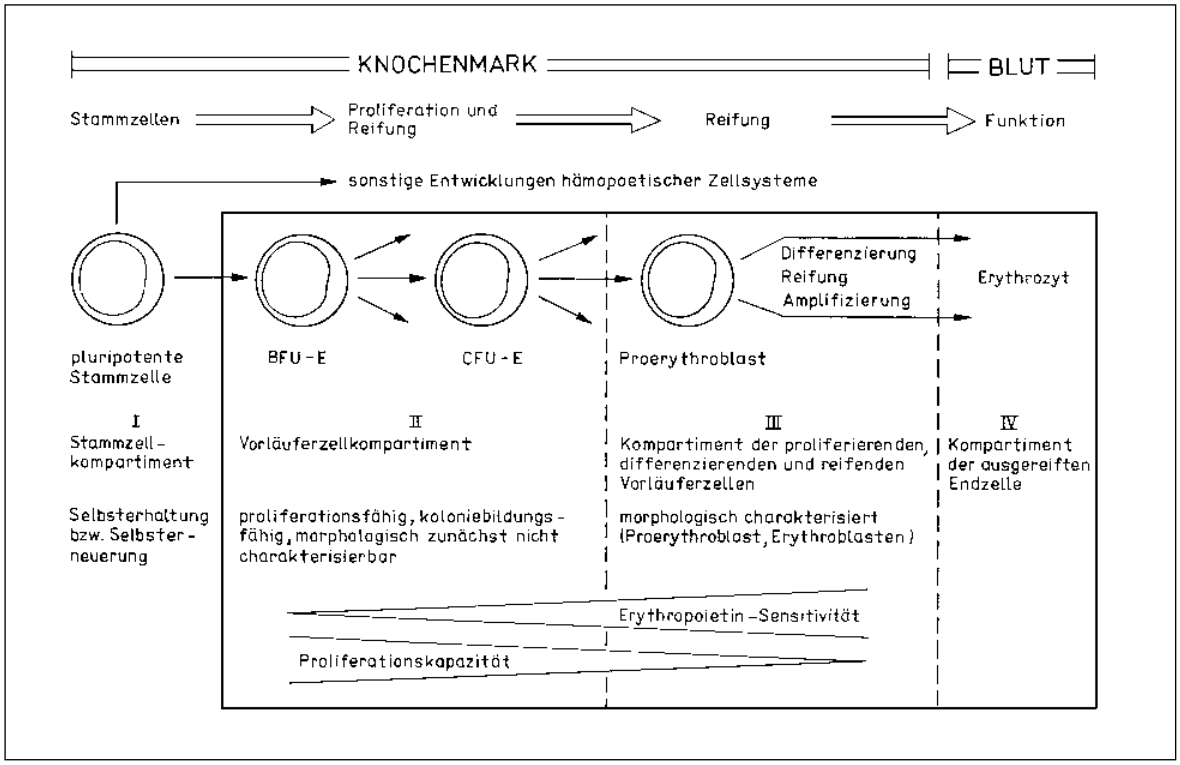


Abb. 11.2 Schematische Gliederung der Erythrozytopoese in vier Kompartimente

Dem Kompartiment der proliferierenden, differenzierenden und reifenden erythroiden Präkursorzellen sind die zytomorphologisch erkennbaren *Proerythroblasten* (auch Pronormoblasten genannt) und *Erythroblasten* zuzuordnen.

Für Proliferation und Differenzierung der Zellen der Erythrozytopoese ist im Verein mit weiteren Wachstums- und Regelfaktoren das Glycoprotein *Erythropoetin* notwendig. Es wird vorwiegend in den Nieren auf hypoxischen Anreiz hin produziert.

Ihr wesentliches Merkmal ist ihr hoher Anteil an Ribonukleinsäure im Zytoplasma (starke Blaufärbung bei Pappenheim-Färbung). Die Größe der Erythroblasten, ihre Zytoplasmafärbung und die Kernstruktur dienen als Kriterien ihrer Einteilung (s. Abb. 11.3 und 11.4). So werden außer dem Pronormoblasten drei weitere Reifungsstufen unterschieden. Kennzeichnend ist dabei die Reduzierung der Ribonukleinsäure und die Zunahme der Hämoglobinkonzentration, so daß folgende Reihenfolge gefunden wird:

- basophiler Erythroblast (auch Makroblast genannt),
- polychromatischer Erythroblast und orthochromatischer (oder oxyphiler) Erythroblast (auch Normoblast genannt).

Seine Synthese ist nach Klonierung des Erythropoetin-Gens möglich geworden, so daß ein bei einem Kranken auftretendes Defizit substituiert werden kann.

Durch Ausstoßen des Zellkerns aus den Normoblasten kommt es zur Entstehung kernloser Erythrozyten (Abb. 11.5 a), die zunächst noch wegen eines nur mit Vitalfarbstoffen als Substantia granulo-filamentosa nachweisbaren Netzes von aggregierten Ribosomen, Mitochondrien und anderen Zellorganellen *Retikulozyten* genannt werden. Die Zeitspanne vom Proerythroblasten bis zur Abgabe der Retikulozyten ins Blut beträgt 5–7 Tage. Die Ausreifung der Retikulozyten beansprucht etwa 2,5–3 Tage. Der tägliche Nachschub an roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark in das periphere Blut beträgt bei einer Lebensdauer der Erythro-

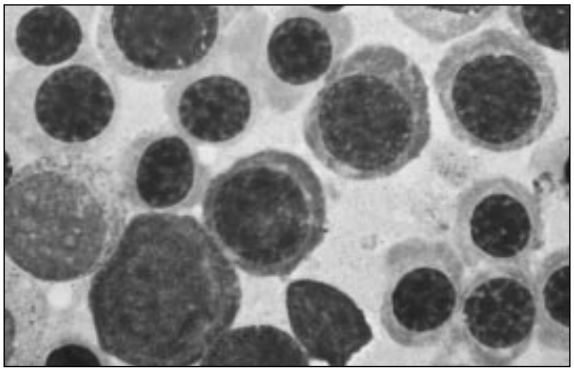


Abb. 11.3 Knochenmark. Erythroblasten verschiedener Reifestufe. Die größte Zelle ist ein Proerythroblast

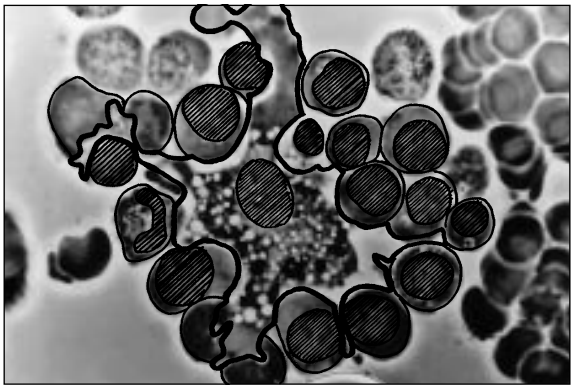


Abb. 11.4 Erythroblasten, gruppiert um einen Makrophagen (Phasenkontrastoptik) halbschematisch

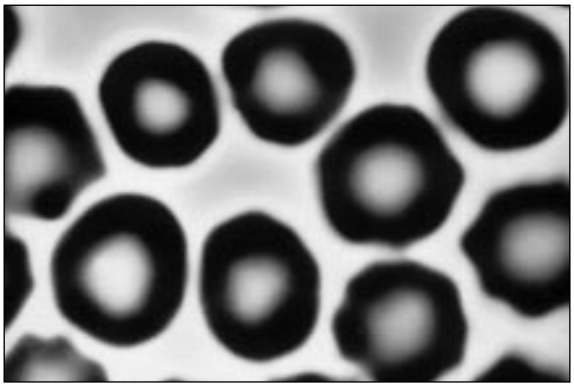


Abb. 11.5 a) Normale Erythrozyten (Phasenkontrastoptik)

zyten von 120 Tagen ein Hunderzwanzigstel der Gesamterythrozytenzahl.

Die *Bestimmung der scheinbaren Erythrozytenlebenszeit* erfolgt heute zweckmäßig mittels ^{51}Cr-markierter, autologer Erythrozyten.

Vom Patienten werden 20 min post inj. der markierten Erythrozyten (t_o), nach 24 und 48 h, dann im Abstand von 3–4 Tage die spezifischen Aktivitäten pro ml geballter Erythrozyten bestimmt.
Bei der Markierung der Erythrozyten des peripheren Blutes mit Radiochrom ($Na_2{}^{51}CrO_4$) oder mit Radiophosphor (^{32}P-Diisopropylfluorophosphat = $DF^{32}P$) wird eine hinsichtlich des Alters gemischte Erythrozytenpopulation markiert.

Aus der Abnahme der spezifischen Aktivität kann auf Verminderung der markierten Zellen geschlossen werden.

Der Verlauf der ^{51}Cr-Abfallkurve spiegelt nicht direkt die Lebensdauer der Erythrozyten wider, sondern es wird nur ein relativer Bezugswert ermittelt („scheinbare Erythrozytenlebenszeit"), der jedoch Rückschlüsse auf die tatsächliche Überlebenszeit erlaubt (wenn die Zeit vor dem Erreichen des Extinktionspunktes der spezifischen Aktivität der Erythrozyten berücksichtigt wird). Im allgemeinen wird die Zeit ermittelt, in der die Ausgangsaktivität auf 50 % abgesunken ist.

Diese Zeit wird als *halbe, scheinbare Erythrozytenüberlebenszeit* bezeichnet (^{51}Cr-T/2) und beträgt im Mittel etwa 30 Tage. Wird der 50 %-Wert der Initialaktivität früher erreicht, so ist die Überlebenszeit der Erythrozyten verkürzt. Sowohl $Na_2{}^{51}CrO_4$ als auch $DF^{32}P$ werden nach Destruktion der Erythrozyten über die Nieren ausgeschieden. Eine Verlängerung der Erythrozytenüberlebenszeit ist beim Menschen nicht bekannt. Mit der Methode wird lediglich eine periphere Hämolyse erfaßt, während eine ineffektive Erythrozytopoese nur mittels ferrokinetischer Verfahren ermittelt werden kann.

Da nach Freisetzung aus den hämolysierten Erythrozyten das Radiochrom noch einige Tage an den Proteinen der Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems haftet, läßt sich dadurch der Ort einer gesteigerten Hämolyse erkennen. Die *Bestimmung des bevorzugten Erythrozytenabbauortes* erfolgt durch Messung der Oberflächenaktivitätswerte über den Organen Milz und Leber.

Der Normalwert der Retikulozyten im peripheren Blut liegt bei 65×10^9/l. Die Relativwerte betragen 0,5–1,5 %.

Eine Vermehrung bzw. Verminderung der Retikulozyten in der Volumeneinheit Blut gibt Auskunft über vermehrte oder verminderte Proliferationsintensität der Erythrozytopoese, d. h. über die Effektivität der Knochenmarkleistung.

Erst nach Verlust der Substantia granulo-filamentosa nimmt der *Erythrozyt* eine bikonkave Scheibenform an. Diese bikonkave Form der roten Blutkörperchen ist weitgehend abhängig von einem konstanten ATP-Gehalt der Zelle.

Die *Erythrozytenmenge* im Blut wird durch die Bilanz von Bildung und Untergang bestimmt, im einzelnen demnach

- von der Intensität der Proliferation der Erythrozytopoese, d. h. der effektiven Erythrozyteneinschwemmung ins Blut
- von der Hämolyserate, d. h. von der Erythrozytenlebensdauer und
- vom Blutvolumen.

Beim Gesunden hält sich die Erythrozytenkonzentration auf einem (Normal-)Niveau konstant. Dabei ist die Sauerstoffversorgung des Gewebes ausschlaggebend für die Regulierung. Symptomatische Polyglobulien haben in den meisten Fällen ihre Ursachen in einer Störung der inneren oder äußeren Atmung und entsprechen einem Kompensationseffekt.

Die *Zählung der Erythrozyten* wird in einer Zählkammer oder mittels elektronischer Teilchenzählgeräte vorgenommen. Die Fehlermöglichkeiten bei dieser Methode beginnen vielfach bereits bei der Blutabnahme. Der Durchmesser der Erythrozyten beträgt 7,2 bis 7,5 µm, die Dicke 2,1 µm.

Für eine *Verteilungskurve der Erythrozytendurchmesser* (nach Price-Jones) sind mindestens 200 Erythrozyten mit dem Okularmikrometer auszumessen und die Werte kurvenmäßig zu ordnen. Diese recht arbeitsaufwendige Kurvenbestimmung ist nur selten wirklich indiziert, kann dann aber wichtige diagnostische Informationen vermitteln. Ihr Gipfel entspricht den größten Durchmessern, während die Breite der Basis einen Anhaltspunkt für die Schwankungsbreite der Durchmesser liefert, d. h., der Stärke der Anisozytose entspricht. Eine Linksverschiebung des Maximums weist auf das Vorliegen einer Mikrozytose hin.

Mikrozyten sind Erythrozyten mit einem Durchmesser unter 6,5 µm. Ein verringerter Durchmesser liegt auch bei solchen Erythrozyten vor, die eine angedeutete Kugelform besitzen, deren Zellvolumen jedoch durchaus normalen Erythrozyten entspricht. Dies ist der Fall bei den Sphärozyten der konstitutionellen hämolytischen Anämie. Eine Rechtsverschiebung des Durchmessermaximums besteht bei einer Makrozytose. Mittels elektronischer Teilchenzähler lassen sich *Erythrozytenvolumenverteilungskurven* ermitteln. *Makrozyten* sind Erythrozyten mit einem Durchmesser von mehr als 8,5 µm. Sehr kleine Erythrozyten werden als Schizozyten oder Fragmentozyten, sehr große Makrozyten auch als Gigantozyten bezeichnet. Megalozyten sind ovale Makrozyten, die bei einer Megalozytose des Knochenmarks im peripheren Blut auftreten und ein Zellvolumen von mehr als 100 fl besitzen. *Formabweichungen* der Erythrozyten geben oftmals wichtige diagnostische Fingerzeige. Starke Unregelmäßigkeiten liegen bei einer Poikilozytose vor. Sog. Schießscheibenzellen (Kokardenzellen, target cells) besitzen inmitten der zentralen Eindellung noch eine Verdickung. Bei bestimmten Hämoglobinopathien sowie nach Milzexstirpation finden sie sich vermehrt. Bei Ovalozyten bzw. Elliptozyten ist die Ausprägung der Ellipsenform und ihre Häufigkeit von der homo- bzw. heterozygoten Ausprägung des Merkmals abhängig. Stomatozyten sind Erythrozyten mit ovaler (statt der üblichen runden) Eindellung. Sie können besonders bei Alkoholabhängigen gehäuft gefunden werden.

Fehlerhafte Erythrozytenformen haben gegenüber den normalen Erythrozyten stets eine verkürzte Lebensdauer (s. Abb. 11.5 b–f).

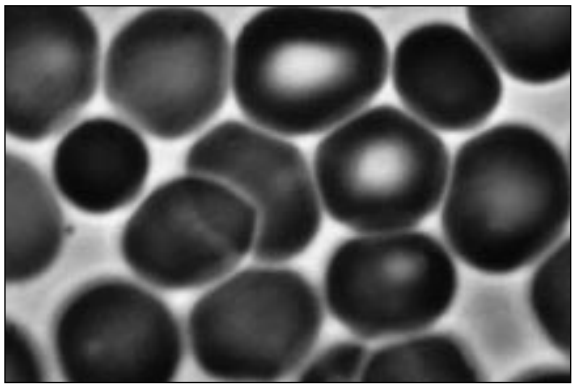


Abb. 11.5 b) mehrere Sphärozyten bei konstitutioneller Sphärozytose (Phasenkontrastoptik)

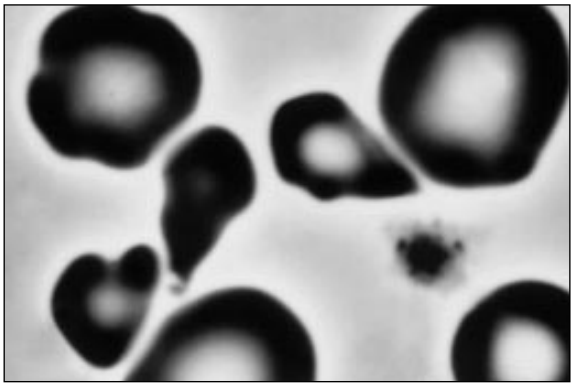


Abb. 11.5 c) Poikilozytose bei Osteomyelofibrose, „Tränentropfenzellen“ (Phasenkontrastoptik)

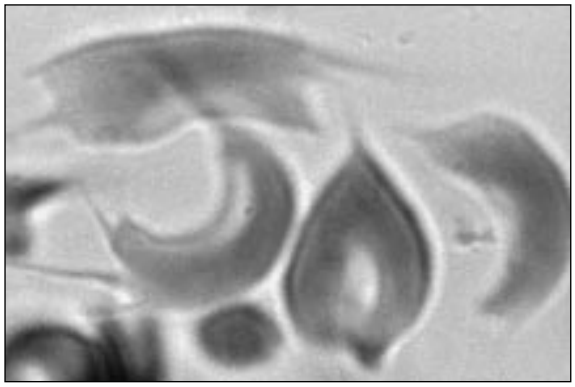


Abb. 11.5 f) Sichelzellbildung nach Reduktion mit Natriumdithionit (Phasenkontrastoptik)

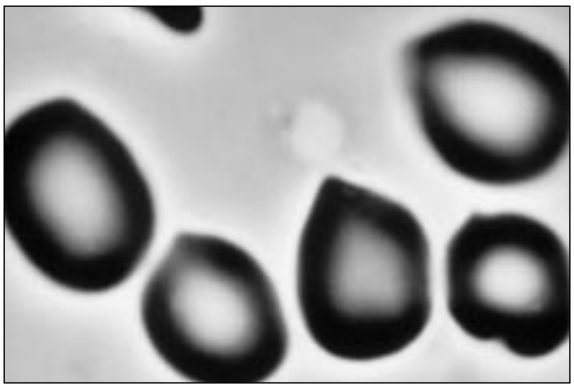


Abb. 11.5 d) Megalozyten bei Morbus Addison-Biermer (Phasenkontrastoptik)

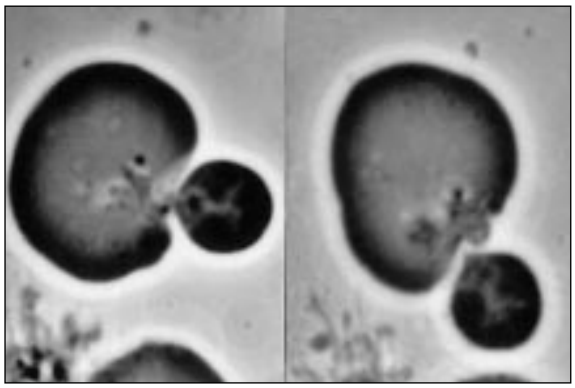


Abb. 11.5 g) Kernausstoßung bei Normoblast (Phasenkontrastoptik)

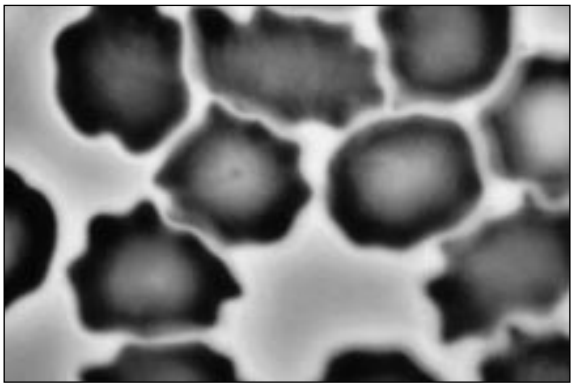


Abb. 11.5 e) Stechapfelformen der Erythrozyten (Phasenkontrastoptik)

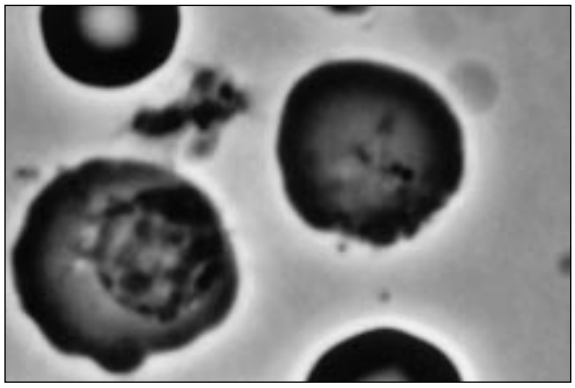


Abb. 11.5 h) Normoblast und Retikulozyt (mit Resten von Mitochondrien) (Phasenkontrastoptik)

11.1.1.2 Bildung und Funktion des Hämoglobins

Die Erythrozyten sind als ausgereifte Zellen durch Struktur, Verformbarkeit, Hämoglobin-, Elektrolyt- und Enzymgehalt ihren Aufgaben, insbesondere dem Gastransport, entsprechend angepaßt. Der Erythrozyt, der mit einer Membran umgeben und mit einem Stroma als Stützsubstanz versehen ist, enthält einen Hämoglobinanteil von 34 %.

Zur Synthese des Hämoglobins müssen Globin, Protoporphyrin und (zweiwertiges) Eisen in bestimmten Relationen bereitgestellt werden (s. Abb. 11.6).

Protoporphyrin und Eisen bilden das artunspezifische Häm, die prosthetische Gruppe, die 4 % des Hämoglobinmoleküls ausmacht.

Der Anteil des artspezifischen Globins beträgt 96 %. Sämtliche Schritte der Hämsynthese

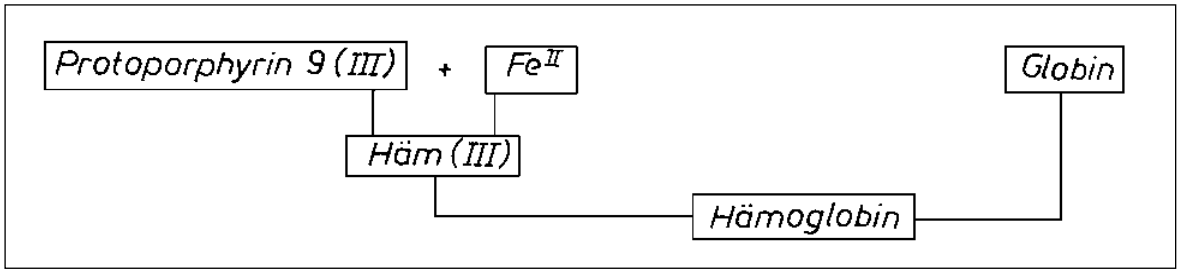


Abb. 11.6 Schema des Hämoglobinaufbaus (s. Text)

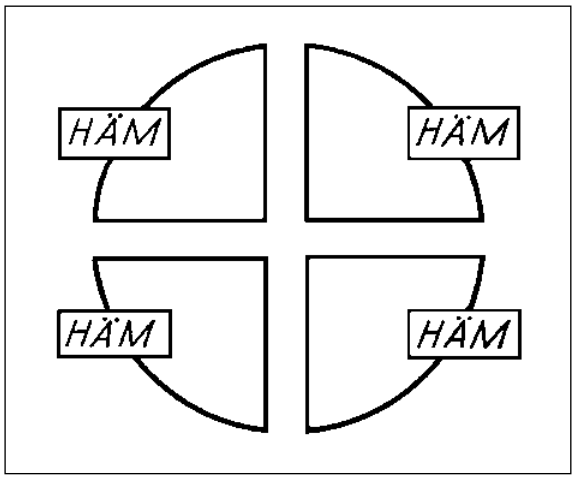


Abb. 11.7 Schema des Hämoglobinaufbaus

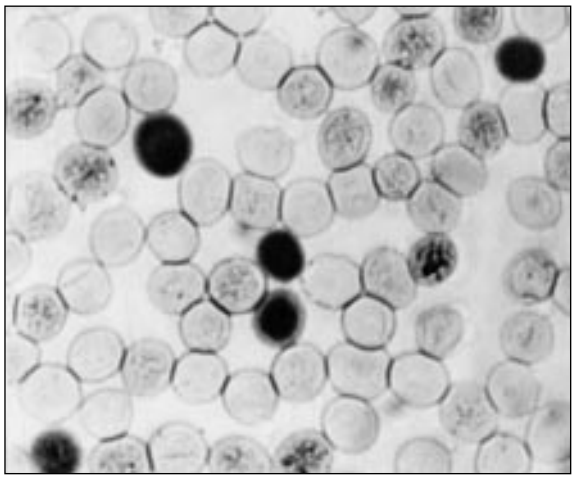


Abb. 11.8 Eluierungsmethode nach Betke und Kleihauer. Dunkle Erythrozyten HbF-haltig

sind enzymatische Reaktionen. Die Erkennung von Störungen der Hämsynthese ist für eine Reihe von Krankheiten aufschlußreich.

Das Hämoglobin (Hb) ist das Hauptprotein der Erythrozyten, das ihnen die kennzeichnende rote Farbe verleiht.

Bei einer molekularen Masse von 66 000 besteht es aus 4 Untereinheiten, die jeweils einer Polypeptidkette mit einer molekularen Masse von 16 500 entsprechen, wobei jede der Ketten ein Häm trägt (s. Abb. 11.7), das an der Oberfläche des Moleküls gelegen ist.

Insgesamt 584 Aminosäuren stellen die Bausteine der vier Peptidketten dar, welche sich zum Globinmolekül zusammenfügen. Je zwei dieser Ketten sind identisch, weisen also die gleiche Peptidstruktur, die gleichen Aminosäuren in gleicher Sequenz auf. Beim normalen Hämoglobin des Erwachsenen (HbA_1) werden die Peptidketten mit den Buchstaben α und β bezeichnet.

Die entsprechende Foetalform des Hämoglobins (HbF) zeichnet sich gegenüber dem HbA_1 durch seine höhere Sauerstoffaffinität und eine größere Alkaliresistenz aus. Auch beim Erwachsenen ist es in geringer Menge vorhanden.

Das HbF kann in den Erythrozyten eines Blutausstrichs direkt sichtbar gemacht werden (Abb. 11.8).

Ein weiteres adultes Hämoglobin (HbA_2) wird wiederum von zwei α-Ketten sowie von zwei δ-Ketten gebildet (Abb. 11.9).

Die normalen Erythroblasten der Erwachsenen produzieren demnach drei verschiedene Hämoglobine, die in folgendem quantitativen Verhältnis vorliegen:

HbA_1 ($\alpha_2\beta_2$)	97 %
HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	0,5 ± 0,3 %
HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$)	2,0 ± 0,8 %

Das Hämoglobin dient dem Sauerstofftransport von den Lungen zum Gewebe und in umgekehrter Richtung dem Transport von Kohlendioxid. Dabei bindet sich ein Sauerstoffmolekül an je einen Hämanteil, wodurch aus dem Hämoglobin (= reduziertes, sauerstofffreies Hb) das Oxyhämoglobin (HbO_2) entsteht. Die physiologische Funktion des Hämoglobins als Sauerstoffträger beruht auf der Reversibilität dieser Bindung in Abhängigkeit von der Sauerstoffspannung (O_2-Partialdruck).

Letztlich ist die effektive Versorgung eines Gewebes bzw. eines Organs mit Sauerstoff abhängig

- vom Blutdurchfluß
- von der O_2-Transportkapazität des Blutes (d. h. der Hb-Konzentration) und
- von der O_2-Affinität des Hb.

Bei einer Störung (Verminderung oder Ausfall) einer dieser Faktoren ist eine optimale Sauerstoffversorgung nur durch Kompensation der jeweils anderen Faktoren möglich.

So kommt es bei Patienten mit einer Anämie zu einer Steigerung des Blutdurchflusses und zur Abnahme der O_2-Affinität durch Erhöhung der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration.

Bei bestimmten Hämoglobinopathien findet sich eine erhöhte O_2-Affinität. Die dadurch bedingte Störung der Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe wird durch eine reaktive Polyglobulie (d. h. eine Erythrozytose) kompensiert.

Die Bildung von HbO_2 führt zu einer Änderung des Spektrums und der Farbe (Hb = dunkelrot, HbO_2 = hellrot). HbO_2 ist eine 70mal stärkere Säure als Hb – ein wesentlicher Faktor für das Puffersystem des Blutes und den CO_2-Transport. Dieses wiederum ist für die Konstanthaltung des pH-Wertes des Blutes verantwortlich (normaler pH-Wert: 7,4). Das Hb-HbO_2-System umfaßt 35 % dieser Pufferkapazität (s. Kap. 14). Durch die freie Permeabilität der Erythrozytenmembran für CO_2 und HCO_3 werden die beiden wichtigsten Puffersysteme des Blutes funktionell miteinander verbunden.

Die Sauerstoffsättigung, d. h. der Sauerstoffgehalt, ausgedrückt in Prozenten der Sauerstoffkapazität, beträgt im arteriellen Blut 94–96 %, im venösen 60–70 %. Ein Gramm Hämoglobin ist in der Lage, insgesamt 1,34 cm^3 Sauerstoff bei 0 °C und 101,3 kPa zu binden.

Die *Bestimmung der Hämoglobinkonzentration* im Blut ist eine der häufigsten klinischen Bestimmungsmethoden (Angaben in g/l bzw. mmol/l).

Die absolute Hämoglobinkonzentration, d. h. das Gesamthämoglobin im Körper (Hb_T) kann mit einer CO-Inhalationsmethode oder mit nuklearmedizinischen Verfahren festgestellt werden. Wegen der Aufwendigkeit der Methoden wird in der Klinik auf diese Bestimmungen zugunsten der Hämoglobinbestimmung in einer Stichprobe von Venenblut im allgemeinen verzichtet.

Referenzwerte für Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit (packet cell volume, PCV) sind nach Geschlecht ebenso wie die abgeleiteten Erythrozyten-Indizes nachfolgend zusammengestellt

	Hämoglobin	Erythrozyten	Hämatokrit
Männer	135–175 g/l (155 g/l)	4,4–5,9 × 10^{12}/l	0,40–0,52
Frauen	125–155 g/l (140 g/l)	4,0–5,2 × 10^{12}/l	0,35–0,47

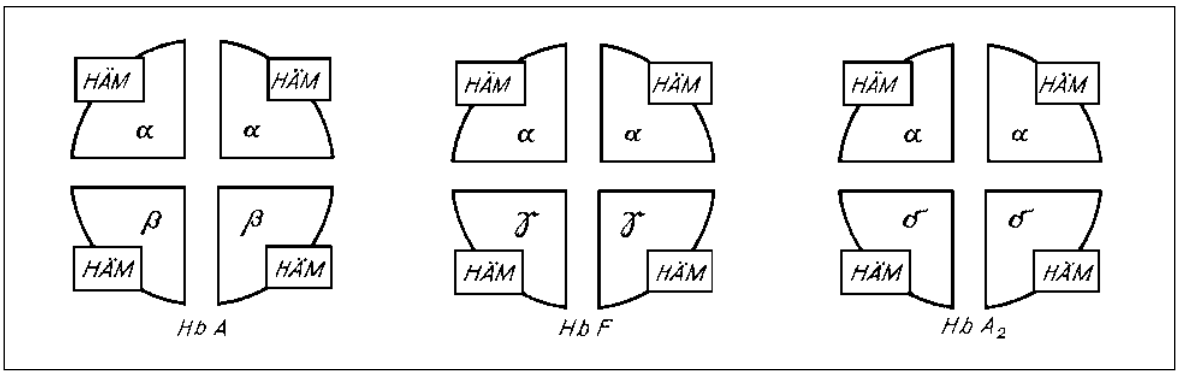


Abb. 11.9 Schema der Polypeptidketten von HbA_1, HbF und HbA_2

Mit den Parametern Hämoglobinkonzentration, Erythrozytenkonzentration und Hämatokrit lassen sich die folgenden Erythrozyten-Indizes errechnen.

Diese umfassen:

das *mittlere Erythrozytenvolumen* (mean corpuscular volume, MCV):

$$\text{MCV(fl)} = \frac{\text{Hämatokrit}}{\text{Erythrozytenzahl/pl}} \cdot 10^3\,(\text{fl})$$

den *mittleren Hämoglobingehalt des Erythrozyten* (mean corpuscular haemoglobin, MCH):

$$\text{MCH(pg)} = \frac{\text{Hämoglobin}}{\text{Erythrozytenzahl}}\,(\text{pg})$$

die *mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration* (mean corpuscular haemoglobin concentration, MCHC):

$$\text{MCHC(g/l)} = \frac{\text{Hämoglobin (g/l)} \cdot 10^{-12} \cdot \text{l}}{\text{Hämatokrit}}$$

Referenzwerte für Erwachsene:

MCV	80–94 fl
MCH	26–33 pg
MCHC	310–370 g/l

11.1.2 Erkrankungen durch pathologische Hämoglobinverbindungen

Neben dem dissoziablen O_2Hb kann das Hämoglobin noch andere Verbindungen eingehen. Diese pathologischen Hämoglobinverbindungen fallen jedoch für die Atmungsfunktion aus.

11.1.2.1 Intoxikation durch Kohlenmonoxid (Bildung von COHb)

Die Bildung von COHb ist vom Partialdruck des Kohlenmonoxids in den Alveolen abhängig. Der Zerfall erfolgt beim Absinken des Gasdrucks spontan, wobei ein erhöhter Sauerstoffdruck noch beschleunigend wirkt. COHb zerfällt jedoch etwa 10 000mal langsamer als O_2Hb, so daß dadurch der Eindruck einer besonderen Affinität des Kohlenmonoxids zum Hämoglobin entsteht. Im Vergleich zur O_2-Bindung erfolgt die CO-Bindung durchaus träge.

Das gebildete COHb scheidet für den Sauerstofftransport aus. Ein Anteil von mehr als 75% COHb im Blut ist tödlich. Die meisten akuten und chronischen CO-Intoxikationen werden durch Leuchtgas oder Auspuffgase herbeigeführt. Blut mit einem vermehrten COHb-Gehalt weist eine kirschrote Farbe auf.

Auch die Haut der Vergifteten ist häufig von gleichem Kolorit. Da die CO-Bindung an das Hämoglobin reversibel ist, besteht die Behandlung in erster Linie in hyperbaren Sauerstoffgaben (s. Kap. 23, Vergiftungen).

11.1.2.2 Methämoglobinämien

Methämoglobinämien (MetHb, Hämiglobin, Hb III) entstehen durch Oxydation des reduzierten Hb unter Umwandlung des zweiwertigen Eisens in die dreiwertige Form, d. h. das Häm-Eisen wird zu Fe^{3+}. Dieser „verrostete" Blutfarbstoff fällt im Organismus für den Sauerstofftransport aus.

Zwar findet im Körper kontinuierlich eine derartige Umwandlung in Methämoglobin statt, jedoch wird im Verlauf der Glycolyse das gebildete Methämoglobin durch eine Diaphorase (Methämoglobinreductase) erneut reduziert.

Der physiologische MetHb-Gehalt des Blutes liegt zwischen 0,5–1% des Gesamthämoglobins. Die ersten klinischen Symptome finden sich bei einem MetHb-Gehalt von 15% (Zyanose). Bei über 35% kommt es zu Atemnot und Kopfschmerzen, über 65% zu Bewußtlosigkeit. Bei Werten über 75% wirkt die Intoxikation tödlich.

Zur Ätiologie der Methämoglobinämien s. Abbildung 11.10.

Eine *hereditäre Methämoglobinämie* ist entweder bedingt durch das Vorliegen eines der M-Hämoglobine (im Sinne einer Hämoglobinopathie) oder durch einen Mangel bzw. eine fehlerhaft gebildete Methämoglobinreduktase.

Zu einer *erworbenen Methämoglobinämie* kommt es durch exogene Schadstoffe, und zwar durch sog. Methämoglobinbildner (u. a. Nitrite, Nitrate, Nitroverbindungen,

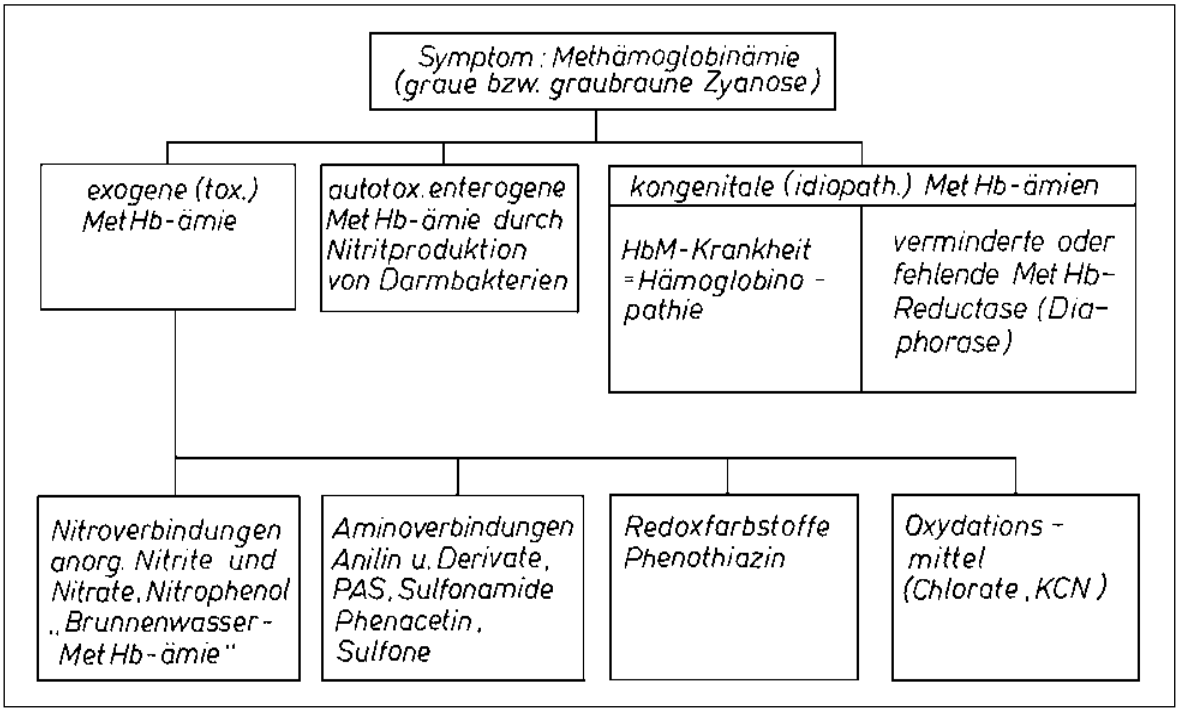


Abb. 11.10 Ursächliche Faktoren der Methämoglobinämie

Aminoverbindungen), die das zweiwertige Eisen des Hämoglobins zum dreiwertigen Eisen unter Bildung von Methämoglobin oxydieren.

HbF wird durch oxydierende Substanzen leichter als HbA zu Methämoglobin umgewandelt. Dadurch erklärt sich die besondere Erkrankungsbereitschaft von Säuglingen im ersten Trimenon. Kranke mit einem erhöhtem Methämoglobinanteil von mehr als 15 g/l (d. h. 10 % vom Gesamt-Hb) fallen durch ein grau-braun-zyanotisches Hautkolorit auf. Bei Vorliegen einer chronischen Methämoglobinämie bildet sich eine kompensatorische Polyglobulie aus. Auch bilden sich Eiweißpräzipitate in den Erythrozyten (sog. Heinz-Innenkörper) (s. Kap. 1.3.4.4).

Die Methämoglobinämie geht ebenso wie die Kohlenmonoxidintoxikation mit einer „Linksverschiebung" der OxyHb-Dissoziationskurve einher, wodurch eine reduzierte Sauerstoffabgabe an das Gewebe resultiert.

Bei einer recht seltenen Hämoglobinopathie kommt es durch das Vorliegen eines Hämoglobin M zu einer kongenitalen bzw. familiären Zyanose durch Methämoglobinämie. Bei diesen Merkmalsträgern für HämoglobinM finden sich Aminosäurensubstitutionen in jenen Globinmolekülbereichen, die für die Kopplung des Hämeisens an die Polypeptidketten zuständig sind. Eine besondere Hämeisenoxydation in den betroffenen Untereinheiten bedingt die Methämoglobinämie, die bei den Merkmalsträgern weitgehend asymptomatisch verläuft.

Die Behandlung einer hereditären Methämoglobinämie kann vielfach nur die Beeinflussung eines Symptoms sein. Bei den toxisch bedingten Formen steht die Ausschaltung der einwirkenden Noxe im Vordergrund. In schweren Fällen ist die Unterstützung des gestörten Reduktasesystems durch Redoxfarbstoffe (Methylenblau) oder durch indirekte Reduktion des Methämoglobins mittels Ascorbinsäure erforderlich. Ascorbinsäure wird oral oder parenteral in hoher Dosierung (2 000 mg/d) verabfolgt. Methylenblau (1 %ige Lösung mit 10 %iger Glucoselösung) ist i.v. in einer Dosierung von 1–2 mg/kg Körpermasse zu geben. Wie zahlreiche andere Farbstoffe ist auch Methylthioniniumchlorid unmittelbar in der Lage, als Leukoform die Reduktion von Ferrihämoglobin in vivo in den Erythrozyten zu katalysieren. Weiterhin wirken Calcium-Thiosulfat, Bluttransfusionen und bei Kleinkindern in schweren Fällen Austauschtransfusionen günstig.

11.1.2.3 Sulfhämoglobinämien

Sulfhämoglobinämien (Bildung von Verdoglobin S, Verdochromogen S, SulfHb) entstehen durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Erythrozyten, die durch Methämoglobinbildner sensibilisiert wurden. Dabei ist der Schwefel an das Häm gebunden. Auch dieses Hämoglobinderivat ist für den Sauerstofftransport unbrauchbar.

Wochenlang bleibt das gebildete SulfHb im Blut nachweisbar, da eine spontane oder medikamentöse Rückbildung zu normalem Hämoglobin nicht erfolgt. Derartige Schäden sind deshalb klinisch ungünstiger als bei den anderen pathologischen Hämoglobinverbindungen zu beurteilen.

Toxisch-hämolytische Anämien nach Phenacetinabusus und Sulfonamidgaben können durch Verdoglobinbildung verursacht sein und gehen mit *Innenkörperbildung* einher.

Die kennzeichnende Symptomatik der Kranken ist durch aschgraue Gesichtsfarbe, Hypertonie, Nierenschaden und eine mehr oder weniger leichte Anämie umrissen.

Die Diagnose ist durch den Nachweis eines Sulfhämoglobinspektrums im Blut zu sichern.

11.1.3 Anämien (Verminderung von Erythrozyten und/oder Hämoglobin)

11.1.3.1 Einteilung der Anämien

Eine Anämie liegt vor, wenn eine Erniedrigung der Erythrozytenzahl oder der Hämoglobinmenge in der Volumeneinheit Blut besteht oder eine Reduzierung des relativen Zellpackungsvolumens eingetreten ist.

Eine solche Definition ist bei objektiver Betrachtung wegen der Vernachlässigung des Gesamthämoglobinwertes (Hb_T) unzureichend. Es sollte besser unterschieden werden zwischen

- *Oligämie* = Reduktion der Gesamtblutmenge des Organismus
- *Oligozythämie* = Reduktion der Erythrozytengesamtzahl des Organismus
- *Oligochromämie* = Reduktion der Hämoglobingesamtmenge des Organismus.

Derartige korrekte Beurteilungen sind zunächst aus Gründen der Methodik (Gesamtblutmengen- bzw. Hb_T-Bestimmung) für Klinik und Praxis erschwert bzw. kaum realisierbar.

Durch eine *Hydrämie* – beispielsweise während der Gravidität – kann bei normaler Erythrozytengesamtzahl im Organismus eine Anämie vorgetäuscht werden, wenn sich der Untersucher allein auf die üblichen Zählkammer- bzw. Hämoglobinbestimmungen stützt. Andererseits ist ein akuter Blutverlust mit dieser Methode ohne weiteres nicht sofort real einzuschätzen (s. Abb. 11.12).

Eine Einteilung der Anämien ist nach verschiedenen Gesichtspunkten möglich. Die Gruppierung in angeborene und erworbene oder primäre und sekundäre Anämien wird ebensowenig zufriedenstellen wie eine Klassifizierung allein nach zytomorphologischen Kriterien, etwa als normo-, mikro- und makrozytäre oder normo-, hypo- und hyperchrome Anämien. Eine Gruppierung der Anämien in solche mit fehlender, gestörter oder gesteigerter Regeneration weist bereits auf Möglichkeiten einer Einteilung nach funktionellen Gesichtspunkten hin.

Prinzipiell entstehen Anämien durch Störungen der Blutbildung oder durch einen verstärkten Erythrozytenabbau. Außerdem sind wiederholte Blutverluste, nicht selten als Sickerblutungen, eine häufige Ursache von Anämien.

Voraussetzungen für diese Einteilung ist eine klare Vorstellung über die quantitativen Verhältnisse von Bildung und Untergang der Erythrozyten sowie über das Schicksal des in ihnen enthaltenen Hämoglobins unter normalen und pathologischen Bedingungen. Über die normalen quantitativen Verhältnisse gibt die schematische Darstellung Auskunft (Abb. 11.11).

Der Einsatz der nachstehenden Untersuchungsmethoden zur Anämiediagnostik sollte stets auf eine *Klärung ihrer Ätiologie bzw. Pathogenese* gerichtet sein, da nur dadurch eine kausale und rationelle Therapie letztlich möglich ist.

Obligate Untersuchungen (Grundprogramm):
- Hämoglobinkonzentration
- Hämatokrit/PCV
- Erythrozytenkonzentration
- Berechnung der Erythrozyten-Indizes MCV, MCH, MCHC
- Retikulozytenzählung

- Beurteilung der Erythrozytenmorphologie im gefärbten Blutausstrich

Zusatzuntersuchungen
- Serumferritin (Ferritin-Radio-Immuno-Assay, RIA)
- Bilirubin im Serum
- Haptoglobin
- Knochenmarkbeurteilung im Markbröckelquetschpräparat mit Eisendarstellung und/-oder im histologischen Präparat einer KM-Biopsie (panoptische Färbung und Eisendarstellung)
- Eisenbindungskapazität (FEBK, TEBK)
- Eisen im Serum
- LDH

Spezialuntersuchungen (selten erforderlich)
- Bestimmung der Erythrozytenresistenz (osmotisch, Autohämolyse, Säurehämolyse)
- Antihumanglobulin-(Coombs)-Test
- Vitamin-B_{12}-Urinexkretionstest (Schilling-Test)
- Vitamin-B_{12}-Spiegel im Serum (Vitamin B_{12}-RIA)
- Bestimmung der Erythrozytenüberlebenszeit
- Folsäuregehalt des Serums (Folat-RIA)
- Untersuchung der Ferrokinetik
- Hämoglobin-Elektrophorese

Täglich wird bei einer Lebensdauer der Erythrozyten von durchschnittlich 120 Tagen $^1/_{120}$ des Gesamtbestandes von 25×10^{12} Erythrozyten vom Knochenmark an das periphere Blut abgegeben. Unter physiologischen Bedingungen ist dadurch die Konstanz der Blutwerte garantiert.

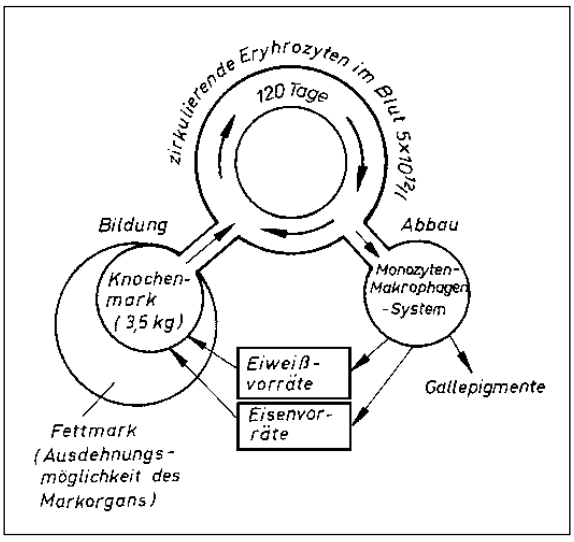


Abb. 11.11 Bildung und Abbau der Erythrozyten

Eine normale Erythrozytenbildung ist nur möglich, wenn die erforderlichen Baustoffe vorhanden sind bzw. keine Störungen in ihrer Synthese vorliegen, wenn durch Vitamin-, Hormon- und Enzymmangel diese Synthese nicht beeinträchtigt bzw. die Zellbildung nicht gehemmt ist, wenn für die Zellproduktion ausreichender Raum zur Verfügung steht und diese aus anderweitigen bekannten oder vielleicht auch unbekannten Gründen nicht ungünstig beeinflußt wird.

Bei den hämolytischen Anämien steht die verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten im Mittelpunkt der Betrachtung. Die Ursache kann in den Erythrozyten selbst gelegen sein *(korpuskuläre hämolytische Anämien)* oder milieubedingte, meist serogene Ursachen haben *(extrakorpuskuläre hämolytische Anämien)*. Der Organismus besitzt jedoch einen beträchtlichen Kompensationsmechanismus in Form einer sehr produktionsfähigen Erythrozytopoese, die sich zuerst anstelle des Fettmarkes und dann in Form extramedullärer Blutbildungsstätten ausdehnen kann. Die Ausschüttung von Retikulozyten in das periphere Blut läßt sich dadurch bei einem entsprechenden Bedarf auf ein Vielfaches der Norm steigern. Durch die Möglichkeit einer ausreichenden Kompensation muß es als Folge einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten nicht unbedingt zu einer Anämie kommen („kompensierte Hämolyse“).

Bei den Blutungsanämien ist zwischen einem einmaligen schweren Blutungsereignis und chronisch rezidivierenden kleineren oder größeren Blutungen zu unterscheiden. Chronische Sickerblutungen führen stets zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Eisenmangel. Das folgende Einteilungsschema weist Überschneidungen auf. So findet sich bei hypo- bzw. aplastischen Anämien meist auch eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer. Bei antikörperbedingten hämolytischen Anämien ist es durchaus möglich, daß die Antikörper nicht nur gegen die Erythrozyten, sondern auch gegen die kernhaltigen Erythroblasten gerichtet sind, so daß letztlich eine aplastische Anämie resultiert.

Nach der Pathogenese können folgende Gruppen unterschieden werden:

- *Verlust von Erythrozyten*
  Anämien nach akuten Blutungen
- *Störungen der Blutbildung*

– *Baustoffmangel:*
Eisenmangel (Fe-Verlust durch chronische Sickerblutungen, alimentärer Fe-Mangel, Fe-Absorptionsstörungen), Fe-Bindungsstörungen, Fe-Verteilungsstörungen und Fe-Einbaustörungen (Infekt- und Tumoranämien, angeborene und erworbene sideroblastische Anämien, Hämsynthese- bzw. Hämoglobinsynthesestörungen). Letztere beruhen nicht auf einem „echten" Eisenmangel im Organismus. Eiweißmangel (alimentärer Eiweißmangel, Eiweißabsorptionsstörungen, Eiweißverlust bei chronischen Blutungen, Globinsynthesestörungen)
– *Wirkstoffmangel:*
Vitamin-B_6-Mangelanämie (Pyridoxinmangelanämie), Vitamin-B_{12}-und Folsäuremangelanämien (symptomatische und idiopathische Megaloblastenanämien), endokrine Anämien (bei Panhypopituitarismus, Myxödem, Nebenniereninsuffizienz u. a.), Mangel an Erythropoetin (renale Anämie)
– *Raummangel*:
(Verdrängung der Erythrozytopoese) Myelofibrose, Osteomyelosklerose, Marmorknochenkrankheit, Ausbreitung von Neoplasien im Knochenmark (Leukämien, Plasmozytom, Karzinom- und Sarkommetastasen)
– *Stammzellmangel:*
(hypo- bzw. aplastische Anämien im engeren Sinne) hypo- bzw. aplastische Anämien konstitutioneller und erworbener Genese isoliert oder bei Panmyelophthise

▶ *vorzeitiger Erythrozytenabbau bzw. ineffektive Erythrozytopoese (verstärkte Erythroblastenproduktion ohne deren Ausreifung zum Erythrozyten und vorzeitiger Abbau; hämolytische Anämien)*

– *korpuskulär bedingte hämolytische Anämien:*
erbliche Erythrozytopathien und andere meist enzymopathische bzw. -penische hämolytische Anämien (konstitutionelle hämolytische Sphärozytose, Elliptozytenanämie, nichtsphärozytäre hämolytische Anämien, z. B. bei Enzymopathie der Glycolyse und des oxydativen Pentosephosphatweges, Hämoglobinopathien u.a.), erworbene Formen wie paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Erythroblastosen der Erwachsenen, megaloblastäre Anämie
– *extrakorpuskulär bedingte hämolytische Anämien:*
hämolytische Anämien durch physikalische (Marschhämoglobinurie, Anämie bei künstlichen Herzklappen), mikrobielle und chemische Faktoren
– *antikörperbedingte hämolytische Anämien:*
durch Isoantikörper (hämolytischer Bluttransfusionszwischenfall, Morbus haemolyticus neonatorum), durch Autoantikörper (Anämie durch inkomplette Wärmeautoantikörper); paroxysmale Kältehämoglobinurie durch biphasische Kältehämolysine vom Typ Donath-Landsteiner, chronische Kälteagglutininkrankheit durch komplette Kälteautoantikörper.

11.1.3.2 Anämie nach akuter massiver Blutung

Ein starker Blutverlust führt zur Verminderung der Gesamtblutmenge, zur Oligämie.
Die Symptomatik bei jeder massiven Blutung ist zunächst vor allem durch das *Auftreten eines Schocks infolge der Reduktion des Blutvolumens* gekennzeichnet.

Noch während oder unmittelbar nach einer akuten Blutung ist allein durch Erythrozytenzählung, Hämoglobin- oder Hämatokritbestimmung kein sicherer Aufschluß über den Schweregrad des Blutverlustes zu erhalten. Erst die Veränderung dieser einfachen Hypovolämie durch Einströmen von Gewebsflüssigkeit in das Blutgefäßsystem führt zur Verdünnung des Blutes und dadurch zu einer mit der üblichen Methodik klinisch erkennbaren Anämie (oligozythämische Normovolämie) (Abb. 11.12).

Dieser regulative Vorgang der Auffüllung der flüssigen Phase des Blutes ist im Anschluß an Massenblutungen erst nach mehreren Stunden abgeschlossen. In dieser Zeit „verschlechtern" sich die Hämoglobin- und Hämatokritwerte, ohne daß es zu erneuten Blutungen gekommen sein muß.

Die Regeneration der zellulären Phase, insbesondere der verlorengegangenen Erythrozyten, setzt unmittelbar nach dem Blutungsereignis ein. Normalerweise reichen die Eisenspeicher des Organismus ohne weiteres aus, um durch eine verstärkte Proliferation der Erythrozytopoese nach einer einmaligen massiven Blutung wieder Referenzwerte zu erreichen.

Nur bei einem vorher bereits vorhandenen Eisenmangel wird die notwendige Hämoglobinmenge für die Regeneration nicht zur Verfügung stehen, so daß es dann schon nach einmaligem Blutverlust zur Ausbildung von Mikrozyten als Merkmal eines Eisenmangels im Organismus kommt.

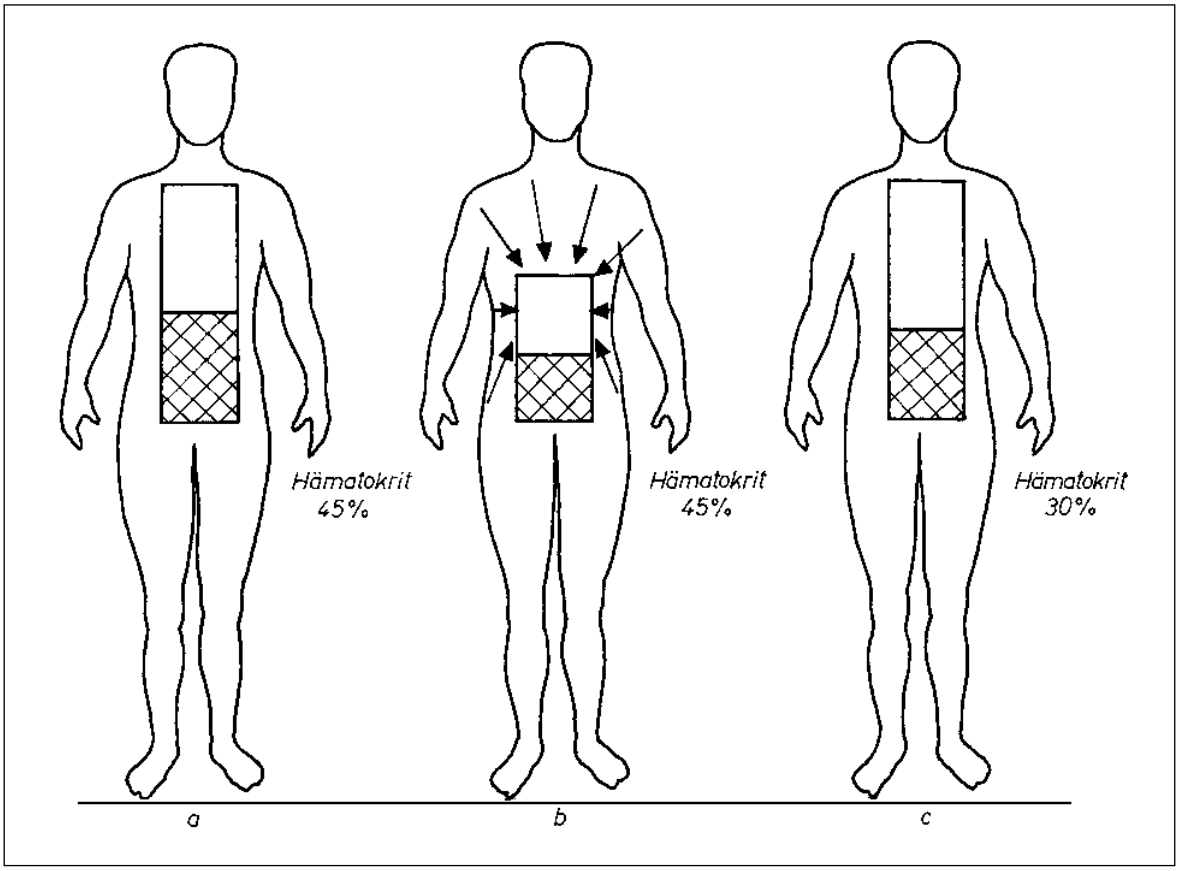


Abb. 11.12 Gesamtblutvolumen und Hämatokritverhältnisse bei gesunder Normalperson sowie während und nach Massenblutung
a) gesunder Mensch, einfache Normovolämie
b) Massenblutung 1. Tag einfache Hypovolämie = Oligämie, Einströmen von Gewebsflüssigkeit beginnt
c) Befund am 3. Tag nach Massenblutung, oligozythämische Normovolämie, Einströmen von Gewebsflüssigkeit abgeschlossen

Die Behandlung jeder akuten massiven Blutung besteht neben den gegebenenfalls erforderlichen chirurgischen Maßnahmen in der Beseitigung der bedrohlichen hämodynamischen Insuffizienz. Hier ist rasche Substitution der Flüssigkeit dringendes Gebot! Die sofortige Verabfolgung größerer Infusionsmengen (Plasmaexpander) stellt eine vitale Indikation dar.

Transfusionen mit Frisch- oder Konservenblut sind bei nicht zu stillenden Blutungen notwendig. Frischbluttransfusionen sollten dann verabfolgt werden, wenn ein Verblutungskollaps bei hämorrhagischer Diathese vorliegt. Blutungen aus Ösophagusvarizen bei Leberzirrhose werden vorteilhaft mit Ery.-Konzentrat und Frischplasma behandelt, weil der Empfänger dadurch ausreichend plasmatische Faktoren erhält und somit das Blutungsgeschehen selbst günstig beeinflußt wird.

Bei der *Nachbehandlung von Blutungsanämien* sollte davon ausgegangen werden, daß die Eisenspeicher leer sind und deshalb bei jedem dieser Kranken eine Eisensubstitution durchzuführen ist, um die Blutregeneration nicht zu verzögern.

Der parenteralen Eisenmedikation sollte in der Klinik zunächst der Vorzug gegeben werden.

Wiederholte größere Blutungen bzw. Blutverluste – hierzu zählen auch die bei den in zu kurzen Abständen herangezogenen Blutspendern – oder anhaltende Sickerblutungen, beispielsweise bei Hämorrhoiden, führen besonders bei unzureichender Eisenabsorption schließlich zur Entleerung der Eisenspeicher des Organismus.

Die chronische Blutungsanämie ist als eine Form der Eisenmangelanämie anzusehen. Ein

zusätzlich auftretender Eiweißmangel, wie er z. B. durch wiederholten Plasmaverlust bei häufig rezidivierenden Blutungen jugendlicher Kranker mit Hämophilie zu beobachten ist, führt unter Umständen zu einer Entwicklungshemmung, einem Minderwuchs.

11.1.3.3 Anämien durch Störungen der Blutbildung

Eisen, Protoporphyrin 9 (III) und Globin sind die Bausteine des Hämoglobins. Quantitativ nehmen das Eisen 0,34 %, das Protoporphyrin 3,66 % der molekularen Masse ein, während der Rest des Hämoglobinmoleküls dem Globin zukommt. Unter normalen Verhältnissen ist die Anlieferung von Eisen und Protoporphyrin quantitativ recht genau abgestimmt, so daß sich weder Eisen noch Protoporphyrin isoliert in größeren Mengen in den roten Blutzellen finden.

Bei einer mangelhaften Bereitstellung eines oder mehrerer Bausteine oder ihrer ungenügenden Synthese treten folgenschwere Störungen der Hämoglobinbildung auf.

Bei einem Eisenmangel kommt es zu einem Aufstau des Protoporphyrins in den Erythrozyten, weil das vorhandene Eisen zur Hämsynthese nicht ausreicht. Störungen finden sich aber beispielsweise auch dann, wenn im Erythroblasten die Eiseneinführung in das Porphyrin zur Bildung des Protohäm durch das Fehlen des erforderlichen Enzyms ausbleibt.

Eisenmangelanämie

Eine Eisenmangelanämie ist durch eine meist hochgradige Verminderung des Gesamteisenbestandes im Organismus verursacht (Eisenmangelsyndrom), wobei neben trophischen Störungen infolge Reduktion der Zellhämine die Störung der Hämoglobinsynthese kennzeichnend ist, und dabei eine Verminderung des Serumeisens, des Ferritins und eine Erhöhung der Eisenbindungskapazität vorliegt.

Der Eisenmangel ist weltweit die häufigste Ursache einer Anämie. Bevorzugt betroffen sind Frauen, da es durch Menstruation, Aborte und Schwangerschaften eher zu einer negativen Eisenbilanz kommt.

Der gesunde erwachsene menschliche Organismus besitzt insgesamt etwa 5,5 g Eisen. Davon sind etwa 3,0 g im Hämoglobin, je 1,0 g in den Zellhäminen sowie als Speichereisen und 0,5 g im Myoglobin lokalisiert (Abb. 11.13).

Leber, Milz und Knochenmark stellen bei einem Eisenüberschuß die wesentlichsten Eisendepots dar, wobei das Eisen in Form von Ferritin oder Hämosiderin abgelagert wird. Die Konzentration des Serumferritinspiegels und die Gesamtmenge des Speichereisens im Organismus korrelieren physiologischerweise recht eng, wobei 1 µmol/l Serumferritin einer Menge von 10 mg Speichereisen entspricht.

Das Eisen ist auch im Zellhämin, das für die Zellatmung verantwortlich ist, enthalten und damit in jeder Zelle des Organismus vorhanden.

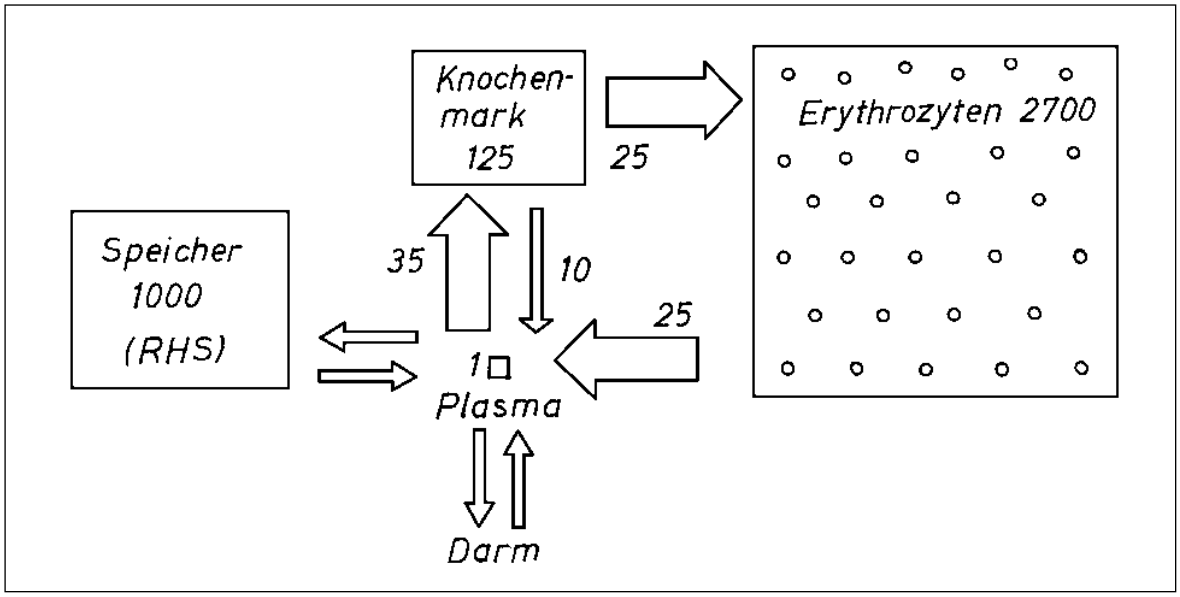


Abb. 11.13 Verteilung und Kinetik des Eisens unter physiologischen Bedingungen (Angaben in mg)

Als Bestandteil des Hämoglobins und des Myoglobins ist es an der lebenswichtigen Funktion des Gastransports im Blut und der Sauerstoffspeicherung in der Muskulatur beteiligt. Bekannt ist auch die Teilnahme an Abwehr- und Entgiftungsvorgängen in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems.

Der Organismus versucht den Bestand an Eisen konstant zu halten. So wird ein unnötiger Verlust möglichst vermieden.

Der tägliche Eisenbedarf des Erwachsenen liegt bei 10–15 mg. Damit wird der Verlust über Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt von etwa 1 mg ausgeglichen.

Dies bedeutet, daß normalerweise nur etwa ein Zehntel des mit der Nahrung zugeführten Eisens (als Häm-Eisen oder Nicht-Häm-Eisen) zur Absorption kommt.

Die Eisenabsorption geht vorwiegend im Duodenum und in den oberen Abschnitten des Jejunums vor sich.

Dabei spielt offenbar das Apoferritin, das mit Ferritin einen Eisen-Eiweiß-Komplex bildet, eine Rolle. Dieses kann Eisen in zweiwertiger Form (Fe^{2+}) aufnehmen und oxidieren.

Zweitwertige Eisenverbindungen (Ferroform) werden besser aufgenommen als dreiwertige (Ferriform). Eine Erklärung dafür ist die offenbar erst erforderliche Reduktion der Ferriform in die Ferroform, zumal Zugabe von Ascorbinsäure die Absorption deutlich verbessert. Die Magensäure ist für die Ionisation des Nahrungseisens und damit auch für seine Absorption ein wichtiger Faktor, jedoch ist die Aufnahme medikamentös zugeführten Eisens durch einen Mangel an Magensäure kaum beeinträchtigt. Durch die Menge des mit der Nahrung angebotenen Eisens und den Eisenbestand des Organismus wird der Umfang der Absorption in Magen und Darm bestimmt. Die Absorption steigt aber nicht gleichsinnig mit der angebotenen Eisenmenge in Nahrung oder Medikament. In gewissen Grenzen regulieren die Mukosazellen die intestinale Eisenaufnahme. Diese Regulation ist noch nicht ausreichend geklärt. Bei erschöpften Körpereisenspeichern erfolgt eine fast ungehinderte Passage des Eisens vom Darmlumen durch die Mukosazellen in das Plasma. Bei überladenen Eisendepots wird Eisen u. a. in Form von Ferritin in der Darmmukosazelle zurückgehalten, um später mit der abgeschilferten Zelle wieder in den Darm abgegeben zu werden. Eine regelrechte Blockade der Eisenresorption ist nicht möglich. Durch Komplexbildner in der Nahrung kann die Absorption zusätzlich gehemmt werden.

Der *Austausch des Eisens* zwischen den verschiedenen für den Eisenstoffwechsel relevanten Geweben einerseits und dem Blut andererseits wird durch das Transportprotein Transferrin bewerkstelligt, ein von der Leber produziertes und an das Plasma abgegebenes β-Globulin.

Das Transferrin-gebundene Eisen wird den kernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten angeboten, die es zur Hämoglobinbildung verwenden.

Die vom Monozyten-Makrophagen-System phagozytierten erythroiden Zellen setzen das Eisen aus dem Porphyrinring enzymatisch frei, das wiederum an Transferrin gebunden an das Plasma abgegeben oder in Form von Ferritin oder Hämosiderin gespeichert wird. Es findet also eine umfassende Wiederverwertung des in den Zellen vorhandenen Eisens statt.

Klinische Zustände eines von der Norm abweichenden Eisen-Gleichgewichts im Organismus stellen sich entweder als Eisenmangel oder als Eisenüberladung dar.

Die Pathogenese eines Eisenmangels im Organismus als Ausgangssituation für eine Anämie ist unterschiedlich. Im Vordergrund stehen:

- *Starke Eisenverluste.* Während nach einer einmaligen Massenblutung das Depoteisen (1000 mg) zur Regeneration von 1–2 l Blut ausreicht, haben wiederholte kleinere Blutverluste wie Hämorrhoidalblutungen, gehäufte oder verstärkte Menstruationsblutungen und andere sog. Sickerblutungen eine wesentlich größere ätiologische Bedeutung für einen Eisenmangel, weil sie nach Wochen, Monaten oder Jahren schließlich zum Aufbrauch des gesamten Depoteisens führen. Auch die Eisenverluste durch Gravidität, Geburt und Laktation (100 bis 400 mg) wirken sich als belastende Faktoren des Eisenhaushalts aus, so daß infolge dieser „physiologischen“ Eisenverluste bei einem Großteil der Frauen in der Gestationsperiode ein Eisenmangel vorliegt.
  So führt die Schwangerschaft bei der Hälfte aller Frauen durch einen erhöhten Eisenbedarf zu einer Eisenmangelanämie, der mit 80–90 % häufigsten Anämieform in der Gravidität.

Die differentialdiagnostische Aufklärung von chronischen Blutverlusten ist sorgfältig und gewissenhaft zu betreiben, da sich beispielsweise Geschwülste im Verdauungstrakt sehr frühzeitig durch okkulte Blutungen zu erkennen geben können.

- *Verminderte Eisenaufnahme.* Bei einem Eisenmangel der Nahrung oder einem starken Gehalt der Nahrung an absorptionshindernden Bestandteilen wie organischen Säuren und Phosphaten, kann der laufende Eisenverlust des Organismus nicht ausgeglichen werden. Nach Magenresektion oder bei Erkrankungen des Magens und des Dünndarms wie Achlorhydrie, chronische Gastritis, Gastroduodenitis u. a., sowie bei einseitiger Diät (strenger Vegetarismus!) und anhaltend beschleunigter Darmpassage ist die Eisenaufnahme ebenfalls vermindert.
- *Gesteigerter Eisenbedarf.* Dies gilt besonders für den kindlichen bzw. jugendlichen Organismus, da der Gesamtbestand des Körpereisens durch die laufend zunehmende Bildung von Blut, Myoglobin und Zellhäminen stetig vermehrt werden muß. Schon beim Kleinkind kann sich ein Eisenmangel der Nahrung folgenschwer auswirken, da allein durch die Verdoppelung der Hämoglobinmenge im 1. Lebensjahr der Bedarf an Eisen besonders groß ist.

Vielfach besteht lange Zeit ein *larvierter Eisenmangel* mit Verminderung der Gewebshämine, leeren Eisendepots und niedrigem Serumeisenspiegel, ehe eine Anämie manifest wird. Diese tritt erst dann auf, wenn Eisen für die laufende Hämoglobinproduktion nicht mehr zur Verfügung steht.

Bei einem *prälatenten Eisenmangel* (Reserve-Fe-Mangel) ist lediglich der Speichereisenbestand reduziert (Defizit von 0,2–1,0 g) und die ^{59}Fe-Absorption um etwa 50 % erhöht. Bei einem *latenten Eisenmangel* liegt mit einer Fe-defizitären Erythrozytopoese bereits eine Erniedrigung des Eisenspiegels im Serum (< 9 µmol/l), des Ferritins (< 15 µg/l) sowie der Sideroblasten im Knochenmark (< 10 %) vor. Sideromakrophagen werden im Knochenmark vermißt. Subjektive Beschwerden sind selten, und eine Anämie ist noch nicht vorhanden. Deutlich ist dagegen bereits ein Anstieg der totalen Eisenbindungskapazität (TEBK) über 64 µmol/l bei Frauen, über 74 µmol/l bei Männern sowie eine herabgesetzte prozentuale Transferrin-Eisensättigung (Quotient aus Serumeisenspiegel und Transferrin) unter 15–20 %.

Schon bei einem latenten Eisenmangel sind Verminderung des Leistungsvermögens, Störungen der Immunität und Wachstumseinschränkungen des kindlichen Organismus nachweisbar, so daß die Behandlung jeder Form des Eisenmangels ebenso wie die Erkennung seiner ursächlichen Faktoren bedeutsam ist. Das Auftreten einer *Anämie* ist schließlich stets Ausdruck eines *manifesten Eisenmangels* als letzter Stufe eines Eisendefizits.

Die Symptomatik des Eisenmangelsyndroms betrifft nicht nur die Folgen der Anämie, sondern ist auch durch Veränderungen an anderen Geweben bestimmt.

Störungen der Gewebstrophik bei jahrelangen Sideropenien führen im kindlichen Organismus zu Minderwuchs, beim Erwachsenen zu *Störungen an den Wechselgeweben*, insbesondere an Haut und Schleimhäuten. So finden sich Hohlnagelbildung, Mundwinkelrhagaden und schmerzhafte Schluckstörungen als Ausdruck von Schleimhautveränderungen im Pharynx und in den oberen Ösophagusabschnitten (Plummer-Vinson-Syndrom). Die Kranken mit ausgeprägtem Eisenmangel sind leicht ermüdbar (*Eisenmangeladynamie*).

Die ungenügende Bereitstellung des Hämoglobins führt zur Bildung hämoglobinarmer, flacher Erythrozyten mit kleinem Durchmesser (Mikroplanozyten, Anulozyten) und vermindertem MCV (normal 80–105 fl; bei Eisenmangel < 70 fl). Die Minderwertigkeit der gebildeten Erythrozyten ist sowohl auf den Hämoglobinmangel als auch auf das Fehlen der für den normalen Zellstoffwechsel unerläßlichen Gewebshämine zurückzuführen.

Da bei der Eisenmangelkrankheit der mittlere Hämoglobingehalt (mean cell hemoglobin = MCH) meistens unter 20 pg (Normbereich 26–33 pg) liegt, wird von einer hypochromen Anämie gesprochen.

Die Diagnose eines Eisenmangels ist aus dem Blutbild allein oft nur zu vermuten. Erst der erniedrigte Serumferritinspiegel, das weitgehende Fehlen des mit der Berliner-Blau-Reaktion darstellbaren Eisens im Knochenmark und ein erniedrigter Serumeisenspiegel bestätigen den Verdacht.

Der *Serumeisenwert* ist unter normalen Verhältnissen ein direktes Maß für die Konzentration transferringebundenen Eisens im Serum.

Die Bestimmung des Serumferritins ist von größtem diagnostischen Wert. Der Referenzbereich des Serumferritinspiegels liegt zwischen 30 und 400 µg/l bei Männern und 30–150 µg bei Frauen.

Ist dieser stark erniedrigt, so ist entweder das Depoteisen stark vermindert, oder das Eisen strömt (bei Infekten) in das Monozyten-Makrophagen-System ab. Ein erhöhter Ferritinspiegel läßt auf eine gute Füllung bzw. sogar Überfüllung der Speicher oder auf eine Eiseneinbaustörung in den Erythroblasten des Knochenmarks schließen.

Während der Reserve-Fe-Mangel und die Fe-Mangelanämie durch Bestimmung von Hämoglobin und Ferritin relativ einfach quantitativ erfaßt werden können, läßt sich die eisendefizitäre Erythrozytopoese mit diesen Parametern nicht abgrenzen. Dazu ist der Nachweis der Menge des Zinkporphyrins notwendig, das sich bei einem Eisenmangel durch alternative Verbindung des Protoporphyrin IX mit Zink (anstelle von Eisen) bestimmen läßt.

Neben dem Transferrin besitzt das *Haptoglobin* als weiteres Transportglobulin im Plasma eine Bedeutung für den Eisenhaushalt des Organismus. Nur eine sehr kleine Menge Hämoglobin liegt extrazellulär im Plasma als Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex vor. Diese Bindung des Hämoglobins (Molekularmasse 66 000) an das Haptoglobin (Molekularmasse 100 000) schützt den Organismus vor der toxischen Wirkung des freien Hämoglobins und vor Eisenverlusten über die Nieren.

Eine *Hämoglobinurie* kann deshalb unter pathologischen Bedingungen nur dann auftreten, wenn das gesamte vorhandene Haptoglobin bereits durch Hämoglobin abgesättigt ist. Da der Hämoglobin-Haptoglobinkomplex laufend aus dem Plasma wieder eliminiert wird, ist ein niedriger Haptoglobinspiegel ein wichtiger diagnostischer Hinweis für das Vorliegen eines anhaltenden hämolytischen Geschehens unter der Annahme, daß von der Leber eine ausreichende Menge gebildet wird.

Der Gesamt-Speichereisengehalt des Körpers steht in enger Beziehung zur Konzentration des Serumferritins, wobei der Referenzbereich von Alter und Geschlecht abhängig ist.

Die Behandlung jeder Eisenmangelanämie besteht im Versuch einer Ausschaltung des Eisenverlustes oder der Verbesserung der Eisenabsorption sowie in der Substitution von Eisen.
Grundsätzlich ist bei Vorliegen eines Eisenmangels die orale Substitution die physiologische Form der Therapie, da durch einen Regulationsmechanismus die intestinale Aufnahme dem Bedarf angepaßt wird.

Ausnahmen bilden Patienten mit Darmerkrankungen (Malabsorption, Ileitis terminalis, Colitis ulcerosa) oder durch intestinale Absorption nicht kompensierbare Eisenverluste infolge von fortbestehenden Blutungen. Von therapeutischen Eisengaben wird nur ein Teil des Eisens absorbiert. Die Absorptionsrate sinkt relativ mit zunehmender Einzeldosis, die absorbierte Menge steigt jedoch (absolut) an. Allerdings nimmt damit auch die Nebenwirkungsrate zu. Die Einnahmevorschriften der oralen Eisenpräparate sind zu beachten.

Der oralen Eisenbehandlung ist, wenn irgend möglich, der Vorzug zu geben. Nebenwirkungen in Form von Unverträglichkeitserscheinungen sind häufig, und die Compliance wird dadurch gestört. Eine parenterale Eisenbehandlung sollte die Ausnahme sein und ist nur bei schwerem Eisenmangel (Hämoglobin < 80–90 g/l) indiziert.

Die Therapie ist mit langsam vorgenommenen intravenösen Injektionen von Ferrisaccharat-Präparaten zu beginnen, um möglichst rasch größere Eisenmengen unabhängig von der enteralen Absorption zuzuführen. Dabei geht man von kleinerer Anfangsgabe am 1. Tag (40 mg i.v.) auf größere Tagesgaben (100 mg/d i.v.) über; kein Mischen des Eisenpräparates mit anderen Medikamenten in der Spritze!

Nach Verabreichung der Hälfte der benötigten (errechneten!) Eisenmenge erfolgt eine Fortführung der Therapie oral mit zweiwertigen Präparaten (meist in Form von Eisensulfat). Die Dauer der Behandlung hängt vom Erfolg ab. Sie sollte mindestens 4 Monate konsequent durchgeführt werden. Vielfach wird unterdosiert oder auf mögliche Störungen der enteralen Absorption nicht geachtet. Die Menge des zu verabfolgenden Eisens errechnet sich aus der Schwere der Anämie.

Als Faustregel gilt, daß für je 10 g fehlendes Hämoglobin pro 1l Blut mindestens etwa 200 mg elementares Eisen zugeführt werden müssen. (Beispiel: [160 (Norm-Hb)-70 (Hb des Pat.)] × 20 = 1 800 (mg Fe)). Im allgemeinen werden pro Kur nicht mehr als 2 000 mg Eisen i.v. verabfolgt.

Bei einem ungenügenden oder sogar *ausbleibendem Ansprechen auf die orale Eisenbehandlung* kommen folgende Gründe in Betracht:

- die Diagnose Eisenmangelanämie war falsch,
- es wurde aufgrund unzureichender Compliance das verordnete Präparat nicht eingenommen,
- der Eisenverlust überstieg (u. a. durch Sickerblutungen) die Eisenabsorption bzw. die Hämoglobinsynthese,
- eine zusätzliche Infekt- oder Tumoranämie verhinderte ein Wirksamwerden der Eisenbehandlung, d. h. die Hb-Synthese,
- die Eisenabsorption war mangelhaft.

In die Differentialdiagnose der Eisenmangelanämie sind die Infekt- und Tumoranämie (Kap. 11.3.3), die Thalassämien (Kap. 11.3.3) sowie die Gruppe der sideroblastischen Anämien (Kap. 11.3.3) einzubeziehen, zumal auch bei diesen Anämien hypochrome, mikrozytäre Erythrozyten vorliegen.

Infekt- und Tumoranämie

Bei Infekten, chronischen entzündlichen Krankheiten wie rheumatoide Arthritis, Pyelonephritis sowie bei nekrotisierenden Tumoren kommt es sowohl zu einem „Abströmen" des aufgenommenen Eisens in das Monozyten-Makrophagen-System als auch zu einer Blockierung der Freisetzung von Eisen aus diesen Speichern. Dadurch steht es für die Hämoglobinbildung nicht mehr zur Verfügung, so daß eine hypochrome Anämie resultiert (obwohl die Gesamteisenmenge im Körper sogar erhöht sein kann).

Das Eisen wird offenbar in das Monozyten-Makrophagen-System verlagert, da es hier zur *Entgiftung von Toxinen* benötigt wird. Die Hämoglobinbildung wird hierbei gegenüber anderen aktuellen Erfordernissen erst einmal zurückgestellt.

Die Pathogenese der Infektanämie ist komplex und setzt sich aus einer Reihe von Teilstörungen zusammen:

- eine Eisenverteilungsstörung, da Eisen im Monozyten-Makrophagen-System aufgenommen wird
- eine gestörte Hämoglobinsynthese mit gesteigerter Ausscheidung von Porphyrin und seinen Vorstufen
- eine gestörte Erythrozytenneubildung durch Mangel an Zellhäminen und Hämoglobin und
- eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer.

Die Symptomatik entspricht der einer Eisenmangelanämie. Bei jeder Entzündung mikrobieller Genese, aber auch bei einschmelzenden Gewebsprozessen von Geschwülsten, finden sich die gleichen gesetzmäßigen Veränderungen: Der Serumeisenspiegel wird erniedrigt gefunden. Das Hämosiderin- und Ferritineisen übt wichtige Entgiftungsfunktionen aus, die als unspezifische Abwehrmechanismen gelten müssen. Neben der beschleunigten Abwanderung des Eisens aus dem Blutplasma findet sich ein verminderter Eiseneinbau in die Erythroblasten des Knochenmarks; dieser Eisenmangel führt wiederum zum Anstau des Protoporphyrins und seiner Vorstufen in den kernhaltigen Zellen der Erythrozytopoese. Die Zellreifung ist dadurch im ganzen verzögert.

Für die Diagnose ist von Bedeutung, daß sich im Knochenmark nach Darstellung des Eisens kaum Sideroblasten finden, jedoch läßt sich seine Anhäufung in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems leicht feststellen. Die totale Eisenbindungskapazität ist bei der Infektanämie erniedrigt. Das Prinzip dieser Anämieform entspricht am ehesten einer Eisenverwertungsstörung.

Eine Behandlung mit Eisen führt nicht zur Behebung der Anämie, weil das verabfolgte Eisen wiederum in das Monozyten-Makrophagen-System abwandert und der Hämsynthese nicht zur Verfügung gestellt wird. Sinnvoll ist in jedem Fall eine kausale Behandlung der Infekt- bzw. Tumoranämien.

Sideroblastische Anämien

Bei den sideroblastischen Anämien handelt es sich um eine Gruppe von Anämien, bei welcher eine Störung der Hämoglobinsynthese auf

Grund einer Eiseneinbaustörung in das Hämoglobinmolekül vorliegt, die sich durch das Auftreten von ringförmig um den Kern von Erythroblasten angeordneten Eiseneinlagerungen mittels einer Eisenfärbung des Knochenmarkausstrichs erkennen läßt.

Hinsichtlich der Ätiologie kommen angeborene und erworbene Enzymdefekte ursächlich in Betracht.

Hereditäre Formen: Anaemia hypochromica sideroachrestica hereditaria; Thalassämien.

Erworbene Formen: Anämie bei Blei-, Alkohol- und anderen Intoxikationen. Sie können auch nach Verabfolgung von Medikamenten wie Chloramphenicol und Isoniazid beobachtet werden. Zu dieser Gruppe lassen sich auch Anämien beim myelodysplastischen Syndrom rechnen (s. Kap. 11.2.4.6). Hier sind ebenfalls Anämien bei Urämie, idiopathische Formen und Pyridoxin-sensible Anämien einzuordnen. Diesen meist hypochromen Anämien mit Hypersiderämie liegt eine verminderte Hämoglobinbildung durch eine Störung

- des Porphyrinstoffwechsels
- des Eiseneinbaues oder
- der Globinsynthese zugrunde.

Neben einer Vermehrung des ungenutzten Eisens werden je nach Art der Störung der Hämsynthese auch Anstauungen von Zwischenprodukten der Porphyrinsynthese festgestellt. Diese vermehrt anfallenden Stoffe werden meist mit dem Urin ausgeschieden und geben wichtige diagnostische Hinweise.

Die Symptomatik der sideroblastischen Anämien ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- totale oder partielle Hypochromie der Erythrozyten
- Hypersiderämie
- refraktäres Verhalten gegen Eisentherapie (deshalb auch als „refraktäre Anämien“ bezeichnet)
- Hyperplasie der Erythrozytopoese im Knochenmark
- Vermehrung der Sideroblasten im Knochenmark mit Auftreten grobkörniger ringförmig um den Zellkern angeordneter Eisengranula in größerer Zahl (Nachweis mit Berliner-Blau-Reaktion)
- stark verminderter Einbau von ^{59}Fe in die Zellen der Erythrozytopoese
- normale oder nur wenig verkürzte Erythrozytenlebenszeit
- starke Siderose der Leber und anderer Organe bis zum Bilde einer sekundären Hämosiderose.

Im peripheren Blut finden sich durch diese Situation Veränderungen, die etwa denen einer Eisenmangelkrankheit entsprechen. So weisen die Erythrozyten meistens einen verminderten Hämoglobingehalt auf. Der MCH-Wert liegt unter 25 pg. Die auftretenden Formveränderungen der Erythrozyten sind recht unterschiedlich; besonders häufig finden sich sog. Kokardenzellen.

Eine nicht so seltene Ursache einer erworbenen sideroblastischen Anämie ist die Bleiintoxikation (Saturnismus). Auch hier besteht eine enzymatisch bedingte Störung der Hämsynthese.

Sowohl die Bildung der δ-Aminolävulinsäure, des Porphyrinringes, als auch der Einbau des Eisens in das Protoporphyrin durch die Hämsynthetase sind blockiert. Der Anstau des Protoporphyrins bedingt einen Rückstau zum Koproporphyrin, das ebenfalls im Harn vermehrt ausgeschieden wird, während in den Erythrozyten das Protoporphyrin erheblich vermehrt ist. Außerdem ist die Ausscheidung der δ-Aminolävulinsäure im Harn beträchtlich erhöht. Sie geht etwa mit der Bleiaufnahme des Organismus parallel. Dies ist ein wichtiger diagnostischer Hinweis für das Vorliegen einer Bleiintoxikation; denn eine derartige Vermehrung ist sonst nur noch beim Krankheitsbild der akuten Porphyrie zu beobachten. Bei dieser findet sich jedoch außerdem sehr reichlich Porphobilinogen.

Die ausgeprägte chronische Bleivergiftung ist durch das Auftreten von Bleikoliken, Nervenlähmungen, rauchgrauem Bleikolorit der Haut und einem Bleisaum am Zahnfleisch gekennzeichnet.

Die zur Anämie führende Hämsynthesestörung weist als zytomorphologisches Substrat eine mehr oder weniger starke basophile Punktierung der Erythrozyten auf, die bereits bei der in den Laboratorien routinemäßig durchgeführten Pappenheim-Färbung erkennbar ist.

Eine ausgeprägte sideroblastische Anämie kann bei Alkoholabusus auftreten. Bei Alkoholkarenz geht schon nach wenigen Tagen der Anteil der Sideroblasten zurück.

Die Differentialdiagnose hat eine weitere Form der erworbenen sideroblastischen Anämien zu berücksichtigen, die durch Pyridoxingaben zu bessern oder sogar zu heilen ist. Durch Gifte und Medikamente (u. a. durch Isoniazid [INH]) können Pyridoxin-sensible Anämien hervorgerufen werden, bei denen kein absoluter Vitaminmangel, sondern eine Störung der Pyridoxinphosphorylierung im Knochenmark als Ursache möglich ist.

Diese Pyridoxin-sensible Anämie ist durch ausgesprochene Hypochromie der Erythrozyten, Mikrozyten, Anisozytose und Vermehrung polychromatischer Erythrozyten im peripheren Blut bei erhöhtem Serumeisenspiegel gekennzeichnet, während im Mark eine Hyperplasie der Erythrozytopoese vorliegt.

Eine Tryptophanbelastung kann einen Vitamin-B_6-Mangel des Organismus als Ursache einer vorliegenden Anämie aufdecken. Vitamin B_6 ist in Form des Pyridoxalphosphats am Tryptophanabbau beteiligt. Bei Pyridoxinmangel wird somit zugeführtes Tryptophan nur unvollständig abgebaut, so daß Metaboliten, insbesondere Xanthurensäure, im Urin ausgeschieden werden. Diese lassen sich fotometrisch bestimmen, so daß Rückschlüsse auf ein Vitamin-B_6-Defizit möglich sind.

Bei der Behandlung *der chronischen Bleiintoxikation* haben sich Calcium-EDTA-Präparate bewährt.

Man verabfolgt 20 mg/d als Infusion in 500 ml einer 5 %igen Glucose- oder Lävuloselösung. Nach 3tägiger Behandlung folgen 3 Tage Pause. Diese Reihenfolge wird 5- bis 10mal je nach Schwere der Intoxikation und der Verträglichkeit des Präparates wiederholt.

Da Calcium-EDTA Nierenschädigungen hervorrufen kann, muß auf eine evtl. Proteinurie geachtet und die Behandlung dann abgebrochen werden. Vitamin B_1 und B_{12} werden bei Nervenschädigungen zusätzlich wiederholt gegeben. Bei kolikartigen Beschwerden sind Spasmolytika angezeigt.

Die *Behandlung der Pyridoxin-sensiblen Anämien* ist mit Vitamin-B_6-Präparaten erfolgreich. Andere Formen der sideroblastischen Anämien sprechen auf eine Therapie nicht an.

Thalassämien

Bei den Thalassämien handelt es sich um Auswirkungen von Hämoglobinbildungsstörungen und zwar um das Unvermögen der Synthese einer oder mehrerer Globinketten. Dadurch ergibt sich eine unausgewogene Globinkettenproduktion, die wiederum eine ineffektive Erythrozytopoese, eine Hämolyse bzw. ein hämolytisches Syndrom und eine unterschiedlich ausgeprägte Anämie bewirken kann.

Da die Strukturvarianten des Hämoglobins (siehe Kap. 11.1.3.3) und die Thalassämie bei den Bewohnern mancher Länder relativ häufig auftreten, ist ein Vorkommen beider genetischen Defekte bei ein und demselben Menschen möglich.

Bei der kompletten oder partiellen Bildungsstörung der Alpha-Ketten wird von Alpha-Thalassämie, entsprechend bei einer Störung der Beta-Ketten von Beta-Thalassämie gesprochen.

Die verschiedenen Thalassämieformen lassen sich überwiegend aufgrund unterschiedlicher Charakteristika gut diagnostizieren.

Der klinische Phänotyp bei den Alpha-Thalassämien ist weitgehend abhängig von der Anzahl der Gen-Deletionen. Da die α-Ketten von 2 α-Genen codiert werden, sind 4 genetische Konstitutionen für die α-Thalassämien zu erwarten: α-/αα; α-/α-; --/α-; --/--. Bei den Beta-Thalassämien ist dagegen die molekulare Pathogenese komplexer, da die verschiedenen Gen-Deletionen nicht so bedeutsam sind, wohl aber die sehr unterschiedliche Synthesefähigkeit der Beta-Ketten.

Epidemiologie. Die Beta-Thalassämie ist unter der Bevölkerung des Mittelmeerraumes (mit 5–20 %) häufig. Dies gilt auch für einige Länder des Mittleren Ostens, für Teile von Indien und Pakistan sowie Südost-Asiens. Zudem kommt die Beta-Thalassämie offenbar auf der gesamten Welt in Form von Spontanmutationen vor. Das Auftreten der Alpha-Thalassämie deckt sich nicht mit dem der Beta-Thalassämie. Unter der asiatischen Bevölkerung ist die Alpha-Thalassämie gegenüber der Beta-Thalassämie bevorzugt anzutreffen.

Die Symptomatik hängt bei den Merkmalsträgern einer *Alpha-Thalassämie* von der Anzahl der Gen-Deletionen ab: Fehlt eines der vier Gene, so liegt ein subklinisches Erscheinungsbild vor: Es handelt sich um eine heterozygote Thalassämie.

Merkmalsträger mit Deletion von zwei der vier Alpha-Ketten-Gene haben entweder eine homozygote Alpha-Thalassämie 2 (α-/α-) oder eine heterozygote Alpha-Thalassämie 1 (--/αα). Bei diesen Individuen bestehen hämatologische Befunde, *jedoch keine Anämie.* Eine ausreichend kompensierte hämolytische Anämie mit Mikrozyten und Kokardenzellen findet sich bei einer Deletion von drei Alpha-Ketten-Genen (--/α-). Bei einer Deletion aller vier Alpha-Ketten-Gene kommt es zur Ausbildung eines nicht lebensfähigen Kindes.

Merkmalsträger der *Beta-Thalassämie* sind entweder heterozygot, homozygot oder doppelt heterozygot. 25 % der Nachkommen von zwei heterozygoten Merkmalsträgern der Beta-Thalassämie sind homozygot, d. h. es liegt eine Thalassaemia major (Cooley-Anämie) vor. Auch die Vererbung des Beta-Thalassämie-Gens von einem Elternteil und eines Hämoglobinopathie-Gens (u. a. Strukturvariante der Beta-Kette) vom anderen Elternteil ist möglich. Dadurch ist der Merkmalsträger doppelt heterozygot (z. B. Sichelzell-Merkmal / Beta-Thalassämie). Insgesamt ist das klinische Bild bei der Beta-Thalassämie vorwiegend durch die recht unterschiedliche Bildung der Beta-Ketten gekennzeichnet, so daß es Merkmalsträger mit der Möglichkeit der Synthese einer begrenzten Menge einer Beta-Kette gibt ($Beta^+$-Thalassämie), während bei anderen wiederum diese fehlerhaft oder überhaupt nicht ausgebildet werden ($Beta^o$-Thalassämie).

Bei der *Beta-Thalassaemia major* besteht ein Krankheitsbild, das durch eine ineffektive Erythrozytopoese und ein meist ausgeprägtes hämolytisches Syndrom charakterisiert ist.

Durch einen Überschuß an Alpha-Ketten bilden sich in den Erythroblasten Innenkörper. Die Lebensdauer der Erythroblasten und Erythrozyten ist dadurch verkürzt.

Die *Beta-Thalassaemia minor* weist eine geringe oder sogar fehlende Symptomatik auf. Nicht selten wird die Diagnose auf Grund von Abweichungen der Erythrozytenform im Blutausstrich mehr zufällig gestellt.

Gelegentlich ist eine leichte Anämie und eine mäßige Splenomegalie vorhanden. Während die Prognose der Beta-Thalassaemia major durch die Entwicklung einer schweren Siderose der verschiedenen Organe, besonders auch des Herzens, ungünstig ist, kann die Lebenserwartung der Thalassaemia minor als normal eingeschätzt werden.

Die Diagnose einer Beta-Thalassaemia major ist bei Kranken mit einer schweren hämolytischen Anämie in Betracht zu ziehen. Im Blutausstrich finden sich erhebliche Form- und Größenabweichungen der Erythrozyten. In der Hb-Elektrophorese ist HbF stark vermehrt. HbA ist in wechselnder Menge vorhanden. Bei Kranken mit einer $Beta^o$-Thalassämie fehlt HbA. Bei Beta-Thalassaemia major ist HbA_2 gegenüber der Norm verdoppelt, gelegentlich auch normal.

Auch bei Verdacht auf Beta-Thalassaemia minor ist die Diagnose durch eine Hb-Elektrophorese zu sichern. HbA_2 ist dabei mengenmäßig verdoppelt (von 2,5 auf 5,0 %).

Verlauf.

Kranke mit *Beta-Thalassaemia major* haben eine verkürzte Lebenserwartung: Schwererkrankte erreichen das Erwachsenenalter kaum. Im Krankheitsverlauf entwickelt sich eine ausgeprägte Hämosiderose.

Diese ist auf eine unverhältnismäßig starke enterale Eisenresorption zurückzuführen. Letztlich tritt der Tod infolge chronischer Hypoxie und Hämosiderose des Herzmuskels an Herzinsuffizienz ein.

Erreichen homozygote Merkmalsträger das Erwachsenenalter, so kann eine relativ günstige Variante ($Beta^+$-Thalassämie) angenommen werden. Das entsprechende Krankheitsbild wird als *Thalassaemia intermedia* bezeichnet.

Zur Behandlung der Thalassaemia major und intermedia sind supportive Maßnahmen geeignet. So zielen Bluttransfusionen in Form von Erythrozytenkonzentraten darauf ab, bei den Patienten einen Hämoglobinspiegel von 100 g/l zu halten und dadurch die enterale Fe-Resorption zu reduzieren.

Die früheren Vorbehalte gegen ein intensives Transfusionsprogramm wurden fallen gelassen, als man erkannte, daß sich dadurch die enterale Eisenresorption stark reduziert und die Proliferationsexpansion der Erythrozytopoese begrenzt. Auch läßt sich durch die Infusion von

Eisen-Chelatbildnern (Desferoxamin) die Entwicklung einer Hämosiderose verzögern.

Der durch eine Eisenüberladung auftretende Ausfall endokriner Organe ist zu substituieren. Zweckmäßig ist die langfristige Verabfolgung von Folsäurepräparaten. Die Splenektomie einer vergrößerten Milz kann die hämolytische Anämie günstig beeinflussen. Dies gilt besonders auch für eine Thalassaemia minor, bei welcher ein hämolytisches Syndrom vorliegt und die Milz nur mäßig vergrößert ist. Wegen der besonderen Infektgefährdung nach Splenektomie sollte diese im Kindesalter möglichst nicht durchgeführt werden (s. dazu auch Kap. 11.1.3.4).

Genetische Beratung und pränatale Diagnostik (DNA-Analyse in Amnionzellen) sind zweckmäßige Maßnahmen zur Prävention einer Thalassämie.

Hämoglobinopathien

Hämoglobinopathien sind durch abnorme Hämoglobine als Ausdruck genbedingter Strukturabweichungen in der Aminosäurensequenz der ß- oder α-Kette des Erwachsenenhämoglobins bzw. durch tetramere Struktur oder Anomalien in beiden Ketten verursacht. Die physikalischen Eigenschaften der gebildeten pathologischen Hämoglobine bestimmen das klinische Bild beim Merkmalsträger.

Vorbemerkungen

Da das menschliche Hämoglobinmolekül 584 Aminosäuren enthält, ergibt sich eine relativ große Zahl möglicher Globinstrukturvarianten. Bis heute sind weltweit mehr als 400 abnorme Varianten des menschlichen Hämoglobins gefunden worden. Diese bezeichnete man zunächst mit den Buchstaben des Alphabets (HbS, HbC, HbD, HbE usw.), später auch nach dem Ort bzw. der Region, in der der Merkmalsträger lebt (Hb Mexiko usw.). Die Benennung HbM Saskatoon läßt erkennen, daß die Aminosäurensubstitution eine Methämoglobinbildung bewirkt, die Ortsbezeichnung verweist auf den „Fundort".

Übereinkunftsgemäß wird bei Hämoglobinvarianten die für sie kennzeichnende Abwandlung, d. h. die in der Sequenznummer der Polypeptidkette ausgetauschten Aminosäuren angegeben (z. B. für HbS: $\alpha_2\beta_2 6$ Glu → Val).

Die bisher festgestellten Strukturvarianten sind überwiegend seltene Mutationen, die vielfach nur auf eine einzige Familie begrenzt sind. Einige wenige Hämoglobinopathien (und zwar die Strukturvarianten von Hämoglobinen, die mit den Buchstaben S, C, D und E bezeichnet wurden), sind dagegen ausgesprochen häufig.

Bestimmte Hämoglobinopathien bewirken das klinische Erscheinungsbild einer Methämoglobinämie (s. Kap. 11.1.2.2), andere wiederum das eines hämolytischen Syndroms (s. Kap. 11.1.3.4) oder einer Polyglobulie (s. Kap. 11.1.4).

Sichelzell-Hämoglobinopathie, Drepanozytose

Der Sichelzell-Hämoglobinopathie sind Krankheitsbilder zuzuordnen, die durch die Anwesenheit des Sichel-Hämoglobins (HbS) bedingt werden, entweder im hetero- oder homozygoten Zustand oder auch in Verbindung mit einer anderen Hämoglobinabnormität.

Der heterozygote HbS-Merkmalsträger unterscheidet sich hinsichtlich seiner durchschnittlichen Lebenserwartung und der Frequenz seiner Krankenhausaufenthalte nicht von der übrigen Bevölkerung.

Bei diesen Individuen kommt es erst unter einer viel geringeren Sauerstoffspannung zu einer Sichelzellbildung als bei Homozygoten mit HbSS-Erythrozyten, so daß bei ihnen nur schwere hypoxische Zustände zu Sichelzellkrisen führen.

Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie (HbSS) leiden seit frühester Kindheit an einer Vielfalt ausgeprägter klinischer Manifestationen der Krankheit, so daß die Prognose beträchtlich begrenzt ist, wenn nicht die Möglichkeit einer optimalen Betreuung besteht.

Die Pathogenese der Sichelzellanämie ist durch die Eigenschaft des HbS gegeben, bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck seine Löslichkeit zu reduzieren, so daß es zur Ausbildung länglicher Kristalle in den Erythrozyten kommt, die zur kennzeichnenden Sichelung führen (Abbildung 11.5 f). Die Verschlechterung der Fließeigenschaften des Blutes hat reversible Aggregatbildungen in den verschiedensten Gefäßbereichen zur Folge. Die Lebensdauer der Sichelzellen ist verkürzt, so daß Hämolysen resultieren.

Die Epidemiologie der HbS-Hämoglobinopathie ist bestimmt durch ihr Auftreten in weiten Bereichen Äquatorialafrikas. So sind z. B. in Nigeria mehr als 30 % der Bevölkerung Merkmalsträger von HbS. Die starke Ausbreitung in diesen Regionen wird mit dem Vorteil von HbS-Merkmalsträgern erklärt, dadurch einen gewissen Schutz gegenüber Infektionen mit Plasmodium falciparum, dem Erreger der in diesen Gebieten endemischen tropischen Malaria, zu besitzen.

Die Symptomatik beginnt bei den Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie bereits in frühester Kindheit, nachdem HbF durch HbS ersetzt worden ist. Rezidivierende vasookklusive Manifestationen stehen im Vordergrund.

Die Gefäßverschlüsse gehen mit starken Schmerzen einher und befallen, meistens außerordentlich plötzlich, die verschiedensten Organe. Die Attacken folgen vielfach den gehäuften mehr oder weniger schweren Infekten. Im Bereich des Skelettsystems täuschen sie eine Osteomyelitis vor.

Die rezidivierenden Verschlußkrisen in der Milz bewirken im Laufe der Jahre einen Ausfall der Milzfunktion. Dadurch verschlechtert sich die Abwehrsituation zunehmend.

Nicht selten treten schon in jungen Jahren schwere Pneumokokkenerkrankungen auf, wenn keine prophylaktische Impfung erfolgte. Schwere Infekte können eine massive Blockierung der Erythrozytenproduktion zur Folge haben. Auch durch Folsäuremangel werden derartige aplastische Krisen verursacht. Die Anämie wird zudem durch ein ausgeprägtes hämolytisches Geschehen unterhalten. Im Bereich der Unterschenkel bilden sich umfangreiche Ulzerationen.

Die vielfältigen Organschädigungen durch Mikro- und Makroinfarzierungen, die meist schwere Anämie sowie die verschiedensten rezidivierenden Infekte haben letztlich erhebliche Entwicklungsstörungen mit Minderwuchs und Kachexie zur Folge.

Die Prognose der Sichelzell-Hämoglobinopathie ist in ihrer homozygoten Manifestation schlecht. So erreichen nur solche Patienten das Erwachsenenalter, die in den Genuß einer guten Betreuung kommen können, eine Möglichkeit, die in Entwicklungsländern nicht generell gegeben ist.

Die Diagnose wird durch die typische Anamnese und die kennzeichnenden Befunde erleichtert. Eine Sicherung der Diagnose ist durch die *Hämoglobin-Elektrophorese* notwendig. Der gefärbte Blutausstrich ist mit seinen normochrom-normozytären Erythrozyten, den zahlreichen Schießscheibenzellen und den nur vereinzelten Sichelzellen wenig hilfreich.

Der Nachweis des Sichelzellphänomens ist im Objektträger-Deckglas-Präparat mikroskopisch leicht zu führen: Einem Blutstropfen auf einem Objektträger Metabisulfit (Abnahme des pO_2 durch Reduktionsmittel) zusetzen, Deckglas auflegen, mit Paraffin gut abdichten, 30 min liegenlassen. Bei Vorliegen von HbS läßt sich die Sichelung der Erythrozyten mikroskopisch erkennen.

Eine Differenzierung zwischen hetero- und homozygoten sowie doppelt heterozygoten Merkmalsträgern ist mit diesem Nachweis der Sichelung nicht möglich.

Bei der Behandlung der Sichelzellanämie stehen die sich wiederholenden Sichelzellkrisen im Vordergrund. Sie sind durch eine reichliche Flüssigkeitszufuhr günstig zu beeinflussen (2–3 l/m^2 über 24 Std.). Die anhaltenden Schmerzen erfordern eine ausgiebige Anwendung von Analgetika. Bei leichten Krisen kann Acetylsalicylsäure ausreichen. Morphinhaltige Medikamente sind nur bei schwerstem Krankheitsverlauf indiziert. Bei derartigen Situationen sind Austauschtransfusionen notwendig.

Um den HbS-Anteil im Blut zu reduzieren, werden prophylaktisch Bluttransfusionen in der Schwangerschaft, präoperativ und auch bei aplastischen Krisen eingesetzt. Wiederholt über einen längeren Zeitraum angewendet, wird dadurch versucht, die Frequenz der Krisen zu vermindern.

In naher Zukunft wird eine Gentherapie wirkungsvoll sein.

Megaloblastäre Anämien

Vorbemerkungen

Den megaloblastären Anämien liegt eine Störung der Desoxyribonukleinsäure-Synthese zugrunde. Betroffen davon sind solche Zellsysteme, die einen starken Zellumsatz ha-

ben. Innerhalb der Blutzellbildung betrifft es besonders die Erythrozytopoese. In erster Linie ist die Reifung der Kerne und damit der Zellteilungsmechanismus beeinträchtigt. Die Entwicklung des Zytoplasmas und die Bildung des Hämoglobins verlaufen ungestört. So bleiben die kernhaltigen Zellen der Erythrozytopoese, die „Megaloblasten", durch Ausfall der Mitosen groß und weisen zudem vielfältige Mitosestörungen auf.

Bereits innerhalb des Knochenmarks kommt es bei intensiver Produktion dieser Megaloblasten zu ihrer vorzeitigen Ausmusterung, so daß eine weitgehend *ineffektive Erythrozytopoese* vorliegt.

Durch die verkürzte Lebensdauer der an das Blut abgegebenen großen ovalen Erythrozyten – ein MCV von 110 fl ist nicht ungewöhnlich – finden sich zudem die *Symptome einer hämolytischen Anämie.*

Ätiologie.

Die meisten megaloblastären Anämien sind durch einen Mangel an Vitamin B_{12} und/oder Folsäure bedingt.

Dieser Mangel kann verschiedenste Ursachen haben (s. Tab. 11.1 und Abb. 11.14). Seltener sind andere Ursachen für eine solche Entwicklung verantwortlich zu machen. So konkurrieren bestimmte Medikamente als Antimetabolite mit dem DNA-Stoffwechsel (u. a. Purin-Antagonisten: 6-Mercaptopurin, Azathioprin; Pyrimidin-Antagonisten: Cytosin-Arabinosid, 5-Fluorouracil). Megaloblastäre Anämien sind auch bei den seltenen Erythroleukämien (FAB-Klassifikation der akuten Leukämien M 6) und der kongenitalen dyserythropoetischen Anämie zu beobachten.

Pathogenese. Das Vitamin B_{12} ist ein dem Porphyrinring ähnlicher Komplex einer organometallischen Verbindung von rubinroter Farbe. Dieses Ringsystem der Cobalaminkoenzyme – der Corrinring – enthält ein zentrales Kobaltatom.

Vitamin B_{12} muß mit der Nahrung zugeführt werden. Der minimale tägliche Bedarf ist mit 2,5 µg sehr gering und findet sich in Fleisch und Milch. Vitamin B_{12} bindet sich im Intestinaltrakt mit einem gastrischen R-Proteid zu einem zunächst stabilen Komplex.

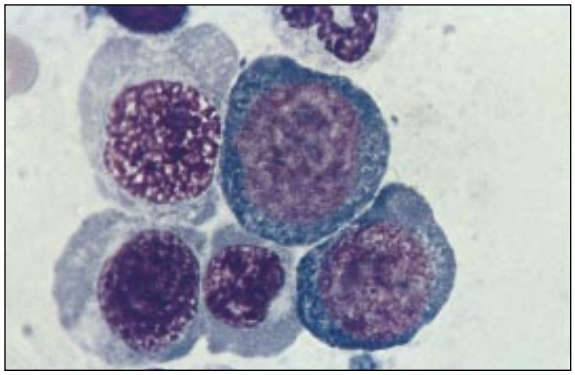


Abb. 11.14 Knochenmarkausstrich bei Vitamin-B_{12}-Mangel-Anämie. Mehrere Megoblasten

Im Duodenum löst sich das Vitamin B_{12} und bindet sich an ein von den Parietalzellen des Magens gebildetes Glycoprotein, den Intrinsic Factor (IF). Dieser gegenüber der Verdauung resistente Komplex wird im unteren Ileum durch spezifische Rezeptoren am mukosalen Bürstensaum gebunden, resorbiert und über Transportproteine (Transcobalamine) an das Blut abgegeben. Vitamin B_{12} kann in bestimmten Speichern (u. a. Leber) deponiert werden. Diese Speicher reichen für maximal 3–6 Jahre, wenn der Nachschub unterbrochen wird.

Tabelle 11.1 Ursachen der megaloblastären Anämien durch Vitamin B_{12}-Mangel

1.	Ungenügendes Angebot (Extremer Vegetarismus)
2.	Malabsorption
2.1	Ungenügende Bereitstellung von Intrinsic Factor – Chronische atrophische Gastritis (autoantikörper- oder bakteriell bedingt) bei perniziöser Anämie – Gastrektomie – Kongenitales Fehlen bzw. funktioneller Defekt des IF
2.2	Krankheiten des terminalen Ileums – Enteritis regionalis/M. Crohn – Tropische und einheimische Sprue – Gliadininduzierte Enteropathie (Zöliakie) – Überstürzte Darmpassage bei Karzinoid-Syndrom – Darmwandveränderungen (u. a. bei Amyloidose, Sklerodermie) – Dünndarmresektion Erblicher Defekt der enteralen Vitamin B_{12}-Absorption (Ismerlund-Grasböck-Syndrom)
2.3	Kompetitiver Verbrauch von Vitamin B_{12} – Fischbandwurm-Infestation – Blind-loop-Syndrom – Gastro-kolische Fistel
2.4	Varia – Transcobalamin-II-Defekt – Stickstoffoxid

Von den *biochemischen Funktionen des Vitamin B_{12}* im Säugetierorganismus wurden eine Reihe von Reaktionsschritten im Zwischenstoffwechsel bekannt, die nur bei Mitwirkung von Vitamin B_{12} ablaufen. Hierzu gehören unter anderem die Übertragung von Methylgruppen und die Mitwirkung bei der Biosynthese der Nucleinsäuren, insbesondere der DNA. Für diese beiden Reaktionen ist außerdem das gleichzeitige Vorhandensein von Folsäure erforderlich (Abb. 11.15).

Störungen der Vitamin-B_{12}-abhängigen biochemischen Prozesse wirken sich deshalb vornehmlich dort aus, wo Zellen, beispielsweise infolge rascher Vermehrung, einen hohen Bedarf an DNA haben, wie dies u. a. im Knochenmark bei der Erythrozytopoese der Fall ist.

Das *Vitamin Folsäure* wird mit Früchten und Gemüse aufgenommen. Infolge des geringen Bedarfs des Organismus kommt es erst nach Monaten zu einem Aufbrauch der mit 5–20 mg gefüllten Speicher.

Wahrscheinlich hat sowohl das Vitamin B_{12} als auch die Folsäure jeweils seine spezielle Stoffwechselwirkung.

Bestimmte Stoffwechselfunktionen sind offenbar nur durch eine optimale Quantität *beider* Vitamine gegeben. Bei einem Defizit des einen Vitamins wird vom Organismus zunächst eine Kompensation durch Beanspruchung des anderen versucht. Häufig genug führt ein erheblicher Mangel von einem Vitamin jedoch auch zu einer ungenügenden Absorption des anderen. Noch ungeklärt ist, warum sich bei nur geringem Defizit jedoch ein gegensätzliches Verhalten der Vitamin-B_{12}- und der Folsäurespiegel im Blut einstellt.

Zwischen dem Vitamin B_{12} und dem Folatmetabolismus bestehen enge Zusammenhänge. So ist der Folatmetabolismus gestört, wenn die Konversion von Homocystein zu Methionin durch Methylcobalamin als essentieller Kofaktor unzureichend ist. Folat wird dadurch als Methyltetrahydrofolsäure gefangengehalten. Hierin liegt offenbar der eigentliche Grund für die defekte DNA-Synthese bei Patienten mit einem Vitamin B_{12}-Mangel, die dann zu der Ausbildung von Megaloblasten führt. Diese unzureichende Konversion von Homocystein zu Methionin wird auch für die bei Vitamin-B_{12}-Mangel auftretenden neurologischen Ausfälle verantwortlich gemacht.

Megaloblastäre Vitamin-B_{12}-Mangelanämie (Perniziöse Anämie, Morbus Addison-Biermer)

Die Erkrankung ist durch Störung der Aufnahme von Vitamin B_{12} bedingt, die zu einer starken Erniedrigung des Vitamin-B_{12}-Spiegels im Blut führt und mit einer komplexen Symptomatik einhergeht, und zwar mit

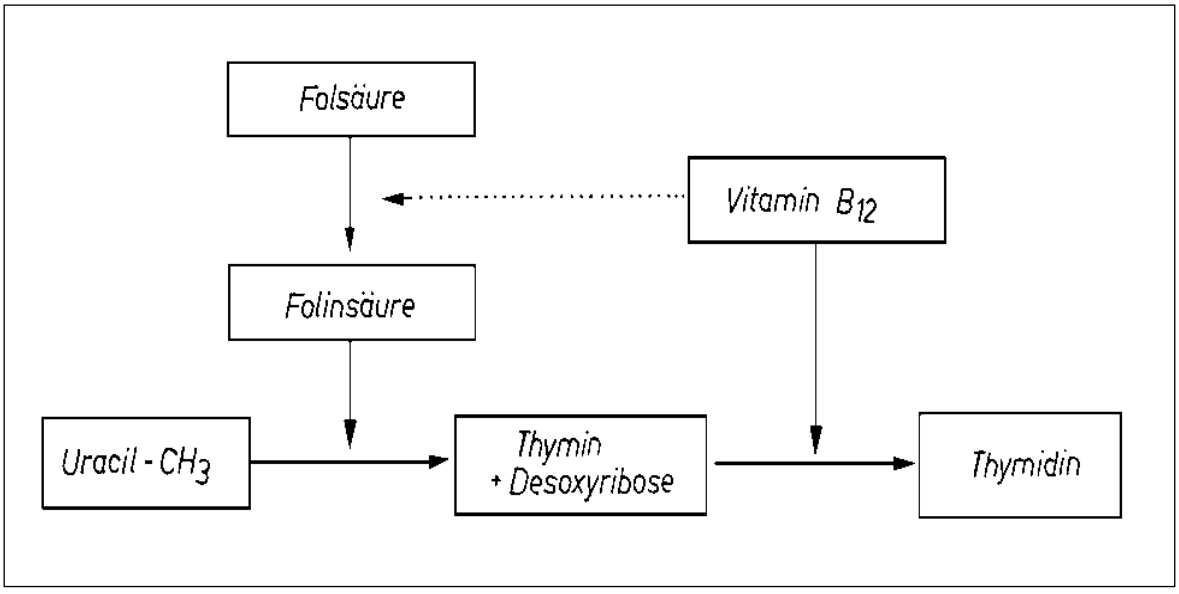


Abb. 11.15 Beziehungen zwischen Vitamin B_{12} und Folatstoffwechsel

- *Störungen im Bereich der Blutbildung, speziell der Erythrozytopoese, die letztlich eine hyperchrome, makrozytäre Anämie bewirken,*
- *Veränderungen im Verdauungstrakt in Form einer chronischen atrophischen Gastritis mit Pentagastrin-refraktärer Achlorhydrie und*
- *Ausfälle in Zentralnervensystem in Form einer funikulären Strangerkrankung sowie psychischer Störungen, insbesondere Depressionen.*

Ätiologie. Als häufigste Ursache eines Vitamin-B_{12}-Mangels liegt in Europa und Nordamerika eine *chronische atrophische Gastritis* mit Ausfall der Salzsäure- und der Intrinsic-Factor-Produktion vor. Dadurch wird die Absorption des Vitamin B_{12} blockiert. Bei etwa zwei Drittel der Patienten wird eine Infektion mit Helicobacter pylori als Ursache in Betracht gezogen. Ein Drittel dieser Kranken weist eine Immungastritis auf, wobei Autoantikörper gegen ein in den Belegzellen lokalisiertes Antigen gefunden werden. Außer diesen Belegzellautoantikörpern wurden zusätzlich Antikörper gegen den Intrinsic Factor gefunden. Es handelt sich dabei um zwei Antikörpertypen, von denen der eine die Bindung des Vitamin B_{12} an den Intrinsic Factor blockiert, während der andere den Intrinsic-Factor-Vitamin B_{12}-Komplex bindet.

Zudem werden gegen die Parietalzellen des Magens gerichtete Antikörper in Speichel und Magensaft dieser Kranken gefunden. Neben humoralen spielen offenbar auch zelluläre Immunmechanismen eine Rolle. So reagieren bei Verwendung von Intrinsic Factor als Antigen im Lymphozyten-Transformations-Test 70–80 % der Patienten mit perniziöser Anämie positiv. Untersuchungen in jüngster Zeit bestätigen die frühere Annahme, daß ein hereditärer Faktor bei dieser Vitamin-B_{12}-Mangelanämie bedeutsam ist. So ist der Anteil der Blutsverwandten, bei denen derartige Antikörper gefunden werden, ohne daß ein Hinweis für eine Erkrankung besteht, deutlich höher als bei nicht verwandten Kontrollpersonen. Angenommen wird, daß ein Gen die Entwicklung derartiger Antikörper kontrolliert, das wiederum von einem anderen Gen kontrolliert wird und sich dominant autosomal vererbt.

Auffallend ist, daß weitere durch Autoantikörper verursachte Syndrome und Erkrankungen, insbesondere solche der Schilddrüse mit Hyper- und Hypothyreose, aber auch Vitiligo, erworbene autoimmunhämolytische Anämien (mit positivem Coombs-Test) häufiger als erwartet mit einem Morbus Addison-Biermer zusammentreffen. Derartige Syntropien im Sinne von *„Overlapping-Syndromen“* werden relativ häufig bei Autoimmunerkrankungen beobachtet.

Für die Epidemiologie der Erkrankungen ist die Bevorzugung des höheren Lebensalters bedeutungsvoll. Mehr als 85 % der Kranken haben bei Diagnosestellung das 50. Lebensjahr überschritten; mehr als 50 % sind älter als 70 Jahre. Frauen erkranken häufiger als Männer. In Mitteleuropa ist mit eine Morbidität von 1:1000 zu rechnen. In Asien und Afrika fehlt die Erkrankung weitgehend.

Die Symptomatik der Vitamin-B_{12}-Mangelanämie umfaßt hauptsächlich drei Symptomenkomplexe (Abb. 11.16):

Der erste Kreis beinhaltet *Veränderungen am Verdauungstrakt*. So findet sich eine Atrophie der Zungenschleimhaut (Hunter-Glossitis), der vielfach schmerzhafte Rötungen vorausgehen; Veränderungen der Pharynxschleimhaut mit Beschwerden wie bei einem Plummer-Vinson-Syndrom sind nicht selten, besonders bei gleichzeitig bestehendem schweren Eisenmangel.
Am Magen liegt stets eine sekretorische Insuffizienz vor (mit Ausfall der Magensaftsekretion, der Salzsäureproduktion, der Enzymbildung und des Intrinsic Factors).

Druck und Völlegefühl im Oberbauch sowie gelegentliche Durchfälle mögen ihre Ursache oft in der Pentagastrin-refraktären Achlorhydrie haben, die der Manifestation der Anämie um Jahre vorausgehen kann. Diese funktionellen Ausfälle gehen mit dem pathologisch-anatomischen Befund einer chronischen atrophischen Gastritis mit Verlust des Funktionsepithels einher und sind als *Präkanzerose* (epitheliale Dysplasie) zu werten. Tatsächlich ist die Wahrscheinlichkeit für die Kranken, an Magenkrebs zu erkranken, dreimal höher als bei einer altersentsprechenden Vergleichspopulation.

Der zweite Kreis der klinischen Symptomatik umfaßt die *Veränderungen von Blut und Knochenmark*.

Im Vordergrund steht eine sich langsam entwickelnde Anämie mit Leistungsminderung, leichter Ermüdbarkeit, Ohrensausen und unbestimmten Herzbeschwerden sowie Kurzatmigkeit.

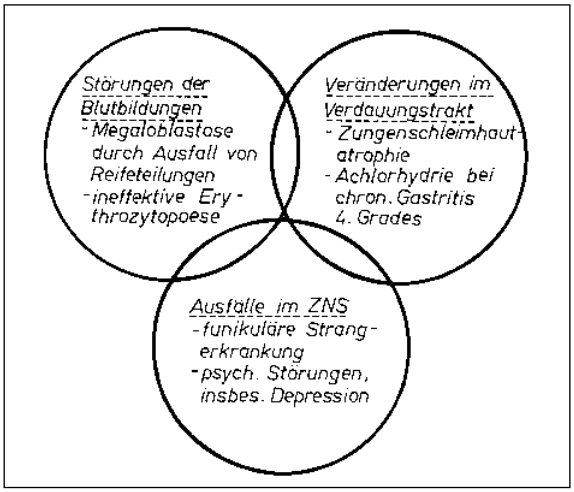


Abb. 11.16 Trias der klinischen Symptomatik bei Vitamin-B_{12}-Mangelanämie

Die schleichende Entwicklung der Erkrankung bedingt eine gewisse Gewöhnung an den Zustand der Anämie, so daß die Patienten den Arzt häufig erst relativ spät, d. h. mit starker Hämoglobinerniedrigung, aufsuchen. Die Patienten weisen bei der Blässe der Haut regelmäßig eine mehr oder weniger „strohgelbe“ Tönung auf. Dieses Hautkolorit und ein Subikterus der Skleren deuten darauf hin, daß neben der ineffektiven Erythrozytopoese auch ein hämolytisches Syndrom vorhanden ist. Dabei bedingen die fehlerhaft gebildeten Erythrozyten ihren vorzeitigen Abbau mit Erhöhung des indirekten Bilirubins im Serum und erheblicher Verminderung des Haptoglobins.

Die Anämie ist hyperchrom, d. h. der mittlere Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (MCH) überschreitet meist 2,17 fmol bzw. 35 pg. Die einzelnen Erythrozyten sind – durch Ausfall der Reifeteilungen der Erythroblasten – überwiegend makrozytär, wobei das Einzelzellvolumen (MCV) meist mehr als 110 fl beträgt. Die durch Entkernung der Megaloblasten entstehenden roten Blutkörperchen sind ovale Makrozyten. Im Blutausstrich finden sich aber auch sehr kleine Formen, so daß eine ausgeprägte Anisozytose resultiert.

Daneben ergibt sich außerdem eine unterschiedliche Anfärbung der Erythrozyten, eine Polychromasie, sowie eine Häufung unterschiedlichster Formen (Poikilozytose). Gelegentlich werden kernhaltige rote Blutzellen im Blutausstrich gesehen. Im Knochenmark ist bei starker Hyperplasie der Zellen der Erythrozytopoese mit weitgehender Verminderung des Fettmarks eine kennzeichnende Veränderung der Erythroblasten festzustellen.

Diese liegen in Form von *Megaloblasten* vor und sind zytomorphologisch durch eine feinnetzige Chromatinstruktur des Kerns, durch ihre besondere Größe sowie durch eine unterschiedliche Reifung von Kern und Zytoplasma charakterisiert. Der erheblich gesteigerte Zellgehalt im Knochenmark steht im Gegensatz zur Zellarmut des peripheren Blutes (ineffektive Erythrozytopoese).

Nicht nur die Zellen der Erythrozytopoese, sondern auch die Granulozyten und Megakaryozyten lassen die Folgen der Nucleoproteinsynthesestörung zytomorphologisch erkennen. Kennzeichnend sind im Knochenmark sog. Riesenmetamyelozyten und Riesenstabkernige, deren besondere Größe durch den Ausfall von Teilungen bedingt ist. Bei weiterer Ausreifung werden aus diesen Zellen segmentkernige Granulozyten mit mehr als 5 oder 6 Kernsegmenten (hochsegmentierte Granulozyten). Die Megakaryozyten sind oft größer als beim Gesunden. Ihre starke Kernsegmentierung führt zu knospen- und traubenartigen Kernformen.

Die Leukozyten- und Thrombozytenwerte im peripheren Blut liegen zahlenmäßig fast stets an der unteren Grenze der Norm oder tiefer.

Der dritte Symptomenkreis bezieht sich auf *Veränderungen des Zentralnervensystems.* Die angegebene Häufigkeit der entsprechenden Ausfälle ist in gewisser Weise von der Sorgfalt der neurologischen Untersuchung abhängig. Vielfältige neurologische Ausfälle wie Parästhesien und motorische Schwäche mit Gangstörungen sind durch eine funikuläre Strangerkrankung (funikuläre Myelose) verursacht, die mit Ataxie, Reflexausfall und Störungen der Tiefensensibilität und des Vibrationsempfindens einhergehen. Auch die immer wieder vorhandene Kälteüberempfindlichkeit ist nicht nur auf eine bestehende Anämie zu beziehen. Nicht selten stehen psychische Störungen im Vordergrund. Insbesondere bei Depressionen älterer Menschen ist an derartige Zusammenhänge zu denken.

Für die Sicherung der Diagnose des Vitamin-B_{12}-Mangels haben sich bewährt:

Peripherer Blutausstrich (ovale Makrozyten, hochsegmentierte segmentkernige Granulozyten) und

Knochenmarkausstrich bieten kennzeichnende Anhaltspunkte für das Vorliegen einer megaloblastären Anämie (Abb. 11.5d).

Die *radiometrische Bestimmung des Vitamin B_{12} im Blutserum* mittels des Radio-Vitamin-B_{12}-in-vitro-Tests benutzt das Prinzip der kompetitiven Protein-Bindungsanalyse, wobei eine bekannte zugegebene Menge an ^{57}Co-markiertem Tracer kompetitiert mit der Menge Cobalamin, die aus dem Probandenserum extrahiert wird, um die Bindungsstellen eines spezifischen Partners. In Abhängigkeit von der in der Probe vorhandenen Menge bleibt eine bestimmte Quantität des radioaktiven Tracers ungebunden und kann nach Abtrennung des vom Bindungspartner aufgenommenen Anteils gemessen werden.

Referenzwerte:	184–738 fmol/l Serum
Vitamin-B_{12}-Mangel:	< 111 fmol/l Serum
Vitamin-B_{12}-Mangel-Verdacht:	111–184 fmol/l Serum

Beim *Vitamin-B_{12}-Urinexkretionstest* nach Schilling (Abb. 11.17) erhält der Patient 19 MBq Radio-Cobalt-Vitamin-B_{12} oral in einer Kapsel verabfolgt, das nach 2 h aus dem Darm absorbiert ist. Es ist dann im Plasma und in lockerer Bindung in der Leber vorhanden. Zwei Stunden nach Einnahme der oralen Dosis wird 1 mg (1000 µg) Vitamin B_{12} als Ausschwemmungs- oder „flush"-Dosis gegeben, die die Plasmaproteine und das Gewebe absättigt und so eine Abwanderung des absorbierten, radioaktiv markierten Vitamin B_{12} in die Depots verhindert. Das nicht gebundene, markierte Vitamin B_{12} wird dann durch die Niere ausgeschieden. Beim Gesunden beträgt die im 24-h-Urin (nach Gabe der Testdosis) ausgeschiedene Aktivität mehr als 10 % der verabreichten Testdosis. Bei einer reduzierten oder fehlenden Radio-Vitamin-B_{12}-Absorption erfolgt eine verminderte bzw. keine Ausscheidung der Aktivität im Urin. Werte zwischen 5 und 10 % weisen auf eine eingeschränkte Absorption, solche unter 5 % sicher auf einen Intrinsic-Factor-Mangel oder eine Absorptionsstörung im Ileum hin.

Bei einer im 24-h-Urin ausgeschiedenen Radio-Vitamin-B_{12}-Aktivität unter 10 % ist eine Wiederholung des Tests unter Zugabe von 50 mg Intrinsic Factor (in Form von lyophilisiertem Schweinemagen-Pulver) angezeigt, wodurch differenziert werden kann zwischen einem absoluten Intrinsic-Factor-Mangel (bei deutlichem Anstieg der Vitamin-B_{12}-Urinexkretion gegenüber der Erstuntersuchung) und einer Vitamin-B_{12}-Malabsorption im Ileum (bei Ausbleiben eines Absorptionsanstiegs).

Vitamin-B_{12}-Bestimmung im Serum und Vitamin-B_{12}-Urinexkretionstest erlauben die Diagnose einer Vitamin-B_{12}-Absorptionsstörung bereits vor Auftreten ausgeprägter klinischer Symptome sowie nach Anbehandlung mit Vitamin B_{12}. Sie bieten die Möglichkeit einer Frühdiagnostik.

Der Erfolg einer Behandlung mit Vitamin B_{12}, erkennbar an der vermehrten vorübergehenden Retikulozytenausschwemmung („Retikulozytenkrise") zwischen dem 6. und 8. Tag nach der Vitamin-B_{12}-Gabe, wird zur Sicherung der Diagnose herangezogen.

Die Differentialdiagnose hat in erster Linie die *symptomatischen Megaloblastenanämien* zu berücksichtigen. Diese weisen gegenüber der autoimmunbedingten Vitamin-B_{12}-Mangelanämie gewisse Besonderheiten auf. Die faßbaren Grundkrankheiten sind sehr unterschiedlicher Natur. Megaloblastäre Anämien durch Fehl- oder Mangelernährung kommen beim Erwachsenen in Mitteleuropa kaum vor. Der Ausfall der Intrinsic-Factor-produzierenden Magenabschnitte durch totale Magenresektion, Magenwandinfiltration u. a. führt zu derartigen „perniziosiformen" Anämien.

Das Auftreten einer symptomatischen Vitamin-B_{12}-Mangelanämie richtet sich nach dem Umfang der Magenresektion. Frühestens ist erst nach 3–5 Jahren mit derartigen Folgeerscheinungen zu rechnen, da das bei der Operation vorhandene Vitamin-B_{12}-Depot noch solange vorhält.

Als ursächliche Faktoren einer Megaloblastose kommen auch einheimische und tropische Sprue, Zöliakie, Paramyloidose, Sklerodermie, überstürzte Darmpassage beim Karzinoidsyndrom, der Fischbandwurm und andere Erkrankungen des Darmes in Betracht.

Extrem selten wird bei jugendlichen Patienten eine Vitamin-B_{12}-Mangelanämie mit normalen Magenschleimhautbefunden beobachtet, die auf eine Intrinsic-Factor-Synthesestörung zurückzuführen ist.

In (postoperativen) Blindsackbildungen des Darmes, bei Darmstenosen, gastro-kolischen Fisteln und Dünndarmdivertikeln wird die zuge-

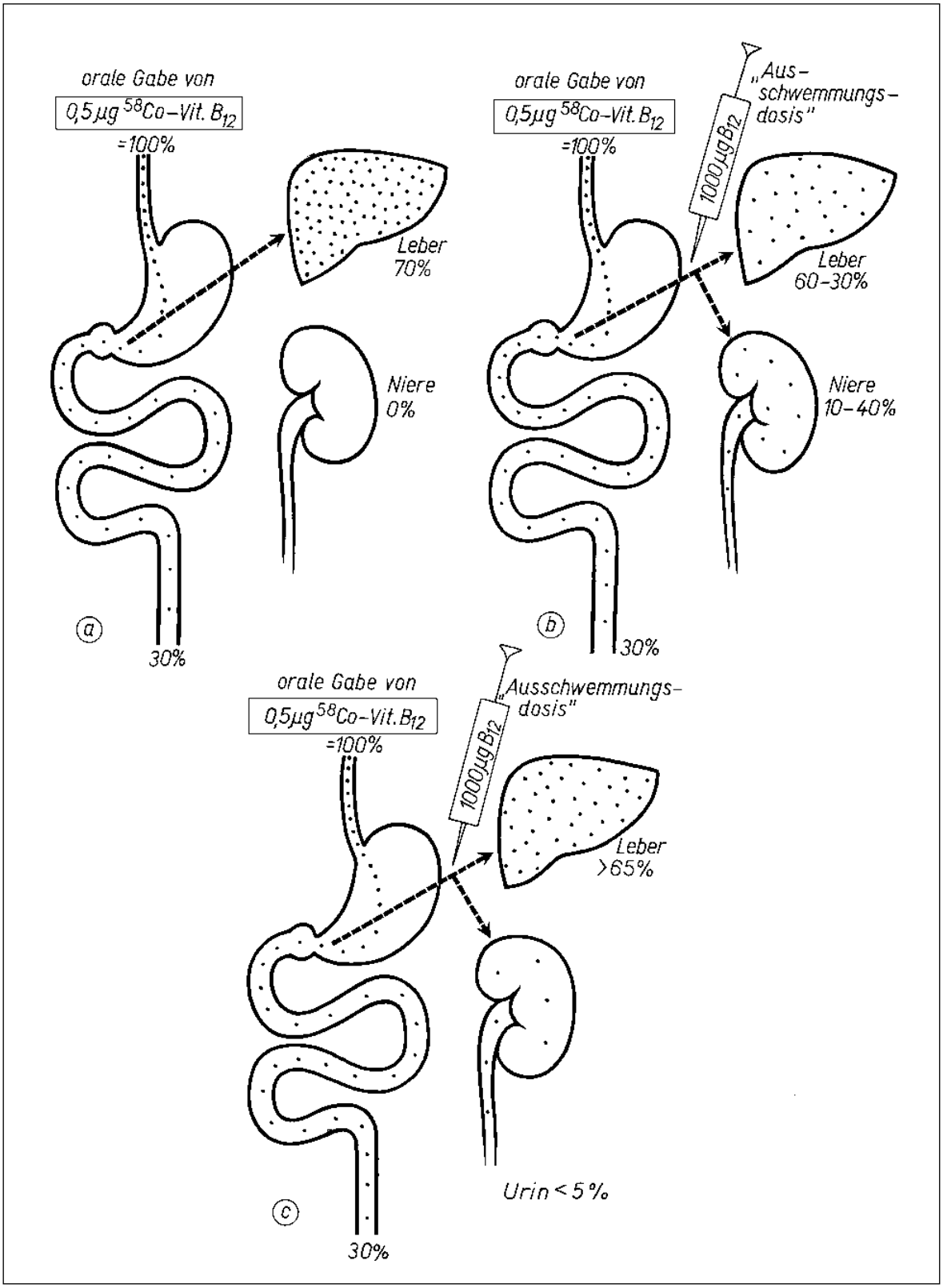


Abb. 11.17 Schematische Darstellung des Vitamin-B_{12}-Urinexkretitionstests (Schilling-Test)
a) beim Gesunden, ohne Ausschwemmungsdosis
b) mit Ausschwemmungsdosis
c) Verhältnis beim Morbus Addison-Biermer mit Ausschwemmungsdosis

führte Vitamin-B_{12}- und Folsäuremenge durch Ausbildung einer abnormen Darmflora zerstört (Abb. 11.18).

Megaloblastosen finden sich nicht selten bei stark proliferierenden Neoplasien, so besonders bei akuten Leukämien und Plasmozytom. Gegenüber einer Vitamin-B_{12}-Behandlung ist diese Gruppe resistent.

Bei einer Vielzahl von Ursachen kann ein *Folsäuremangel* auftreten. So bei

- ▶ *Mangelernährung*
- – folsäurearme Milch bei Säuglingen
- ▶ *gestörte intestinale Synthese bzw. Ausschaltung der Folsäure im Darm*
- – Dysbakterie
- – medikamentöse Blockierung (Antibiotika, Sulfonamide)
- ▶ *Absorptionsstörung*
- – Maldigestionssyndrom, Sprue
- – chronischer Alkoholismus mit entsprechenden morphologischen und funktionellen Schleimhautveränderungen
- – medikamentöse Blockierung
- ▶ *gestörte Utilisation*
- – Antivitamine, Folsäure-Antagonisten (Aminopterin, Amethopterin, Pyrimethamin), Trimethoprim, Hydantoine, Barbiturate, Primidon, orale Kontrazeptiva
- – Vitamin-C-Avitaminose
- ▶ *erhöhter Verbrauch* (meist mit gestörter Utilisation)
- ▶ bei Gravidität, Hämoblastosen, malignen Tumoren.

In Analogie zum Eisenmangel ist zwischen einem latenten, manifesten und dekompensierten Folsäuremangel zu unterscheiden.

Erst bei einem dekompensierten Folsäuremangel tritt eine makrozytäre Anämie auf. Der Folsäuremangel gilt als ein häufiger nutritiver Vitamin-Mangel, der in der gesamten Welt zu beobachten ist. In unseren Breiten tritt Folsäuremangel am häufigsten in der Schwangerschaft auf (bei etwa der Hälfte bis zwei Drittel der Graviden), jedoch kommt es nur selten zu einer folsäurebedingten Schwangerschaftsanämie.

Wegen des häufigen latenten Folsäure- und Eisenmangels während der Schwangerschaft ist eine Prophylaxe vom 150. Schwangerschaftstag an mit einem Folsäure-Eisen-Kombinationspräparat zu empfehlen.

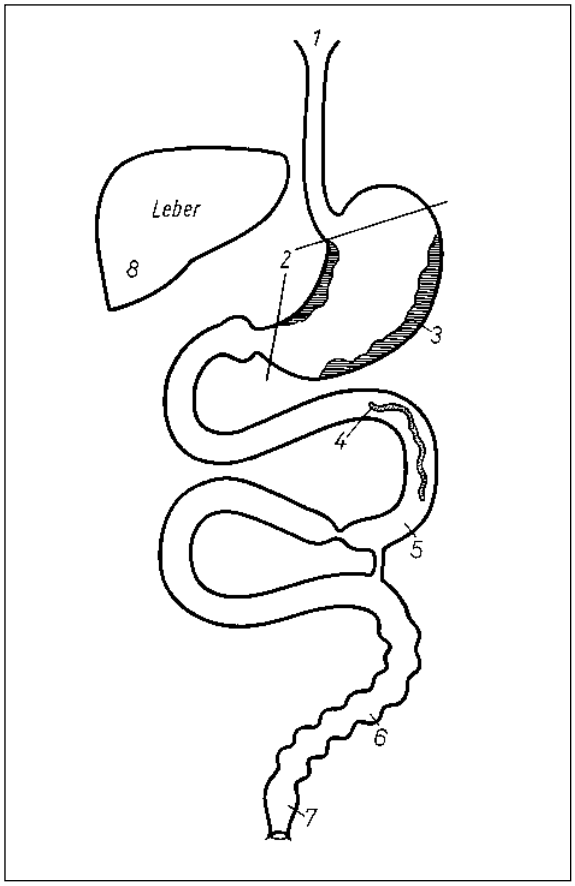


Abb. 11.18 Symptomatische Megaloblastenanämie
1 Fehl- und Mangelernährung (Kwashiorkor, Ziegenmilchanämie u. a.)
2 Absorptionsstörung (Zustand nach Magenresektion, frühestens 3–5 Jahre postoperativ)
3 Absorptionsstörung (Magenwandinfiltration bei Magenkarzinom, chronischer lymphatischer Leukämie, chronische Gastritis bei erhöhtem Alkoholkonsum mit nachfolgendem Folsäuremangel)
4 Mehrverbrauch (Fischbandwurm im Jejunum
5 Zerstörung von Vitamin B_{12} (Darmstrikturen und Anastomosen durch Ausbildung einer pathologischen Darmflora)
6 Absorptionsstörung (beschleunigte Darmpassage, Hypermotorik bei Sprue und Zöliakie, Karzinoid, Abführmittelmißbrauch)
7 Nucleoproteidsynthesestörung (durch Antikonvulsiva-Hydantoine, Folsäure-, Purin- und Pyrimidinantagonisten, Hämoblastosen)
8 Aufbrauch („Kontoschwund“ bei Schwangerschaft, Leberparenchymschaden)

Besondere Bedeutung ist dem Mangel an Folsäure bei Dauerhämolyse-Patienten beizumessen, da auf Grund ihres niedrigen Molekulargewichts die Folsäure dialysabel ist und dadurch leicht ein Defizit auftreten kann.

Es existiert ein Radioassay zur Folsäurebestimmung in Serum, Plasma oder Erythrozyten.

Die Behandlung *der symptomatischen megaloblastären Anämien* besteht – wenn möglich – in der Beeinflussung der Grundkrankheit oder/und in einer Substitution von Vitamin B_{12} bzw. Folsäure.

Bei nachgewiesenem Folsäuremangel ist durch eine orale oder parentale Substitution ein Behandlungseffekt zu erzielen. Eine prophylaktische Behandlung mit Folsäure, insbesondere in der Schwangerschaft, ist meistens ausreichend.

Die Therapie der Vitamin-B_{12}-Mangelanämie besteht in der Substitution von Vitamin B_{12}, das *parenteral* zu verabfolgen ist. Zu unterscheiden ist zwischen einer Initial- und einer Erhaltungstherapie.

Das für die Substitution zur Verfügung stehende Vitaminprodukt Cyanocobalamin wird, bevor es durch die Gewebe verwendet wird, in eine biologisch aktive Form umgewandelt.

Initial ist eine Dosis von 100 µg Vitamin B_{12} täglich i.m. über eine Woche notwendig. Die Injektionen können dann weniger häufig verabfolgt werden, jedoch sollte nach 6 Wochen eine Gesamtmenge von 2 000 µg gegeben worden sein.

Die *Erhaltungstherapie* erfordert lediglich eine i. m.-Injektion von jeweils 100 µg Vitamin B_{12} jeden Monat.

Die Retention des Cyanocobalamins beträgt bei einmaliger Gabe von 100 µg etwa 50 %, bei 1 000 µg etwa 1 %, so daß die Effektivität bei Verabfolgung hoher Dosierung nicht unbedingt verbessert wird.

Wichtig für den Kranken ist das Wissen um die unbedingte Notwendigkeit einer lebenslänglichen regelmäßigen (!) Substitutionsbehandlung.

Bei einer Verabfolgung einer höheren Dosis, z. B. 1000 µg jeden 2.–4. Monat, besteht ein größeres Rückfallrisiko!

Von einer oralen „Ersatztherapie“ in Form einer extrem hohen Vitamin-B_{12}-Dosis ist unbedingt abzuraten.

Der Erfolg der Behandlung ist verhältnismäßig rasch erkennbar. Bereits nach 2–3 Tagen ist das zytomorphologische Bild im Knochenmark weitgehend normalisiert. Die Retikulozytenkrise im peripheren Blut erreicht zwischen dem 6.–8. Tag ihren Höhepunkt. Je stärker die Anämie ausgeprägt ist, desto höhere Retikulozytenwerte treten auf. Die anderen Parameter des Blutes normalisieren sich erst nach Wochen. Blut- bzw. Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen sollten nur bei extremer Anämie verabfolgt werden.

Durch eine konsequente und ausreichende Substitutionsbehandlung ist eine völlige Korrektur der megaloblastären Anämie zu erzielen. Oftmals liegt außerdem ein Eisenmangel vor, der gleichfalls einer Therapie bedarf.

Ebenso wie bei der perniziösen Anämie ist auch bei einem Zustand nach totaler Gastrektomie oder bei ausgedehnter Schädigung der Magenmukosa eine parenterale Vitamin-B_{12}-Behandlung notwendig.

Das erhöhte Risiko der Entwicklung eines Magenkarzinoms bei Kranken mit einer chronischen atrophischen Gastritis erfordert (außer der regelmäßigen Vitamin-B_{12}-Substitution) in Abständen von 4–6 Monaten Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut sowie im Abstand von 2 Jahren eine Gastroskopie.

Endokrine Anämien

Im Mittelpunkt der Ursachen der Anämien bei den verschiedenen innersekretorischen Insuffizienzsituationen steht die teilweise erhebliche Zellbildungsstörung im Bereich der Erythrozytopoese.

Bei *Hypophysenvorderlappeninsuffizienz* geht die Anämie mit der Schwere der Erkrankung etwa parallel. Die Blutarmut ist dabei ohne bestimmte Symptomatik, denn die Allgemeinerscheinungen wie Müdigkeit und Leistungsinsuffizienz sind auch auf die Grundkrankheit zu beziehen. Die hypophysären Tropine wirken vermutlich auch im Hinblick auf die Hämatopoese über die entsprechenden Erfolgsorgane. Wie im Experiment bei hypophysektomierten Tieren, so ist auch beim Menschen durch eine Substitutionsbehandlung ein gewisser Erfolg möglich (siehe Tabelle 11.2).

Bei ausgeprägter *Hypothyreose* ist eine Anämie ebenfalls die Regel.

Wegen des gelblich blassen Hautkolorits der Myxödemkranken wird nicht selten zunächst an einen Morbus Addison-Biermer gedacht. Im

Tabelle 11.2 Auswirkung von Mangel und Überschuß einiger Hormone auf die Blutbildung

	Mangel	Überschuß
Wachstumshormon	Lymphozytopenie?	Lymphozytose
Schilddrüsenhormon	Anämie	Vermehrung der Erythrozyten und des Plasmavolumens
Adrenalin		Leukozytose (alle Blutzellsysteme beteiligt)
Glucocorticoide	Eosinophilie, Lymphozytose, Verminderung der neutrophilen Granulozyten im Blut, Anämie	Eosinopenie, Lymphopenie, Vermehrung der neutrophilen Granulozyten im Blut, Polyglobulie
Androgene Estrogene	Anämie?	Polyglobulie Anämie?

Blutausstrich finden sich ebenfalls häufig Makrozyten, jedoch ohne wesentliche Formabweichungen. Wie alle Proliferations- und Stoffwechselprozesse beim Myxödem langsam verlaufen, so wird auch im Bereich der Erythrozytopoese eine Verminderung der Retikulozytenwerte nachweisbar. Offenbar führt die geringere Hormonwirkung zu Veränderungen im Erythrozytenstoffwechsel selbst. Nicht selten findet sich ein zusätzlicher Eisenmangel. Durch eine entsprechende Substitutionsbehandlung schwindet mit dem wieder normalisierten Stoffwechsel auch die Anämie.

Das Bestehen einer Anämie kann lange Zeit das einzige offensichtliche Zeichen sein, hinter welchem sich eine *Nebennierenrindeninsuffizienz* verbirgt.

Schwäche und Adynamie werden dann fälschlich nur auf die Anämie bezogen. Mit zunehmendem chronischen oder auch akutem Elektrolyt- und Wasserverlust kann durch Exsikkose und folgende Hämokonzentration die Anämie verschwinden, bis schließlich das Bild der Addisonkrise vorliegt. Der durch entsprechende Behandlung zunächst ausgeglichene Elektrolyt- und Wasserhaushalt läßt wiederum Veränderungen der quantitativen zellulären Blutverhältnisse deutlich werden.

Bei der Nebenniereninsuffizienz sind außerdem Störungen des Eisenhaushalts häufig. Absorptionsstörungen bei Achlorhydrie und Abwanderung des Eisens in das Monozyten-Makrophagen-System, insgesondere beim Vorliegen einer Nebennierentuberkulose, mögen dabei ursächlich eine Rolle spielen.

Aplastische Anämien

Aplastische bzw. hypoplastische Anämien sind Erkrankungen, die auf einer Verminderung oder einem Ausfall der pluripotenten hämopoetischen Stammzellen- oder des hämopoetischen Mikroenvironment beruhen. Dadurch sind alle blutbildenden Zellsysteme betroffen, so daß eine Panzytopenie resultiert. Im allgemeinen ist eine chronische Form mit dieser Bezeichnung gemeint. Andere Bezeichnungen sind aplastisches Knochenmarksyndrom, Panmyelophthise, Knochenmarkinsuffizienz.

Eine Klassifikation unterscheidet hereditäre und erworbene Formen. Eine angeborene aplastische Anämie ist die Fanconi-Anämie, bei der außerdem multiple Mißbildungen des Skeletts, der Nieren und weiterer Organe zu finden sind und die bereits in früher Kindheit zum Tode führt. Eine ebenso ungünstige Prognose hat die sehr seltene aplastische Anämie mit Dyskeratosis congenita. Bei der kongenitalen hypoplastischen Anämie vom Typ Blackfan-Diamond, der Erythrogenesis imperfecta, liegt eine isolierte Schädigung der Erythrozytopoese vor.

Die Ätiologie ist höchstens bei der Hälfte der Kranken mit erworbener Knochenmarkinsuffizienz zu klären. Ein großer Teil bleibt jedoch hinsichtlich der ätiologischen Faktoren unsicher („idiopathische“ Knochenmarkinsuffizienz).

Die Zusammenhänge zwischen bestimmten exogenen Noxen und dem Auftreten eines aplastischen Knochenmarksyndroms sind für die ionisierenden Strahlen, die Viren der Hepatitis B und C, Parvovirus B19 sowie für bestimmte Chemikalien (s. Tab. 11.3) gesichert.

Besonders sind hier zu nennen Benzol/Benzen, verschiedene Pestizide sowie zahlreiche Medikamente.

Für viele Schad- bzw. Fremdstoffe ist es jedoch im Einzelfall nicht immer einfach, den Beweis für ihre Schadwirkung anzutreten, da die Zusammenhänge retrospektiv nicht so eindeutig zu klären sind, zumal die Latenzzeit der *dosisabhängigen Noxen* meistens nicht Wochen oder Monate, sondern Jahre betragen kann.

Gesichert ist zudem für dosisabhängige Schadstoffe, daß bei gleichem Zeit-Dosis-Quotienten eine individuelle Schwankungsbreite der Empfindlichkeit besteht. Außerdem können bei Erkrankungen von Leber und Nieren sowie bei angeborenen Enzymdefekten toxische Knochenmarkschäden bereits bei Dosen auftreten, die vom Gesunden noch toleriert werden.

Bei den allergisch-hyperergisch wirksamen, *dosisunabhängigen Substanzen* ist dagegen die Latenzzeit vergleichsweise kurz, so daß die Aufdeckung möglicher Zusammenhänge zwischen auslösendem Agens und plötzlich einsetzender Erkrankung ungleich leichter gelingt.

Pathogenetisch ist eine Schädigung des hämopoetischen Stammzellpotentials auch durch das Immunsystem mittels Suppressor-Lymphozyten bzw. zytotoxischen Antikörpern möglich. So können autoimmunologische Prozesse für das Auftreten eines aplastischen Knochenmarksyndroms verantwortlich sein.

Bei Thymomen ist diese Genese gesichert.

Die Abgrenzung der beiden pathologischen Prinzipien „toxisch“ und „immunologisch“ ist wegen der therapeutischen Konsequenzen wesentlich, jedoch nicht immer möglich.

Bedeutungsvoll erscheint, daß die toxisch wirkenden Eigenschaften bestimmter Schadstoffe ebenso wie die ionisierende Strahlung, die zum aplastischen Knochenmarksyndrom führen, gleichzeitig auch *leukämische Effekte* beinhalten. Unter diesem Aspekt ist es berechtigt, exogen verursachte Panmyelopathien dem myelodysplastischen Syndrom zuzuordnen. Bei langfristiger Verlaufsbeobachtung ist ein *Übergang vom aplastischen Knochenmarksyndrom zur akuten Leukämie* (in etwa 10 %) zu erwarten.

Tabelle 11.3 Chemikalien, die ein aplastisches Knochenmark-Syndrom bewirken können (Auswahl)

Medikamente		Professionelle Schadstoffe
Antibiotika – Chloramphenicol – Sulfonamide – Methicillin		**Insektizide** – γ– HCH – DDT – Organophosphate
Antikonvulsiva u. a. auf das ZNS wirkende – Phenytoin, Hydantoine – Carbamazepin – Chlorpromazin, Promazin – Meprobamat – Chlordiazepoxid	**Analgetika und Antirheumatika** – Phenylbutazon – Oxyphenbutazon – Goldverbindungen – Indometacin – Salicylsäure	**Lösungsmittel** – Benzol/Benzen – Tetrachlorkohlenstoff – organische Arsenverbindungen
Antimalariamittel – Chloroquin – Quinacrin – Pyrimethamin	**Antidiabetika** – Chlorpropamid – Tolbutamid	
Thyreostatika – Propylthiourazil – Methimazol – Kaliumperchlorat	**Antibiotika** – Actinomycin D – Anthracyclinderivate	
Alkylanzien – Nitrogen Mustart; Lost – Chlorambuzil – Busulfan – Cyclophosphamid	**Alkaloide** – Vincristin – Vinblastin – Colchicin	
Antimetabolite – Folsäureantagonisten – Purinanaloga – Pyrimidinanaloga		

Die klinische Symptomatik ist entsprechend der Panzytopenie durch *Anämie*, Infektbereitschaft infolge *Granulo- und Monozytopenie* sowie Blutungstendenz durch *Thrombozytopenie* gekennzeichnet (Abb. 11.19 und 11.20).

Nicht immer entwickeln sich diese drei Komponenten der Knochenmarkinsuffizienz gleichzeitig in voller Schwere. Einmal treten zunächst mehr die Zeichen der aplastischen Anämie, ein anderes Mal mehr die der Agranulozytose oder die thrombozytopenisch bedingten Blutungen klinisch in den Vordergrund. Nach der Ausprägung des Krankheitsbildes werden leichte und mittelschwere Formen sowie schwere aplastische Anämien unterschieden. Eine derartige Abgrenzung der schweren aplastischen Anämie innerhalb der Gruppe der aplastischen Knochenmarksyndrome hat sich wegen ihrer schlechten Prognose (mediane Überlebensrate sechs Monate; Überlebensrate nach einem Jahr 20 % gegenüber einer Drei-Jahresüberlebensrate von 40 % für alle aplastischen Anämien) und der sich daraus ableitenden Therapiekonsequenzen als zweckmäßig erwiesen.

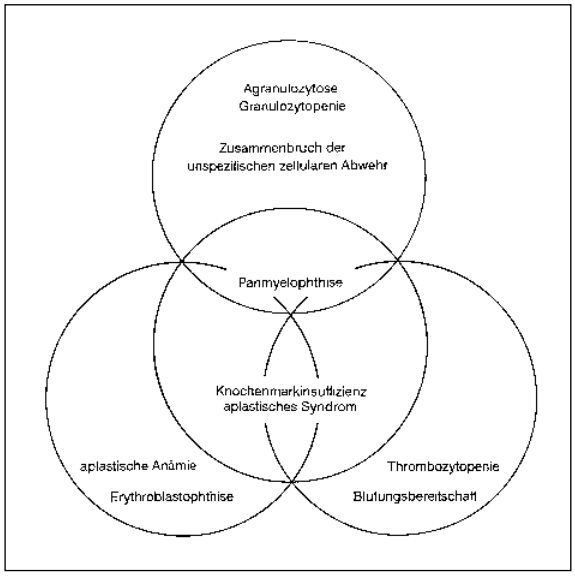


Abb. 11.19 Trias der klinischen Symptomatik bei aplastischem Knochenmarksyndrom

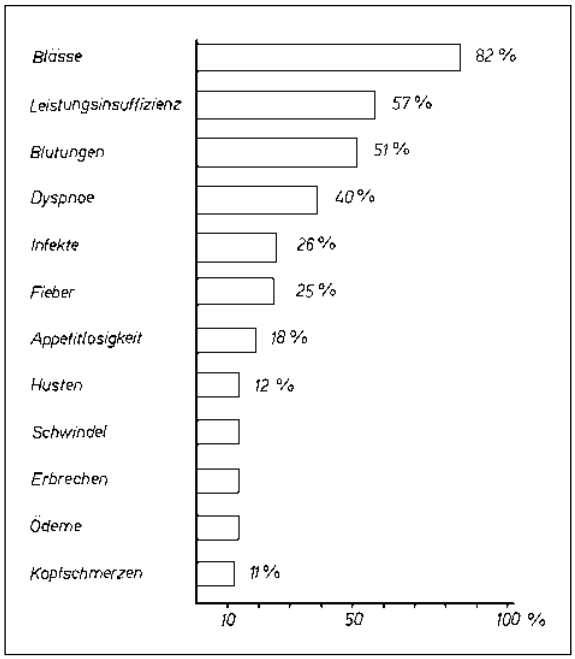


Abb. 11.20 Erste vom Patienten bemerkte Symptome bei Kranken mit Knochenmarkinsuffizienz

Für eine *Zuordnung zur Gruppe der schweren aplastischen Anämien* (SAA) gelten folgende über mindestens drei Wochen bestehende Kriterien (Camitta et al. 1975):

- Granulozyten unter $0{,}5 \times 10^9$/l
- Thrombozyten unter 20×10^9/l
- Retikulozyten (korrigiert nach Hämatokrit) unter 1 %.

Für die Diagnose ist die im peripheren Blut vorliegende Panzytopenie ein wesentlicher Hinweis. Bei Differenzierung der Leukozyten im Blutausstrich wird die *Reduktion der Granulozyten* offensichtlich.

Ein kennzeichnender Befund ist die *Verminderung bzw. das Fehlen der Retikulozyten.* Wird ein Blutzellanteil vermindert festgestellt, so sollte auch nach einer Reduktion der anderen beiden Komponenten gefahndet werden.

Bei Vorliegen einer Panzytopenie ergibt sich aus einer erfolglosen Knochenmarkpunktion keinesfalls die Berechtigung, eine Knochenmarkinsuffizienz anzunehmen. Die Diagnose ist durch eine Knochenmarkbiopsie mittels Stanze mit nachfolgender histologischer Untersuchung zu sichern.

Der Verlauf der Erkrankung ist sehr unterschiedlich. Im allgemeinen nehmen längerfristige Verlaufsformen mit steigendem Alter zu; akute Verlaufsformen finden sich vorwiegend bei jüngeren Altersgruppen. Die Letalität bei den idiopathischen Formen der Knochenmarkinsuffizienz liegt ohne Therapie bei über 80 %.

Die Differentialdiagnose hat besonders die unreifzelligen Leukämien und das myelodysplastische Syndrom zu berücksichtigen. Die Abgrenzung dieser beiden Erkrankungsgruppen ist nicht immer leicht. Geht man allein vom Symptom „Panzytopenie“ aus, so erweitern sich die differentialdiagnostischen Möglichkeiten (siehe Tab. 11.4). Das Vorliegen einer Splenomegalie sowie eine Vergrößerung multipler Lymphknoten spricht fast stets gegen die Diagnose einer aplastischen Anämie.

Tabelle 11.4 Ursachen einer Panzytopenie

1.	Aplastische Anämie
1.1	Ursache unbekannt (idiopathisch)
1.2	Hereditäre aplastische Anämie (Fanconi-Anämie, verbunden mit verschiedenen Mißbildungen)
1.3	Physikalische Noxen: ionisierende Strahlung
1.4	Chemische Noxen: Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, organische Arsenverbindungen, Medikamente (s. Tabelle 11.3)
1.5	Immunologisch bedingte Aplasie: bei Myasthenia gravis (Thymom-assoziiert), allergisch-hyperergisch
1.6	Virusinfektion: HBV, Parvovirus B 19
2.	Myelodysplastisches Syndrom (s. Kapitel 11.2.4.6)
3.	Hypersplenie-Syndrom (s. Kapitel 11.1.3.4)
4.	Megaloblastäre Anämie durch DNA-Synthesestörung
5.	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
6.	Verdrängung der Hämopoese durch Hämoblastosen, Tumormetastasen, Speicherkrankheiten, Fibrosierung

Die Behandlung der aplastischen Anämie, insbesondere ihrer schweren Form (SAA), sollte stets an einem entsprechend spezialisierten Zentrum erfolgen, dessen Fachleute den Schweregrad und die Prognose von Fall zu Fall richtig einzuschätzen vermögen.

Sind exogene Noxen als verursachende Faktoren eines aplastischen Knochenmarksyndroms erkannt oder sind diese zumindest wahrscheinlich, so ist ihre Ausschaltung vordringlich. Meistens liegt jedoch eine derartige Exposition Monate, Jahre oder sogar Jahrzehnte zurück, so daß eine sichere Korrelation nicht möglich ist. Unter den Schadstoffen ist Benzen (Benzol) besonders hervorzuheben, da es auch anderen Lösungsmitteln beigegeben sein kann, ohne daß dies sichtbar deklariert ist („hidden benzene“).

Eine Stimulierung des blutbildenden Knochenmarks ist durch langfristige Verabfolgung von Androgenen oder anderer anaboler Hormone mit weniger virilisierender Wirkung möglich. Diese haben bei leichten Formen einen mäßigen Effekt; eine langfristige Behandlung ist jedoch durch auftretende Nebenwirkungen begrenzt.

Liegen Hinweise auf immunologische Mechanismen als Ursache einer aplastischen Anämie vor (u. a. lymphozytäre Infiltration des Knochenmarks), so kann der Einsatz immunsuppressiver bzw. immunmodulierender Medikamente wie Glucocorticosteroide, Antilymphozytenserum, Antithymozytenserum, Cyclophosphamid und Ciclosporin erfolgreich sein. Dies ist bei etwa der Hälfte der Patienten der Fall, so daß dann die Frequenz an Bluttransfusionen bzw. die Verabfolgung von Thrombozytenkonzentraten reduziert werden kann.

Bei Kranken mit schwerer aplastischer Anämie ist eine Knochenmarktransplantation in Betracht zu ziehen, wenn entsprechende Voraussetzungen (Alter des Patienten unter 40 Jahre, Verfügbarkeit histokompatibler Knochenmarkspender aus der Familie) vorhanden sind.

Da eine Knochenmarktransplantation nicht ohne erhebliche Risiken ist und syngene oder allogene Spender nur selten zur Verfügung stehen, fällt die Entscheidung für oder wider eine derartige Therapie nicht leicht, zumal die Effektivität vom Antilymphozytenserum im Einzelfall nicht voraussagbar ist. Eine Knochenmarktransplantation nach einer erfolglosen Therapie mit Antilymphozytenserum sowie nach supportiven Maßnahmen (die oftmals als erste Erfordernisse eingeleitet werden) in Form von Erythrozyten-, Leukozyten- und/oder Thrombozytenkonzentraten hat eine deutlich schlechtere Erfolgschance. Zu Beginn einer Erkrankung werden deshalb supportive Maßnahmen zurückhaltend eingesetzt.

Im Verlauf einer langfristigen Transfusionstherapie kommt es häufig zu Sensibilisierungen gegenüber leukozytären und thrombozytären Antigenen mit einer Zunahme nichthämolytischer febriler Transfusionsstörungen. Bei polytransfundierten Patienten mit aplastischer Anämie kann als Spätfolge eine Eisenüberladung des Organismus resultieren.

Infolge der Panzytopenie und einer eventuellen immunosuppressiven Behandlung sind Virus-, Bakterien- und Pilzinfektionen häufig und erfordern eine gezielte Infektbekämpfung entsprechend den allgemeinen Regeln.

11.1.3.4 Hämolytische Anämien

Vorbemerkungen

Allen hämolytischen Anämien liegt eine gegenüber der Norm erheblich verkürzte Erythrozytenlebensdauer zugrunde, wobei eine gesteigerte Erythrozytopoese diesen verstärkten Abbau nicht zu kompensieren vermag.

Fehlt die Anämie bei kompensierter Hämolyse, wird verallgemeinernd vom *hämolytischen Syndrom* gesprochen. Normalerweise kreist ein Erythrozyt etwa 120 Tage im Blut ehe er zugrunde geht. Unter physiologischen Verhältnissen erfolgt der Abbau der überalterten roten Blutkörperchen vorwiegend intrazellulär durch die Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems. Dort geht auch der Abbau des Hämoglobins zum Bilirubin vor sich (Abb. 11.21).

Bei einer erheblichen Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer, d. h. einer Verstärkung des physiologischen Vorgangs der Hämolyse, treten vermehrt Hämoglobinabbauprodukte, insbesondere Plasmabilirubin auf, wobei es sich um das indirekt reagierende, an Albumin gebundene, nicht harnfähige Bilirubin, handelt. Entsprechend der Stärke des Hämoglobinabbaus wird es im Plasma vermehrt nachweisbar, wenn die Leber die reichlich anfallenden Gallenfarbstoffe nicht mehr völlig zu bewältigen vermag. Ein vermehrter Anfall der Gallenfarbstoffe bewirkt eine *Pleiochromie der Galle* und eine verstärkte Rückresorption von Sterkobilinogen aus dem Darm, das auch im Harn vermehrt erscheint (Abb. 11.21).

Intravaskulär durch Hämolyse freigesetztes Hämoglobin wird schnell vom *Haptoglobin* zu einem großen Komplex gebunden, der nicht nierengängig ist. Der Haptoglobinspiegel zeigt grob die Rate des Erythrozytenzerfalls bei hämolytischer Anämie an, da an Hämoglobin gebundenes Haptoglobin durch Abwanderung ins Monozyten-Makrophagen-System dem Kreislauf entzogen wird. Der Haptoglobinspiegel im Plasma variiert individuell und ist hoch bei Neoplasien und verschiedenen entzündlichen Erkrankungen; bei Leberparenchymschäden ist er erniedrigt (Bildung in der Leber!). Die Hauptrolle des Haptoglobins besteht offenbar im *Schutz vor der toxischen Wirkung des freien Hämoglobins und vor Eisenverlusten.* Bei stärkerem, anhaltendem Verbrauch kommt die Haptoglobinbildung nicht nach, so daß dann Hämoglobinurien möglich werden.

In der Regel wird ein verstärkter Untergang der Erythrozyten mit einer Steigerung der Erythrozytopoese im Sinne einer Kompensation beantwortet. Bei anhaltender Hämolyse ist der gesamte Zellumsatz intensiviert.

Diese Hyperplasie der Erythrozytopoese ist besonders bei schweren, schon seit frühester Jugend bestehenden hämolytischen Anämien eindrucksvoll. Typisch sind dann dadurch bedingte Skelettveränderungen mit Verbreiterung der Spongiosa („Bürstenschädel“, Abb. 11.22).

Die Retikulozyteneinschwemmung in das periphere Blut ist stets erhöht und kann ein Vielfaches der Norm betragen. Besonders bei angeborenen hämolytischen Anämien kann die Hyperplasie der Erythrozytopoese zu einer erheblichen Größenzunahme der potentiellen Blutbildungsorgane, insbesondere von Milz und Leber, führen.

Die Hepatosplenomegalie wird teilweise auch durch einen verstärkten Abbau der Erythrozyten bedingt.

Erst wenn die erythropoetische Regeneration das anhaltende hämolytische Geschehen nicht mehr zu kompensieren vermag, kommt es zur Anämie. Eine mäßige Blutumsatzsteigerung bei einem hämolytischen Syndrom kann sich klinisch symptomenarm verhalten.

Die Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer hat ihre Ursache in einer Minderwertigkeit der roten Blutkörperchen (*korpuskulär bedingte hämolytische Anämien*) oder ist durch das umgebende Milieu, z. B. durch Blutplasmafaktoren, verursacht (*extrakorpuskulär bedingte hämolytische Anämien*).

Die korpuskulären Erythrozytopathien sind überwiegend angeboren, während die extrakorpuskulären Formen fast ausnahmslos erworben sind. Eine weitere Gruppe hämolytischer Erkrankungen weist eine kombinierte hereditäre und exogene Ätiologie auf.

Die folgende Klassifikation der hämolytischen Anämie berücksichtigt extra- und intrakorpuskuläre ursächliche Faktoren sowie die Kriterien „erworben“ und „vererbt“:

- *extrakorpuskulär-bedingt*
  - Splenomegalie erworben
  - Immunhämolytische Anämie erworben (d. h. durch Antikörper)

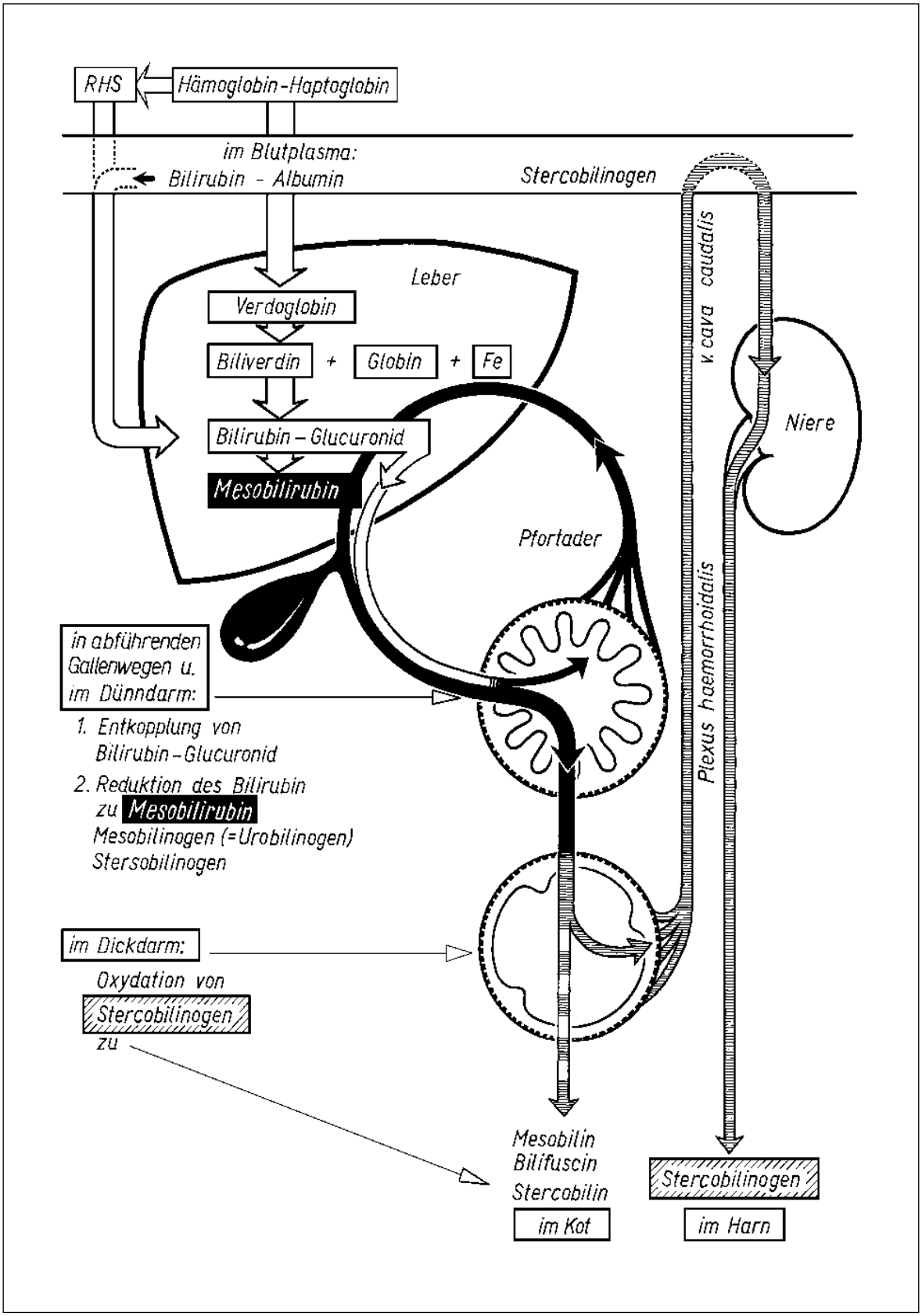


Abb. 11.21 Enterohepathischer Kreislauf der Gallenfarbstoffe

- Mechanisches Trauma (Mikroangiopathische hämolytische Anämie) — erworben
- Gezielte toxische Einwirkung (bei Malaria, Clostridieninfektion u. a.) — erworben
- Akanthozytose (spur cell-anemia bei schwerer Leberzirrhose) — erworben

▶ *intrakorpuskulär-bedingt*
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie — erworben
- Hereditäre Sphärozytose — vererbt
- Stomatozytose, Elliptozytose — vererbt
- weitere Enzymdefekte — vererbt
- Thalassämien — vererbt
- Hämoglobinopathien — vererbt

Der *Abbau des Blutfarbstoffes* erfolgt vorwiegend in der Leber, jedoch ist überall im Organismus der Hämoglobinabbau möglich. (Wenn nach einem Stoß bei extravasalen Blutungen Hämoglobin frei wird, kommt es zunächst zu blauer, dann grüner und schließlich gelber Verfärbung im Unterhautfettgewebe.)

Die Umwandlung von Hämoglobin mittels eines Enzymmechanismus geht mit einem Verlust der α-Methinbrücke einher. Das entstehende Verdoglobin, das noch Eisen in dreiwertiger Form enthält, besteht aus Globin und dem aufgespaltenen Porphyrinring. Diesem Abbau unterliegt nur das haptoglobingebundene Hämoglobin. Die Abtrennung des Eisens und des Globins aus dem Verdoglobin geht offenbar spontan vor sich. Beim Hämoglobinabbau freigewordenes Eisen und Globin bzw. dessen Aminosäurebausteine gehen dem Organismus nicht verloren und werden zum Neuaufbau benutzt.
Das gebildete Biliverdin wird durch Enzyme zu Bilirubin reduziert, eine Reaktion, die vorwiegend in der Leber abläuft. Außerhalb der Leber gebildetes Bilirubin wird an Albumin gebunden transportiert und von der Leber abgefangen. Bilirubin wird überwiegend als Glucuronid mit der Galle in den Darm ausgeschieden.

Das im Serum meßbare *Gesamt-Bilirubin* kann nach neuerer Einteilung als Summe der folgenden vier Faktoren aufgefaßt werden:

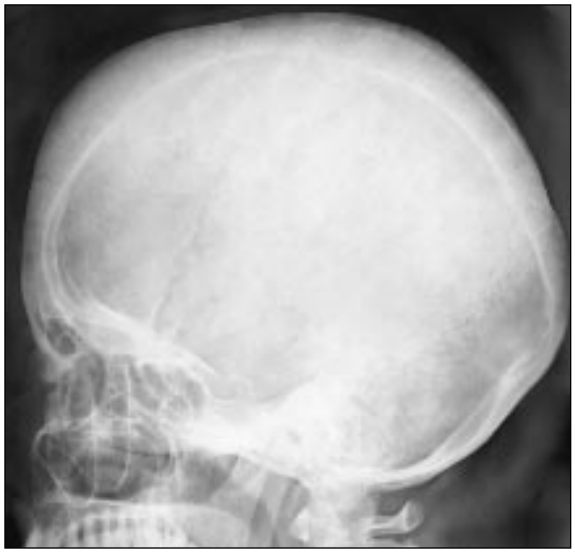


Abb. 11.22 Röntgenbild bei Pat. mit hereditärer hämolytischer Anämie (Pyruvatkinasemangel-Anämie mit „Bürstenschädel“ durch extrem vermehrte Blutbildung)

1. Unkonjugiertes Bilirubin liegt angelagert an Albumin vor, ist bei pH 7,4 nicht wasserlöslich.

2. Bilirubinmonoglucuronid, mit einem Molekül Glucuronsäure verestertes Bilirubin, wasserlöslich.

3. Bilirubindiglucuronid, mit zwei Molekülen Glucuronsäure verestertes Bilirubin, ist wasserlöslich.

4. Delta-Bilirubin, an Albumin kovalent gebundenes Bilirubin, ist wasserlöslich.

Das Serumbilirubin läßt sich (nach einer älteren Einteilung) auf Grund der Reaktion mit Diazo-Reagenz unterteilen in:

▶ *Direktes Bilirubin,* kuppelt sofort mit Diazo-Reagenz (deshalb „direktes“ Bilirubin), liegt an Glucuronsäure gebunden vor (entspricht dem konjugierten Bilirubin), ist wasserlöslich.
▶ *Indirektes Bilirubin,* kuppelt erst nach Zusatz eines Akzelerators, der seine Eiweißbindung zerstört, rasch mit Diazo-Reagenz, ist nicht an Glucuronsäure gekoppelt (entspricht dem unkonjugierten Bilirubin), ist wasserunlöslich und liegt an Albumin gebunden vor.

Im Darm kommt es zur Abspaltung des Glucuronids, und das Bilirubin wird stufenweise durch die Darmflora reduziert. Die dabei entstehenden Produkte Mesobilirubin, Mesobilinogen (Urobilinogen) und Stercobilinogen sind farblos. Mesobilinogen wird teilweise im Dünndarm absorbiert und über die Pfortader zur Leber gebracht, von der wiederum die Abgabe mit der Galle erfolgt, so daß sich ein *enterohepatischer Kreislauf* der Gallenfarbstoffe ergibt (s. Abb. 11.21).

Ein Teil wird zu Dipyrrolen abgebaut. Das Stercobilinogen wird im Dickdarm absorbiert und gelangt über den Plexus haemorrhoidalis unter Umgehung der Leber direkt in den großen Kreislauf, um über die Nieren ausgeschieden zu werden. Im Darm bilden sich durch Oxydation Mesobilin und Stercobilin, die dem Kot die gelbbraune Farbe geben (Abb. 11.21 und 11.23).

Der Erythrozyt verfügt über einen selbständigen Stoffwechsel, wobei er die erforderliche Energie aus der anaeroben Glycolyse bezieht.

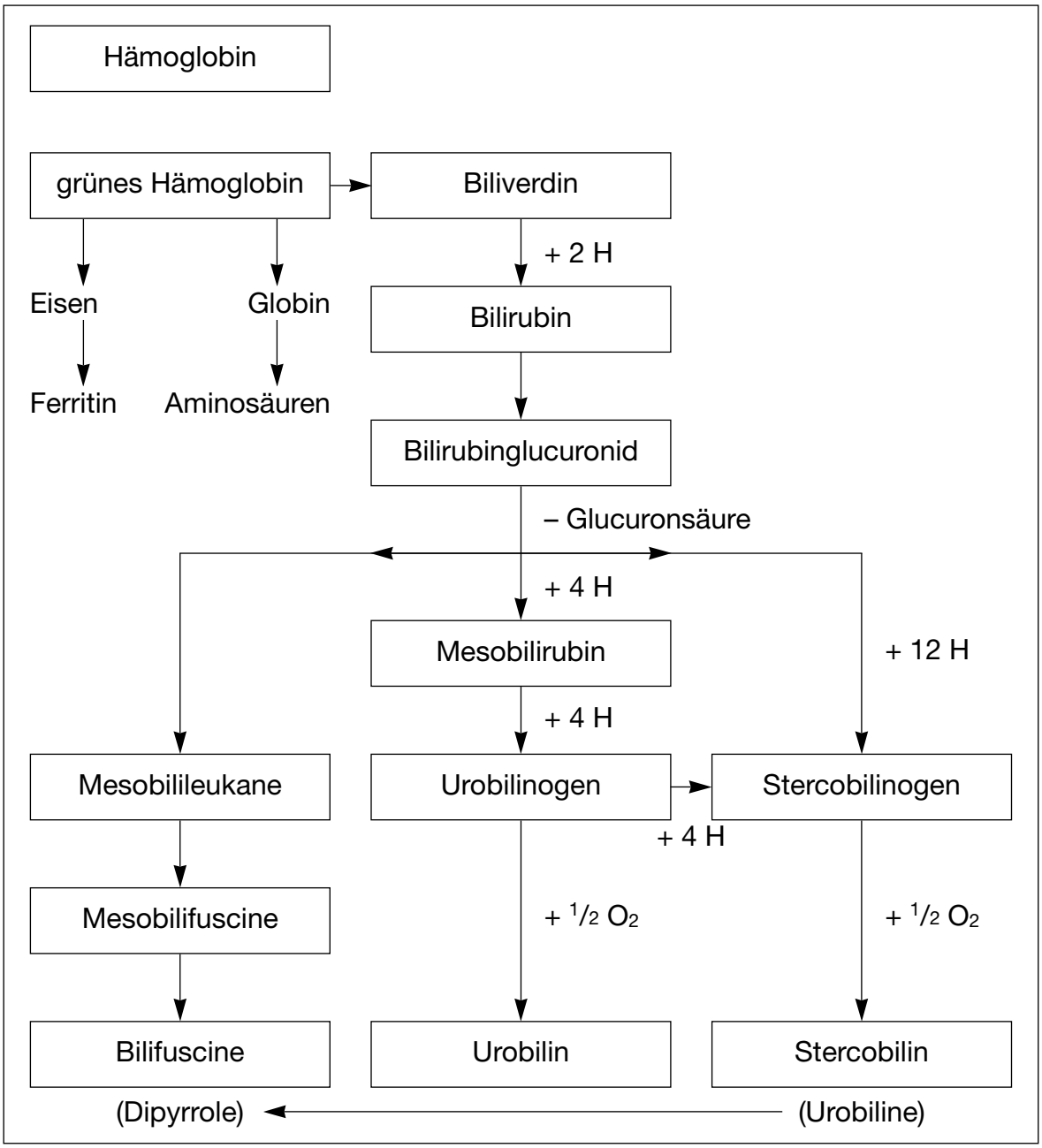


Abb. 11.23 Hämoglobinabbau und Bildung der Gallenfarbstoffe

Stufenweise wird in einer Kette von elf enzymatischen Reaktionen Glucose zu Pyruvat und Lactat abgebaut (Embden-Meyerhof-Zyklus). Die gewonnenen Energien werden in Form des energiereichen Adenosintriphosphats (ATP) gespeichert. Dieses ist zur Sicherung der Funktion der Erythrozytenmembran erforderlich. Außerdem werden Redox-Potentiale in Form von NADH bereitgestellt. Dem Embden-Meyerhof-Zyklus ist als Seitenreaktion der Pentosephosphat-Zyklus bzw. Hexose-Monophosphat-Shunt beigeschaltet. Dieser dient der Gewinnung von NADPH (Nicotinsäureamid-adenindinucleotidphosphat, reduziert). 5–10 % der in Umsatz kommenden Glucose werden im Erythrozyten über diesen oxidativen Pentoseweg verwertet, indem diese, ausgehend von dem im Embden-Meyerhof-Zyklus anfallenden Glucose-6-phosphat, über Gluconsäure-6-phosphat in Ribose-5-phosphat umgewandelt wird. Das dabei anfallende NADPH wird für die Reduktion des Glutathions benötigt.
Glutathion-Reductase sowie Hexokinase und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase sind Enzyme, deren Sulfhydryl-(SH) Gruppen für den Erhalt von Struktur und Funktion der Erythrozytenproteine (sowohl des Hämoglobins als auch der Membranproteine) wesentlich sind. Seine Wirkung erhält das Glutathion in der SH-Form, während umgekehrt das Glutathion die Funktion der Enzymkette gewährleistet. Außer dieser Selbststabilisierung wird auch die Funktion anderer SH-Enzyme, die nicht unmittelbar zu diesem Regelkreis gehören, durch das Glutathion aufrechterhalten.

Enzymdefekte innerhalb verschiedener Reaktionsstufen der Glycolyse wurden als ursächliche Faktoren für eine Reihe hämolytischer Anämien aufgedeckt (Abb. 11.24).

Bei Enzymopathien liegt eine Unterbrechung einer Stoffwechselkette und dadurch ein Anstau bzw. Rückstau derjenigen Stoffe vor, die durch Blockierung der enzymatischen Reaktion nicht weiter abgebaut bzw. synthetisiert werden können.

Als Ursache für die Hämolyse der Erythrozyten bei Enzymdefekten der Glycolyse der roten Blutkörperchen liegt letztlich wahrscheinlich ein Mangel von ATP vor.

Primäre Enzymopathien sind genetisch bedingte, vererbbare Stoffwechselkrankheiten, die Garrod als „inborn errors of metabolism“ bezeichnete. *Sekundäre Enzymopathien* sind erworbene, exogen verursachte Mangelsituationen von Enzymen. Besonders Arzneimittel spielen hierbei eine wichtige krankheitsauslösende Rolle.

Hereditäre Sphärozytose

Die hereditäre Sphärozytose (oder Kugelzellenanämie) ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit, die durch ein chronisches hämolytisches Geschehen gekennzeichnet ist, das von Fall zu Fall wechselnde Intensität mit oder ohne Ikterus aufweist und stets mit Sphärozyten im Blut einhergeht.

Ätiologie/Pathogenese. *Gesichert ist ein Spektrinmangel als Ausdruck einer molekularen Störung im Bereich des Zytoskeletts des Erythrozyten, der dem Grad der Anämie etwa entspricht.*

Dies erklärt die Formveränderung und die Abnahme der Plastizität. Die Sphärozyten werden als „prähämolytische“ Zellen in den Sinus der Milz vorzeitig „ausgemustert“. Ein ausgeprägtes hämolytisches Geschehen führt zur Splenomegalie.

Die Symptomatik der konstitutionellen Sphärozytose ist durch die Symptomentrias *Anämie, Ikterus* und *Milztumor* gegeben.

Bereits der Neugeborenenikterus verläuft bei diesen Kranken meist schwer und anhaltend. Lange Jahre kann sich die Krankheit stumm verhalten oder ist nur durch einen gelegentlichen Subikterus und eine mäßig vergrößerte Milz auffällig.

Gerade bei den Kranken, die „mehr gelb als krank“ sind, kommt es schließlich durch die pleiochrome Galle, durch eine Cholestase und die sich bildenden Gallensteine vom Pigmenttyp zu chronischen Entzündungsprozessen im Bereich der intra- und extrahepatischen Gallenwege als häufige Zweitkrankheit.

Der Ikterus ist auf die erhöhte Konzentration von unkonjugiertem (indirekt reagierendem) Bilirubin im Plasma zurückzuführen.

Einen weiteren typischen Krankheitsbefund stellen chronische Unterschenkelgeschwüre dar.

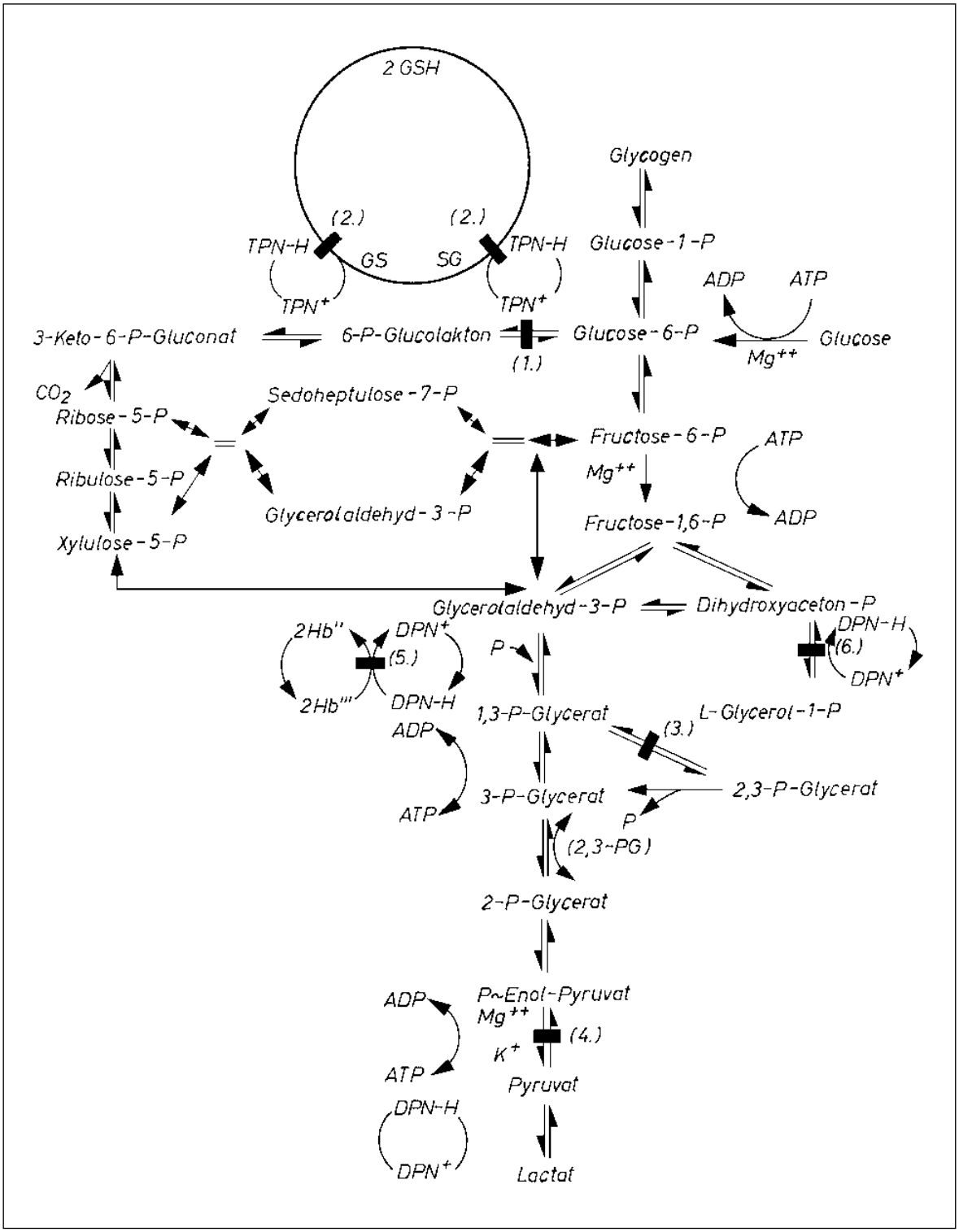


Abb. 11.24 Schematische Darstellung der Glycolyse und Blockierungen bei bisher bekannten Erythrozyten-Enzymopathien
1. Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel
2. Glutathion-Reductase-Mangel
3. 2-3-Diphosphoglyceromutasemangel
4. Pyruvatkinasemangel (1.–4. sind hereditäre enzymopenische hämolytische Anämien)
5. Methämoglobinreductasemangel bei idiopathischer Methämoglobinämie
6. Auftreten der physiologisch nur in fetalen Erythrozyten vorhandenen L-Glycerol-1-Phosphatdehydrogenase bei Thalassaemia major (nach G. W. Löhr, P. Baum und G. Kamm)

Eine verstärkte Hämolyse bewirkt eine Intensivierung der Erythroblastenproduktion, wobei die Erythrozytopoese in den langen Röhrenknochen und in den platten Knochen das Fettmark ersetzt, um den gesteigerten Anforderungen gerecht zu werden. Die Erythrozytopoese kann volumenmäßig ein Mehrfaches im Vergleich zu der eines Gesunden erreichen.

Ein plötzlich verstärkter Erythrozytenabbau wird als *hämolytische Krise* bezeichnet.

Auch passagere Hypoplasien der Erythrozytopoese sind gelegentlich zu beobachten. Diese können sogar als *aplastische Krisen* verlaufen.

Provoziert werden derartige aplastische Krisen (u. a. auch bei Thalassämien, Sichelzellanämie, autoimmunhämolytischen Anämien) durch eine Infektion mit dem Parvovirus B19. Während im allgemeinen gegenüber dem Parvovirus, das bei Kindern für das Erythema infectiosum verantwortlich ist, eine Immunität besteht, kommt es bei langfristiger Unterdrückung des Immunsystems (so bei Immuninsuffizienz durch das HIV oder im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie) zu einer Manifestierung im Sinne einer persistierenden B19-Infektion. Ein kennzeichnender Befund bei einer aplastischen Krise sind Riesennormoblasten im Knochenmark. Die Diagnose der Parvovirusinfektion ist molekularbiologisch durch den Nachweis von DNA in Serum oder Knochenmark zu sichern.

Für die Diagnose ist das kennzeichnende Merkmal der *Sphärozyt*. Diese Verformung des Erythrozyten durch Zunahme seiner Dicke (von 2 µm auf 4 µm) auf Kosten des Durchmessers (von 7,2 µm auf 7,0 µm und weniger) während der prähämolytischen Phase führt dazu, daß im Blutausstrich dem Erythrozyten die zentrale Delle fehlt. So wird der Eindruck erweckt, daß diese Erythrozyten Kugelform besitzen, jedoch sind die Spärozyten nur annähernd kugelförmig (s. Abb. 11.5 b).

Die Stoffwechselsituation der Erythrozyten bei der konstitutionellen hämolytischen Sphärozytose bedingt eine *veränderte osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen.*

Zu ihrer Prüfung wird in eine Reihe von Röhrchen mit hypotoner NaCl-Lösung fallender Konzentration je ein Tropfen Blut gegeben. Normalerweise beginnt die Hämolyse der Erythrozyten in etwa 0,46 %iger NaCl-Lösung (Minimalresistenz) und ist bei 0,3 % vollständig (Maximalresistenz). Beim Ablesen ist der Beginn der Hämolyse durch das Auftreten eines gelblichen Farbtones erkennbar. In den Röhrchen mit kompletter Hämolyse fehlt ein Bodensatz von Erythrozyten. Bei der konstitutionellen hämolytischen Sphärozytose tritt die Hämolyse bereits viel früher, etwa bei 0,7 %, auf und ist bei etwa 0,4 % vollständig.

Der gesteigerte Erythrozytenabbau geht mit erhöhten Retikulozytenzahlen im peripheren Blut einher, die mit ihren großen Durchmessern und den kleinen der Sphärozyten die deutliche Anisozytose des Blutausstriches erklären.

Allein die Betrachtung des Blutausstrichpräparats erhärtet durch den kennzeichnenden Befund (Sphärozyten!) den Diagnoseverdacht. Durch die Retikulozytenzählung und die Bestimmung des Serumbilirubins läßt sich die Intensität der Hämolyse beurteilen.

Den in Mitteleuropa betroffenen Familien ist die Krankheit heute meistens bekannt, und bei eingehender Familienanamnese werden Angaben über Splenektomien bei Blutsverwandten mitgeteilt.

Die Differentialdiagnose hat andere hämolytische Anämien mit und ohne faßbare Enzymdefekte zu berücksichtigen.

Mäßig viel Sphärozyten können auch bei Patienten mit immunbedingten Anämien (Antihumanglobulin-Test!) sowie bei Leberzirrhose im Blutausstrich festgestellt werden.

Gegen einen durch ein hämolytisches Geschehen verursachten prähepatischen Ikterus spricht ein Gesamt-Bilirubin über 6 mg/dl (102 µmol/l). Stärkere Erhöhungen werden nur bei Transfusionszwischenfällen und bei schweren hämolytischen Krisen, u. a. bei Sichelzellanämie, beobachtet.

Als Behandlung kommt allein die Splenektomie in Frage, die ein geringes Operationsrisiko hat. Bei Kindern sollte die Operation möglichst hinausgeschoben werden, da besonders in jungen Jahren schwere Infektionen nach einer Splenektomie auftreten können (overwhelming postsplenectomy infection – OPSI).

Der Aufschub der Splenektomie stellt im Schulalter wegen der Gefahr der Milzruptur durchaus

ein Risiko dar. Da Pneumokokkeninfekte nach Splenektomie häufig sind, sollte diesen durch die Verabfolgung einer polyvalenten Pneumokokkenvakzine vor Splenektomie vorgebeugt werden. Durch die Splenektomie wird die Anämie beseitigt, ein hämolytisches Syndrom ist kaum mehr nachweisbar. Bleibt ein solcher Behandlungseffekt nach der Splenektomie aus, so kann dies durch intra operationem übersehene Nebenmilzen bedingt sein (oder die Diagnose ist revisionsbedürftig).

Hämolytische Syndrome durch weitere kongenitale Defekte der Erythrozytenmembran

Außer der Kugelzellenanämie können weitere kongenitale Defekte der Erythrozytenmembran ein hämolytisches Syndrom bewirken. Die Symptomatik ist bei Elliptozytose, Pyropoikilozytose und Stomatozytose meistens wenig ausgeprägt, so daß diese als Zufallsbefunde entdeckt werden, wenn aus anderem Anlaß ein Blutausstrich zur Untersuchung kommt.

Die hereditäre Elliptozytose wird in Europa etwa in gleicher Häufigkeit wie die Kugelzellenanämie gesehen (1:4 000–5 000), doch handelt es sich meistens um „Merkmalsträger ohne Krankheitszeichen". Zur Ausbildung einer hämolytischen Anämie ist offenbar die homozygote Manifestation dieses Erythrozytenmembrandefektes notwendig.

Die hereditäre Pyropoikilozytose ist in ihrer Symptomatik mit der Elliptozytose weitgehend identisch. Im Blutausstrich finden sich kleine Erythrozyten unterschiedlichster Form, die bereits bei Temperaturen von 44–45 °C rupturieren (während dies bei normalen Erythrozyten erst oberhalb von 49 °C der Fall ist).

Die hereditäre Stomatozytose ist durch Erythrozyten gekennzeichnet, die bei Betrachtung des Blutausstrichs in ihrem zentralen Bereich einen knopflochartigen hämoglobinarmen Bezirk aufweisen. Auch Pyropoikilo- und Stomatozytose sind immer nur als unwesentliche Nebenbefunde einzustufen, die keine Hinweise auf bestimmte Erkrankungen erlauben.

Hereditäre, nichtsphärozytäre hämolytische Anämien durch intraerythrozytäre Enzymdefekte

Vorbemerkungen

Unter der Bezeichnung „Hereditäre nichtsphärozytäre hämolytische Anämien" wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefaßt, die in ihrer klinischen Symptomatik der hereditären Sphärozytose mit Ikterus und Splenomegalie ähnelt. Im Blutausstrich fehlen jedoch die Kugelzellen, während Makrozyten (Retikulozyten) häufig vorliegen.

Intraerythrozytäre Enzymdefekte sind auch bei diesen hämolytischen Anämien als Ursache erkannt worden.

Pathogenese. Diese intraerythrozytären Enzymopathien betreffen den glycolytischen Stoffwechsel (Embden-Meyerhof-Weg) und den Hexosemonophosphat-Shunt. Verminderte Enzymaktivitäten bewirken einen Verlust der Stabilität der Erythrozyten, so daß sich ihre Lebensdauer von 120 Tagen erheblich verkürzt und es vorzeitig zur Hämolyse kommt. Störungen der ATP-Verwertung führen zu einem gesteigerten Kationenverlust aus dem Zellinneren heraus. Sekundär ist auch die Erythrozytenmembran vom Enzymdefekt betroffen, was zu Abweichungen von der normalen Erythrozytenmorphologie führt. Die rigiden Blutzellen werden von der Milz ausgemustert und durch das Monozyten-Makrophagen-System abgebaut. Pyruvatkinase- und Hexokinasemangel sind auf die Erythrozyten begrenzt. Andere Enzymopathien betreffen auch weitere Blutzellsysteme, ohne daß sich dies jedoch funktionell für den betroffenen Organismus ungünstig auswirkt.

Defekte des glycolytischen Stoffwechsels sind relativ selten. In 95 % findet sich ein Pyruvatkinasemangel, in nur 4 % ein Glucosephosphatisomerasemangel. Der restliche Prozentsatz verteilt sich auf sehr seltene Enzymmangelzustände.

Pyruvatkinasemangel

Das Enzym Pyruvatkinase wandelt Phosphoenolpyruvat und ADP zu Pyruvat und ATP um (siehe Abb. 11.24).

Ein Mangel an Pyruvatkinase äußert sich in recht unterschiedlichen Varianten mit entsprechend verschiedenen klinischen Schweregraden. Im allgemeinen wirkt sich das autosomal rezessiv vererbte Merkmal beim heterozygoten Merkmalsträger nicht ungünstig aus, d. h. trotz einer gewissen Aktivitätsminderung des Enzyms kann der glycolytische Stoffwechsel intraerythrozytär aufrecht erhalten werden.

Symptomatik. Homozygote Merkmalsträger leiden bereits in der Kindheit an Anämie, Ikterus

und Splenomegalie. So kann schon bei Neugeborenen eine Hyperbilirubinämie eine Austauschtransfusion erforderlich machen.

Zu einer Verstärkung des hämolytischen Geschehens und damit zu ausgeprägterer Anämie und Ikterus führen Infektionen, zu denen diese Kranken besonders neigen.

Die Hyperplasie der Erythrozytopoese im Knochenmark geht meist mit einer stark erhöhten intestinalen Eisenresorption einher. Da die Sauerstoffutilisation infolge der Anhäufung von 2,3-Diphosphoglycerat in den Erythrozyten deutlich besser ist als bei Gesunden, tolerieren die Patienten einen erniedrigten Hämoglobinspiegel relativ gut.

Diagnose. Infolge der erhöhten Retikulozytenwerte sind im Blutausstrich reichlich auffallend große Erythrozyten vorhanden, die teilweise bizarre Formen, insbesondere auch Zytoplasmaausziehungen, aufweisen. Sphärozyten sind die Ausnahme. Die Diagnose ist in Speziallaboratorien mittels spezifischer Enzymassays zu stellen.

Differentialdiagnose. Gegenüber der Sphärozytose grenzt sich der Pyruvatkinasemangel durch den normalen Ausfall der osmotischen Fragilität der Erythrozyten und die abweichende Erythrozytenmorphologie ab.

Tabelle 11.5 Oxidierende Substanzen als auslösende Ursachen einer hämolytischen Krise beim G-6-PD-Mangel

Medikamente/Chemikalien

- Antibiotika: Penicillin, Streptomycin, Sulfonamide, Nitrofuran
- Antimalariamittel: Chlorquin, Pamaquin, Pentaquin, Primaquin
- Analgetika/Antipyretika: Antipyrin, Phenacetin, Acetanilid, Acetylsalicylsäure, Paracetamol
- Sulfone: Diaminodiphenylsulfon, Sulfoxon, Thiazosulfone
- Varia: Anilin und seine Derivate, Chinin/Chinidin, Dimercaprol, Methylenblau, Naphtalinderivate, Vitamin K

Hülsenfrüchte

- Fava- und Saubohnen, grüne und gekochte Bohnen
- Johannis- und Stachelbeeren

Infekte und Stoffwechselentgleisungen, u. a. diabetische Ketoazidose

Im Verlauf werden immer wieder vorwiegend durch Infekte provozierte hämolytische und auch aplastische Krisen beobachtet. Spätschäden ergeben sich vor allem durch eine zunehmende Hämosiderose.

Die Therapie betrifft besonders die Kranken mit starker Ausprägung der Hämolyse. Durch eine Splenektomie läßt sich meistens eine gewisse Besserung erreichen. Bluttransfusionen werden bei zu starkem Abfall des Hämoglobins erforderlich. Sie fördern andererseits die Hämosiderose, die im späteren Krankheitsverlauf lebensbegrenzend ist. Der starke Erythrozytenumsatz sollte zu einer Substitution von Folsäure (1 mg/d) veranlassen.

Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PD) ist das Schlüsselenzym des Pentosephosphatzyklus, das die Oxydation von G-6-PD mit Hilfe von NADP zu 6-Phosphogluconat und NADPH2 katalysiert (s. Abb. 11.24).

Epidemiologie. Der G-6-PD-Mangel bzw. dessen reduzierte Aktivität ist außerordentlich verbreitet und betrifft Millionen von Menschen. Offensichtlich ist dieser Erythrozytenstoffwechseldefekt auf Grund seines genetischen Vorteils durch einen Schutz vor einer Malaria-Infektion besonders dort häufig, wo die Malaria endemisch ist. Die genetische Heterogenität beim G-6-PD-Defekt ist mit über 250 Varianten beträchtlich. Manche der G-6-PD-Mutanten haben keine krankmachende Bedeutung. So ist der Typ B, die normale oder „wilde“ Form des G-6-PD-Defekts (bezeichnet als A^+), bei etwa 20 % der schwarzen Bevölkerung vorhanden, bedingt jedoch keine Stoffwechselstörung. Klinisch bedeutsam ist der Typ A^-, der in Zentralafrika und bei 15 % der schwarzen Rasse in Nordamerika vorliegt. Wiederum andere, relativ häufige Varianten finden sich in den östlichen Mittelmeerländern und in China.

Genetik. Das G-6-PD-Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert, so daß der Mangelzustand dadurch geschlechtsgebunden vererbt wird; Männer erben als Merkmalsträger (Hemizygote) das abnorme Gen von ihren in der Regel heterozygoten Müttern, wobei die meisten Merkmalsträgerinnen asymptomatisch sind.

Pathogenese. Der Erythrozyt ist im Rahmen des normalen Zellstoffwechsels gegen eine verstärkte Oxydation gefeit. So katalysiert das Enzym G-6-PD über den Hexosemonophosphat-Shunt die Umwandlung von G-6-PD in Gluconsäure-6-Phosphat. Die dabei gewonnene Energie in Form von NADPH wird mittels des Enzyms Glutathionreductase zur Reduktion oxidierten Glutathions eingesetzt. Bei der Exposition gegen bestimmte Oxydantien wie Medikamente oder Vegetabilien (s. Tab. 11.5) nimmt die Glucosemenge, die über den Hexosemonophosphat-Shunt metabolisiert wird, um ein Mehrfaches zu, so daß reduziertes Glutathion regeneriert wird. Dieses schützt die Sulfhydrylgruppen des Hämoglobins vor Oxidation. Bei einem Defekt im Hexosemonophosphat-Shunt besteht jedoch nicht mehr die Möglichkeit, die erforderliche Menge reduzierten Glutathions in den Erythrozyten bei einem „Oxydationsstreß" bereitzustellen. Dadurch kommt es zur Oxydation von Sulfhydrylgruppen des Hämoglobins und von Erythrozytenproteinen, die in der Zelle präzipitieren. Diese intraerythrozytären Präzipitate lassen sich im supravitalgefärbten Blutausstrich als Heinz-Innenkörper erkennen. Der Nachweis derartiger Innenkörper weist auf das Vorliegen eines hämolytischen Geschehens hin.

Während normalerweise die G-6-PD-Aktivität im Laufe eines Erythrozytenlebens um 50 % abfällt, ist dieser Abfall beim Typ A^- weit stärker und bei der Variante in den Ländern um das Mittelmeer erheblich stärker. So besteht bei Menschen mit dem Typ A^- höchstens ein gering ausgeprägtes hämolytisches Syndrom, jedoch provozieren Oxidantien plötzlich eine hämolytische Krise.

Symptomatik.

Die akute hämolytische Krise kann bereits wenige Stunden nach der Exposition einsetzen. Ein schweres Krankheitsbild geht mit Kreislaufkollaps, Anurie und Bewußtlosigkeit einher.

Der Hämatokritwert sinkt rasch ab, Plasmahämoglobin und unkonjugiertes Bilirubin steigen steil an. Nachdem die gealterten Erythrozyten (mit ihrer besonders reduzierten Enzymaktivität) hämolysiert sind, schwächt sich das hämolytische Geschehen wieder ab.

Entsprechend lassen sich Heinz-Innenkörper kaum mehr nachweisen. Nach Wegfall des oxydativen Substrats begrenzt sich die Hämolyse von selbst.

Die Diagnose eines G-6-PD-Defekts ist bei jeder unklaren hämolytischen Anämie in Erwägung zu ziehen, besonders bei Patienten schwarzer Hautfarbe, Chinesen oder Bewohnern östlicher Mittelmeerländer.

Als Suchtests für G-6-PD- und Pyruvatkinase-Mangel der Erythrozyten haben sich verschiedene *Screening-Untersuchungsverfahren* bewährt, so der Fluoreszenztest nach Beutler, der Isopropanoltest, der Hitzestabilitätstest und der Heinz-Innenkörpertest. Einfach ist der Autohämolysetest (mit und ohne Glucosezusatz) durchzuführen: Eine bei 37 °C inkubierte Blutprobe weist nach 10 Stunden im Überstand Hämolyse auf.

Eine Therapie wird nur bei einer besonders schweren hämolytischen Krise notwendig. Kommt es zu einer Hämoglobinurie, ist für ausreichende Diurese zu sorgen. Bei Vorliegen einer Anurie ist zu dialysieren. Bluttransfusionen sind selten indiziert. Eine Splenektomie ist nicht zweckmäßig.

Menschen mit einem bekannten G-6-PD-Mangel sind eingehend hinsichtlich der Gefährdung durch oxidative Substanzen aufzuklären. Auf Grund der Häufigkeit des G-6-PD-Mangels bei Menschen schwarzer Hautfarbe ist es zweckmäßig, vor der Verordnung oxidativer Medikamente entsprechende Screening-Untersuchungen zu veranlassen. Dies gilt auch für geplante Operationen.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Die sehr seltene paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine in der Regel schubweise verlaufende erworbene hämolytische Anämie, die auf einem korpuskulären (Membranverankerungs-)Defekt in Form einer verstärkten Komplementsensibilität der Erythrozyten beruht und überwiegend bei jungen Erwachsenen auftritt.

Die Krankheit präsentiert sich gelegentlich als aplastische Anämie.

Pathogenese. Die erhöhte Sensibilität der Erythrozyten gegenüber Komplement kann als Folge eines Mangels des sog. „decay-accelera-

ting factor“ (DAF) aufgefaßt werden. Dabei handelt es sich um ein die Erythrozytenmembran regulierendes Protein, das für die Umwandlung des Komplements C_3b zu inaktivem C_3d zuständig ist. Angenommen wird eine Mutation auf der Ebene der pluripotenten hämopoetischen Stammzelle, da neben Erythrozyten auch Granulo- und Thrombozyten, nicht aber die Lymphozyten betroffen sind.

Die Symptomatik zeigt sich in einer sehr unterschiedlich ausgeprägten Anämie bei mehr oder weniger starker Hämoglobinämie und Hyperbilirubinämie. Obwohl namensgebend für die Krankheit, ist eine (meist nächtliche) *Hämoglobinurie* nur zeitweise vorhanden oder fehlt bei manchen Patienten sogar ganz. Dagegen ist fast immer eine *Hämosiderinurie* zu beobachten, die letztlich auch für den kontinuierlichen Eisenverlust verantwortlich ist. Bei der Hälfte der Kranken ist eine vergrößerte Milz vorhanden.

Diagnose. Der Säure-Hämolyse-Test und der Zucker-Wasser-Test waren bisher zuverlässige Methoden zur Sicherung der Diagnose einer PNH. Der Nachweis eines Defizits von Oberflächen-Antigen-Verankerungs-Mechanismen auf Blutzellen wird heute für die Diagnosesicherung herangezogen. Kennzeichnend ist dabei

- ein Mangel an „decay accelerating factor“ (DAF = CD 55) sowie
- ein Defekt für ein Inhibitorprotein der Komplementkomponenten, des „membrane inhibitor of reactive lysis“ (MIRL = CD 59).

Die Störung des spezifischen Membran-Verankerungs-Mechanismus durch den Glycan-Inositol-Phosphatidyl-Komplex ist hierfür verantwortlich.

Verlauf. Die Krankheitsdauer liegt überwiegend unter 10 Jahren. Der oftmals schubweise Krankheitsverlauf kann in eine akute myeloische Leukämie überleiten.

Die Differentialdiagnose hat die PNH von der paroxysmalen Kältehämoglobinurie, der aplastischen Anämie, der akuten myeloischen Leukämie und hämolytischen Anämien mit und ohne Hämoglobinurie abzugrenzen.

Therapie. Alle Behandlungsversuche sind auf die Dauer ineffektiv. Immerhin beeinflussen Glucocorticosteroide das hämolytische Geschehen günstig. Durch Erythrozytenkonzentratverabfolgung läßt sich der Hämatokritwert vorübergehend bessern.

Erworbene Erythrozytenmembranstörung bei Akanthozytose

Die durch Akanthozyten im Blut gekennzeichnete mittelschwere bis schwere hämolytische Anämie kann bei Erkrankungen der Leber, so bei fortgeschrittener Zirrhose, auftreten.

Pathogenese. Akanthozyten zeichnen sich durch einen starken Überschuß an Cholesterol in der Oberflächenmembran aus, wodurch die Verformbarkeit der Zelle erheblich reduziert wird. Verantwortlich für diese Veränderungen ist offenbar das Vorhandensein eines abnormen Low-density-Lipoproteins im Blutplasma. Diese geschädigten Erythrozyten werden vorzeitig in der Milz ausgemustert.

Die Symptomatik ist durch die Grundkrankheit geprägt, doch sind Splenomegalie und Hyperbilirubinämie regelmäßig vorliegende Befunde. Bei den im Blutausstrich gut erkennbaren Akanthozyten handelt es sich um Erythrozyten, die der Stechapfelform ähneln, jedoch sind die Zytoplasmaausziehungen von ungleicher Länge und Größe.

Diagnose. Die Erhöhung des konjugierten Serumbilirubins, die Zeichen des hämolytischen Syndroms und die gut von Echinozyten abgrenzbaren Akanthozyten führen bei Vorliegen einer Leberzirrhose zur Diagnose. Morphologisch entsprechen die Akanthozyten den Erythrozyten, wie sie bei Abetalipoproteinämie im Blutausstrich erfaßt werden.

Im allgemeinen ist die bei fortgeschrittener Leberzirrhose bestehende Anämie fast stets multifaktoriell verursacht, wobei mit dem Nachweis der Akanthozyten ein weiterer Faktor außer Blutverlusten (nach Varizenblutungen im Ösophagus), Eisenmangel (nach diffusen Blutungen bei Koagulopathien, insbesondere bei Vitamin K-Defizit) und Folsäuremangel (durch Resorptionsstörung) sowie Fehlernährung bei Alkoholabusus ausfindig gemacht werden kann.

Therapie. Die Beeinflussung der Grundkrankheit und die Anwendung palliativer Maßnahmen stehen im Vordergrund.

Mechanisch und chemisch-toxisch bzw. mikrobiell-toxisch (extrakorpuskulär) bedingte hämolytische Anämien

Bei dieser Gruppe von Anämien bewirken verschiedenste Faktoren durch unterschiedliche Mechanismen, die stets außerhalb der Erythrozyten ihren Ursprung haben und nicht immunbedingt sind, das hämolytische Geschehen.

Eine *Splenomegalie* hat einen gegenüber der Norm verstärkten Erythrozytenabbau zur Folge.

Es gehört zu den Aufgaben der Milz, für das durchströmende Blut eine Art Filtersystem darzustellen, das rigide, geschädigte und „altersschwache" Zellen zurückhält. Diese werden vom Monozyten-Makrophagen-System phagozytiert. Durch eine vergrößerte Milz wirkt dieses Prinzip wesentlich intensiver, so daß selbst eine stimulierte Erythrozytopoese den laufenden Verlust an Erythrozyten nicht in jedem Fall zu kompensieren vermag.

Eine Milzvergrößerung kann bedingt sein durch:

- Zirkulationsstörungen (portale Hypertension, Rechtsherzinsuffizienz, Milzvenenthrombose)
- Entzündungen (akute und chronische Infektionen verschiedenster Mikroorganismen, Kollagenosen)
- Verstärkter Erythrozytenabbau (Entwicklung einer spodogenen Milzvergrößerung)
- Blutzellproliferation (Osteomyelofibrose, Maligne Lymphome, Leukämien)
- Speicherkrankheiten (Gaucher-Krankheit u. a.)
- Zystenbildungen (erworben und angeboren).

Die Größe der Milz steht nicht in fester Relation zum Ausmaß des durch sie verursachten Zelluntergangs, jedoch ist davon auszugehen, daß jede Splenomegalie eine Erhöhung der Erythrozyten-Untergangsrate zur Folge hat.

Die Untergangsrate ist mittels Nuklid-markierten Erythrozyten feststellbar (s. Kap. 11.1.1.1).

Die *traumatisch bedingte Hämoglobinurie* wurde erstmals nach langen Märschen beschrieben. So wurde bei Marathonläufern eine Hämoglobinausscheidung mit dem Urin nach entsprechenden maximalen Belastungen festgestellt. Fehlendes Haptoglobin und Hyperbilirubinämie sind bei diesen Anfällen von Hämoglobinurie nachweisbar. Nach Schonung der Kranken gehen die Symptome von selbst zurück. Die Symptomatik ist durch eine mechanische Schädigung der Erythrozyten infolge Wirbelströmung in den Kapillaren der Fußsohlen erklärbar. In jüngster Zeit wurden mechanisch durch turbulente Strömung bedingte hämolytische Syndrome und Anämien auch bei Kranken nach Herzoperationen (Klappenersatz mit Kunststoffprothese) beobachtet.

Physikalische Faktoren sind es, die bei schweren Verbrennungen, besonders bei Hochspannungsunfällen mit Muskelverkochung, eine Myoglobinolyse und Hämolyse auszulösen vermögen. Bei besonders starker Hämolyse kann es sogar zu passagerer Myo- und Hämoglobinurie kommen.

Chemische Substanzen in Form von Medikamenten, gewerblichen Noxen, tierischen und pflanzlichen Giften sowie Autotoxinen sind in der Lage, toxische hämolytische Anämien, in hoher Konzentration auch Knochenmarkschäden, zu induzieren.

Auch *mikrobielle, infektiös-toxische Faktoren wirken* unter Umständen *ausgesprochen hämolytisch.* In diesem Zusammenhang ist an die Endo- bzw. Ektotoxine verschiedener Mikroorganismen zu erinnern.

In der Gruppe der toxischen hämolytischen Anämien können auch die durch *Autotoxine* bedingten renalen Anämien eingereiht werden (s. Kap. 14). Die ursächlichen Faktoren, die zu einer *Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz* führen, sind nicht immer leicht zu erkennen bzw. im einzelnen zu erfassen. Im wesentlichen liegt ihnen eine verminderte Leistung der Erythrozytopoese zugrunde. Während bei Nierengesunden die Ausscheidung von Erythropoetin im Urin mit abnehmender Hämoglobinkonzentration ansteigt, ist dieser Regulationsmechanismus beim Nierenkranken gestört. Offensichtlich ist die erkrankte Niere nicht mehr imstande, den hypoxischen Reiz der Blutarmut mit der erforderlichen Erythropoetinbildung zu beantworten. Andererseits ist jedoch bei Niereninsuffizienz ein vermindertes Ansprechen auf exogen zugeführtes Erythropoetin bewiesen, so daß bestimmte Befunde für eine Depression des Knochenmarks durch urämische Toxine sprechen. Die Mehrzahl der Patienten mit renaler Anämie weist zudem eine gesteigerte Hämolyse auf, wobei die Erythrozytenlebenszeit auf ein bis zwei Drittel der Norm reduziert ist. Zwischen dem Grad der Anämie und der Überlebenszeit der Erythrozyten besteht jedoch keine Korrela-

tion, so daß die Hämolyse keineswegs die Hauptursache der Blutarmut sein muß. Über welche Veränderungen die Erythrozyten beschleunigt abgebaut werden, ist im einzelnen noch ungeklärt. Zellstoffwechselstörungen konnten bisher nicht gesichert werden. Einige Krankheiten wie hämolytisch-urämisches Syndrom, maligne Hypertonie und Eklampsie, mögen durch eine mechanische Schädigung der Erythrozyten in den pathologisch veränderten Gefäßabschnitten die Hämolyse begünstigen.

Renale Anämien kommen demnach vorwiegend durch ein komplexes Geschehen zustande. Einerseits kommt es zu Hyporegeneration infolge mangelhafter Stimulierung sowie Depression der Markaktivität, andererseits zu gesteigerter Hämolyse.

Die notwendige Anämiebehandlung, vor allem bei Patienten im chronischen Dialyseprogramm, muß diesem Pathomechanismus Rechnung tragen und bedeutet meist Polypragmasie. So sollte neben einer Therapie mit Eisen und Folsäure auch eine Pyridoxinsubstitution erfolgen. Durch eine effektive Dialysebehandlung ist die Anämie am vorteilhaftesten zu beeinflussen. Bluttransfusionen sollten nur bei bedrohlichen Blutungen und ausgeprägter Anämiesymptomatik verabfolgt werden. Sofern nicht mehr als zehn Transfusionen im Jahr gegeben wurden, wird eine Eisenmedikation empfohlen (2000 mg/Jahr parenteral). Eine systematische Infektbehandlung beeinflußt das Vorliegen einer Anämie wesentlich. Medikamentöse Noxen sind zu vermeiden (s. Abschn. 3.3.6). Die Verabfolgung von rekombinantem Erythropoetin ist die Therapie der Wahl.

Hämolytischer Transfusionszwischenfall (transfusionsbedingtes hämolytisches Syndrom)

Beim Erwachsenen können drei verschiedene gegen Erythrozyten gerichtete Antikörpertypen eine Immunhämolyse bewirken:

- Alloantikörper, erworben durch Bluttransfusionen oder durch Schwangerschaften, gerichtet gegen transfundierte (d. h. Fremd-) Erythrozyten.
- Autoantikörper, gerichtet gegen die eigenen Erythrozyten (reagieren bei Körpertemperatur) = Autoantikörper vom Wärmetyp
- Autoantikörper (reagieren in der Kälte, d. h. besonders im Bereich der Körperperipherie) = Autoantikörper vom Kältetyp.

Beim hämolytischen Transfusionszwischenfall handelt es sich um ein isoimmunhämolytisches Syndrom im ABO- oder Rh-System, seltener in anderen erythrozytären Merkmalsystemen, das durch die Übertragung gruppenfremder Erythrozyten zustande kommt und mit den Zeichen des Schocks verläuft, wobei intravasale Hämolyse zur Hämoglobinurie mit akuter Niereninsuffizienz führen kann.

Für die Pathogenese ist von Bedeutung, daß die Blutgruppen des AB0-Systems schon normalerweise agglutinierende Antikörper aufweisen (*reguläre Antikörper*), und zwar Anti A (α) und Anti B (β). Diese Agglutinine finden sich nur gegen die im Blut des betreffenden Menschen nicht vorhandenen agglutinablen Substanzen, die Agglutinogene (A oder B) genannt werden. Agglutinine gegen den Rhesusfaktor sind physiologischerweise nicht vorhanden (*irreguläre Antikörper*). Jeder Bluttransfusion muß unbedingt die genaue Bestimmung der Blutgruppe im AB0-System und des Rhesusfaktors vorausgehen. Von der beachtlichen Zahl der Blutgruppen und -faktoren sind eine Reihe von untergeordneter Bedeutung für die Bluttransfusion. Die Produktion von Antikörpern setzt im Rhesussystem sofort ein, wenn Menschen mit fehlendem Rhesusfaktor (Rh-negativ) mit Blutkörperchen in Kontakt kommen, welche den Rhesusfaktor besitzen, d. h. Rh-positiv sind. Am häufigsten tritt eine derartige Situation bei Schwangerschaften oder Bluttransfusionen ein. Etwa 15 % aller Menschen sind rh-negativ. Ein rh-negativer Empfänger wird durch einen Rh-positiven Spender mit der 1. Bluttransfusion sensibilisiert. Bei nachfolgenden wiederholten Übertragungen von Rh-positivem Blut kann es zum Transfusionszwischenfall kommen. Die Voraussetzungen für derartige Konstellationen sind in der Regel immer dann gegeben, wenn frühere *Sensibilisierungen durch eine Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind, durch ungenügende bzw. fehlerhafte Blutgruppenbestimmungen bzw. durch Verwechslungen bei vorausgegangenen Bluttransfusionen oder durch i.m.-Blutinjektionen* erfolgten (s. Kap. 2.3.5).

Bei der AB0-Inkompatibilität tritt die intravasale Hämolyse als Sofortreaktion auf, während bei einer Rh-Sensibilisierung die Hämolysesymptome erst nach Stunden oder Tagen einsetzen (bevorzugt extravasale Hämolyse).

Die Sicherheit einer Transfusion hängt zum großen Teil von der Einhaltung organisatori-

scher Festlegungen ab, deren Nichtbeachtung schwerwiegende Folgen haben kann. In den „Richtlinien für Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion", aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Bundesgesundheitsamt, überarbeitete Fassung von 1991, sind die Festlegungen, die allgemein durch bestehende Rechtsvorschriften verbindlich sind sowie Hinweise zur Vermeidung von Zwischenfällen, enthalten.

Der hämolytische Transfusionszwischenfall tritt unter der Symptomatik eines *anaphylaktischen Schocks mit Schüttelfrost*, nachfolgendem *Fieber, Schmerzen in der Nierengegend* und den *Zeichen des schweren Kreislaufkollaps* auf. Eine erhebliche Hämolyse hat eine *Hämoglobinurie*, evtl. mit *tubulärer Niereninsuffizienz*, zur Folge. Das nachfolgende Stadium wird durch die Niereninsuffizienz beherrscht, wobei *Oligurie, Anurie* mit der *Gefahr der Urämie* drohen. Verzögerte Transfusionszwischenfälle gehen mit leichtem Schüttelfrost und Fieberanstieg einher.

Die Behandlung erfordert besonders im Hinblick auf die hohe Letalität (bis 50 %) eines derartigen akuten Ereignisses die alsbaldige *Austauschtransfusion* mit gruppengleichem Blut (insgesamt 5–10 l), Schockbehandlung mit Noradrenalin, Plasmaersatzmitteln und Glucocorticosteroiden. Bei Anurie ist der *Einsatz einer künstlichen Niere* nicht unnötig zu verzögern.

Derartige hämolytische Bluttransfusionszwischenfälle sind im wesentlichen durch die korrekte Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors zu verhüten. Vor jeder Transfusion sind eine *vollständige Kreuzprobe* und die *Vorprobe nach Oehlecker* vorgeschrieben

Eine vollständige Kreuzprobe erfaßt evtl. gegen die Erythrozyten des Empfängers gerichtete Antikörper im Spenderserum, wie dies bei Spendern, die selbst früher Transfusionen erhalten haben, oder bei Müttern mit Kindern der Fall sein kann. Autoantikörper und irreguläre Antikörper aller Blutgruppen können dadurch ermittelt werden. Eine zusätzliche Kontrolle der Befunde der AB0-Blutgruppenbestimmung bei Spender und Empfänger ist durch einen entsprechenden Bed-side-Test zu empfehlen (siehe Kapitel 2.3.5).

In der Differentialdiagnose der hämolytischen Transfusionsreaktionen, die in den letzten Jahren selten sind, sollten Reaktionen einbezogen werden, deren Hauptsymptom in der Erhöhung der Körpertemperatur beim Empfänger besteht, ohne daß ursächlich eine Hämolyse eine Rolle spielt. Diese *nichthämolytischen febrilen Transfusionsreaktionen* sind durch eine Alloimmunisierung gegenüber Leukozyten- und Thrombozytenantigenen bedingt und entsprechend durch Anwendung von leukozyten- und thrombozytenarmen Erythrozytensuspensionen sowie der Nutzung von Leukozytenfiltern zu vermeiden.

Immunhämolytische Anämie durch Autoantikörper vom Wärmetyp

Autoimmunhämolytische Anämien sind gekennzeichnet durch eine Bildung von Antikörpern gegen die eigenen Erythrozyten und einer sich durch diese Schädigung ergebende verkürzte Lebensdauer dieser Erythrozyten.

Klassifizierung. Grundsätzlich werden die autoimmunhämolytischen Anämien nach folgenden serologischen Besonderheiten unterschieden:

- *Autoantikörper vom Wärmetyp.* Es handelt sich vorwiegend um IgG und dessen verschiedene Subtypen, seltener um IgA. Ihre optimale Bindungsaktivität liegt bei Körpertemperatur (37 °C).
- *Autoantikörper vom Kältetyp.* In der Regel gehören diese in die Gruppe der IgM-Antikörper und reagieren als solche am stärksten mit den antigentragenden Zellen bei niedrigen Temperaturen (0–10 °C). Sie erlangen klinische Bedeutung, wenn die Bindungstemperaturamplitude 30 °C und mehr erreicht, d. h. im Bereich der Körperperipherie.
- *Bithermische Autoantikörper.* Auch sie sind den IgG-Antikörpern zuzuordnen und haben die Eigenschaft, sich bei niedrigen Temperaturen (0–10 °C) an Erythrozyten zu binden und diese bei Körpertemperatur (>30 °C) zu hämolysieren.

Ein zweites Prinzip der Einteilung berücksichtigt das Fehlen bzw. Vorliegen einer Grundkrankheit, d. h. es lassen sich primäre (bzw. idiopathische) und sekundäre (bzw. symptomatische) autoimmunhämolytische Anämien unterscheiden.

Primäre autoimmunhämolytische Anämien sind solange als eigenständige Krankheiten anzusehen, bis eine Grundkrankheit gesichert ist.

Bei den *sekundären Formen* finden sich besonders solche Krankheiten, die mit Störungen der Immunregulation verbunden sind. So können Autoantikörper vom Wärmetyp bevorzugt auftreten bei:

- Malignen Lymphomen (Chronische lymphatische Leukämie und – seltener – anderen Non-Hodgkin-Lymphomen, Lymphogranulomatose)
- Systemischem Lupus erythematodes
- Neoplasien (selten)
- Medikamente.

Epidemiologie. Die Inzidenz pro Jahr liegt in Europa um 1:50 000. 80 % der autoimmunhämolytischen Anämien werden durch Autoantikörper vom Wärmetyp verursacht. Die symptomatischen Formen sind etwas häufiger als die idiopathischen. Die Manifestation der idiopathischen Formen erfolgt bei Erwachsenen in jedem Alter. Symptomatische sind – bedingt durch die Grundkrankheiten – bei älteren Menschen häufiger.

Pathogenese. Die Autoantikörper vom Wärmetyp reagieren optimal bei 37 °C allein oder mit Komplement auf der Oberfläche der Erythrozyten. Die mit nicht Komplement aktivierenden Antikörpern beladenen Erythrozyten werden von Monozyten gebunden und schließlich von Milzmakrophagen abgebaut, die Rezeptoren für das Fc-Fragment aufweisen. Die inkompletten Antikörper besitzen häufig Rhesus-Spezifität. Diejenigen Erythrozyten, die sowohl mit Autoantikörpern als auch mit Komplement auf ihrer Oberfläche beladen sind, können durch das gesamte Monozyten-Makrophagen-System des Organismus zerstört werden.

Die Symptomatik der immunhämolytischen Anämien mit Autoantikörpern vom Wärmetyp ist recht unterschiedlich hinsichtlich ihres Schweregrades und reicht von kaum oder nur gering vorhandenen Krankheitszeichen bis zur akut auftretenden stärksten Hämolyse.

Bei geringer Anämie liegen anfangs nur leichte Allgemeinbeschwerden vor. Auch bei nur mäßiger Hämoglobinerniedrigung ist oft schon eine vergrößerte Milz nachweisbar. Es werden auch Krankheitsbilder gesehen, die mit rasch zunehmender Anämie und intensivem Ikterus sowie starkem Krankheitsgefühl einhergehen und in wenigen Tagen zu erheblicher Verschlechterung mit Tachykardie und Atemnot infolge des steilen Hämoglobinabfalls führen. Bei fulminantem Verlauf kann eine Schocksymptomatik einsetzen. Bei diesen schweren Verlaufsformen sind thromboembolische Komplikationen nicht selten.

Das gleichzeitige Vorliegen von Anämie und Thrombozytopenie (Autoantikörper gegen Thrombozyten?) wird als *Evans-Syndrom* bezeichnet.

Die Diagnose ist durch den *direkten Antihumanglobulin-Test* (nach Race und Coombs) zu sichern.

Dabei werden mit inkompletten Antikörpern beladene Patientenerythrozyten mit einem absorbierten Kaninchenserum versetzt, welches präzipitierende Antikörper gegen menschliche Serumproteine, insbesondere gegen IgG und C3 enthält (s. Kap. 2.3.5).

Es kommt zur Agglutination mit den an der Oberfläche der Patientenerythrozyten fixierten Globulinmolekülen oder Komplementfaktoren (die sich in dieser Reaktion als Antigenkomponenten verhalten). Die Erythrozyten agglutinieren, weil die präzipitierenden Globulinmoleküle die Trägererythrozyten mitreißen. Beim *indirekten Antihumanglobulin-Test* werden kompatible, d. h. AB0- und Rh-verträgliche (Fremd-) Erythrozyten mit dem Patientenserum, in dem Autoantikörper vermutet werden, inkubiert. Diese inkubierten Erythrozyten, die sich mit den im Serum vorhandenen, freien inkompletten Antikörpern beladen, werden dann wie beim direkten Antiglobulin-Test mit dem Antihumanglobulin-Antikörper enthaltenden Kaninchenserum in Kontakt gebracht.

Eine eingehende Differenzierung der Wärmeautoantikörper ist in entsprechend spezialisierten Laboratorien zu veranlassen.

Der Grad der extravaskulären Hämolyse ist weitgehend von der IgG-Subklasse des aktiven Autoantikörpers abhängig. So hat IgG_3 die stärkste Affinität zu Makrophagen, IgG_1 eine schwächere. IgG_2 und IgG_4 weisen die schwächste Affinität auf, womit prognostische Wertungen möglich sind.

Bei Annahme einer idiopathischen autoimmunhämolytischen Anämie ist die Diagnostik im Hinblick auf die mögliche Entwicklung einer Grundkrankheit in Abständen zu wiederholen, weil diese anfangs gewissermaßen maskiert vor-

liegen kann. Für die Verlaufsbeurteilung sind Titerbestimmungen des Coombs-Tests von Bedeutung.

Die Differentialdiagnose hat andere extrakorpuskuläre hämolytische Anämien, u. a. die paroxysmale Kältehämoglobinurie, das transfusionsbedingte hämolytische Syndrom sowie hämolytische Anämien komplexer Genese (bei Splenomegalie, Infektionskrankheiten, chronischen Entzündungen, Kollagenosen, malignen Tumoren) auszuschließen. Die hereditäre Sphärozytose und andere intrakorpuskuläre hämolytische Anämien bereiten differentialdiagnostisch weniger Schwierigkeiten.

Als auslösende Ursachen von autoimmunhämolytischen Anämien kommen auch Medikamente oder ihre Metabolite in Frage.

Immunhämolytische Anämien durch Medikamente haben einen unterschiedlichen Auslösermechanismus. Trotz der großen Zahl chemischer Substanzen, die in vivo Membranveränderungen und Proteinbeladungen der Erythrozyten bewirken, sind es nur einige wenige Medikamente bzw. Medikamentengruppen, die hier zu nennen sind. Dabei ist die Ausprägung des hämolytischen Syndroms bei den in Betracht kommenden Medikamenten nicht unbedingt dosisabhängig.

Zu unterscheiden sind im wesentlichen folgende Auslösermechanismen:

- *Haptenmechanismus.* Medikamente vom Penicillin-Typ können 1–2 Wochen nach Behandlungsbeginn zu einer Hämolyse führen, wobei die IgG-Antikörper sowohl im Serum als auch an den Erythrozyten nachweisbar sind.
- *Immunkomplexmechanismus.* Bestimmte Medikamente wie Chinin, Chinidin, Phenacetin, Sulfonamide, Para-Aminosalicylsäure u. a. sind in der Lage, mit Plasmaproteinen einen Komplex zu bilden, gegen den sich Antikörper richten, wobei sich dieser Medikament-Plasmaprotein-Antikörper-Komplex festsetzt, und es durch Komplementaktivierung zur Hämolyse kommt. Diese geht entweder intra- oder extravasal vor sich und kann zu Hämoglobinämie, Hämoglobinurie und einem dadurch bedingten Nierenversagen führen.
- *Alpha-Methyldopa-Typ.* Bei etwa jedem 10. Patienten, der Alpha-Methyldopa in einer Dosis von 2,0 g/d erhält, ist mit einem hämolytischen Syndrom zu rechnen, bei dem der Antihumanglobulin-Test positiv ausfällt. Nach Absetzen des Medikaments verschwinden die Zeichen der Hämolyse, doch bleibt der Coombs-Test noch wochenlang positiv. Durch Alpha-Methyldopa sind schwere Krankheitsbilder nicht zu erwarten.

Die Therapie ist bei eindeutiger Diagnose, d. h. bei positivem Coombs-Test, nicht zu verzögern. Wurde eine Grundkrankheit festgestellt, so ist diese ebenfalls zu behandeln. Bei Hinweisen auf eine Medikamenten-bedingte hämolytische Anämie sind die Verordnungen abzusetzen.

Eine immunhämolytische Anämie durch Autoantikörper vom Wärmetyp ist mit *Glucocorticosteroiden* und zwar mit hohen Anfangsdosierungen zu behandeln (Prednisolon 200 mg bzw. 100 mg/d).

Im Verlauf von vier Wochen ist stufenweise bis unter die Cushingschwelle, also auf mindestens 20 mg/d, zurückzugehen. Bestehen latente chronische Infekte, so ist eine gleichzeitige Antibiotikatherapie angezeigt. Ist ein Behandlungserfolg zu verzeichnen, so ist auf eine möglichst niedrige Dauertherapie überzugehen.

Sollte nach zwei Monaten noch immer eine Hämolysesymptomatik bestehen, so ist die Behandlung nochmals mit einer Dosis von 100 mg Prednisolon/d zu wiederholen. Die Wiederholung kann auch als Kombinationsbehandlung von Prednisolon und einem Immunsuppressivum (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) durchgeführt werden. Der Effekt von Immunsuppressiva bei einem Autoimmungeschehen sollte nicht überschätzt werden.

Transfusionen von Blut oder Blutderivaten sind bei immunhämolytischer Anämie möglichst zu vermeiden. Eine Kreuzprobe (s. Kap. 2.3.5) ist ohne bestimmte Vorbereitungen unmöglich, da der Autoantikörper ein „Panagglutinin“ ist. So verbietet sich die Verabfolgung solcher Spendererythrozyten, bei welchen eine Sensibilisierung erfolgt. Es gilt deshalb, die Spezifität der Autoantikörper zu bestimmen, um Spenderblut ohne diese Spezifität zu finden und zu transfundieren.

Ist nach 3–4 Monaten noch immer eine Hämolyse vorhanden, ist eine *Splenektomie* in Erwägung zu ziehen.

Diese ist angezeigt bei

- ungenügendem Hämoglobinanstieg trotz ausreichend hoher Prednisolondosis,
- normalem Hämoglobinwert, der jedoch nur mit hoher Prednisolondosis gehalten wird,

- Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine langfristige Glucocorticosteroidtherapie (Risiko der Reaktivierung einer abgeheilten Tuberkulose)
- wiederholtes Auftreten hämolytischer Schübe.

Die Milz ist an der Pathogenese immunhämolytischer Anämien in zweifacher Weise beteiligt und zwar durch

- Eliminierung antikörperbeladener Erythrozyten und
- vorwiegende, oftmals ausschließliche Bildung von Autoantikörpern.

Etwa die Hälfte der Kranken wird durch die Splenektomie symptomenfrei bzw. kommt mit einer wesentlich niedrigeren Prednisolondosis aus.

Mittels radioaktiv markierter Erythrozyten kann vor einer Splenektomie die Abbaurate dieser Erythrozyten ermittelt werden. Eine Splenektomie ist auch dann indiziert, wenn sowohl in der Milz als auch in der Leber ein Abbau von Erythrozyten erfolgt. Bei sekundären autoimmunhämolytischen Anämien wird die Indikation zur Splenektomie im allgemeinen vom Erfolg der Behandlung der Grundkrankheit abhängen. (Vorbeugende Maßnahmen wegen der durch Splenektomie zu erwartenden erhöhten Infektbereitschaft s. Kap. 11.1.3.4).

Auch im weiteren Verlauf der Erkrankung ist allen auftretenden Symptomen im Hinblick auf eine möglicherweise vorliegende Grundkrankheit nachzugehen. Aus diesem Grund sind im Abstand von drei Monaten entsprechende Untersuchungen zu fordern.

Symptomatik, Therapie und Prognose der immunhämolytischen Anämien durch Autoantikörper sind in Tabelle 11.6 zusammengefaßt.

Immunhämolytische Anämien durch Autoantikörper vom Kältetyp

Diese immunhämolytischen Anämien treten (selten) in folgenden zwei verschiedenen Krankheitsbildern in Erscheinung:
- Kälteagglutininkrankheit und
- Paroxysmale Kältehämoglobinurie.

Idiopathische Kälteagglutininkrankheit

Bei der Krankheit führt eine Kälteexposition zu in der Wärme wieder reversiblen Hautveränderungen in Form von Zyanose und Livedo anularis durch Erythrozytenagglutina. Eine Hämolyse bedingt eine Hämoglobinurie. Zytologisch liegt bei der chronischen Form eine Proliferation von Zellen der B-Zellreihe vor, die für die monoklonale IgM-Produktion verantwortlich sind.

Nosologisch entspricht die idiopathische, meist chronisch verlaufende Kälteagglutininkrankheit einem Non-Hodgkin-Lymphom und zwar dem Immunozytom.

Die maligne lymphatische Zelle besitzt die funktionelle Eigenschaft der Bildung monoklonaler Immunglobuline vom IgM-Typ, die mit dem I-Antigen reagieren. Bei tiefen Temperaturen (0–10 °C) kommt es zu einer Agglutination der Erythrozyten in den Gefäßen der Körperperipherie, die sich bei Wiedererwärmen wieder löst.

Tabelle 11.6 Symptomatik, Therapie und Prognose der autoimmunhämolytischen Anämiem

	Wärme-Autoantikörper	Kälte-Autoantikörper	bithermische Autoantikörper
klinische Symptomatik	– variabel; häufig Symptome der Anämie; akutes hämolytisches Syndrom	– leichte, vorübergehende Anämie; selten akutes hämolytisches Syndrom	– schwere Hämolysen in Schüben
Therapie	– Corticosteroide – Splenektomie – bei Therapieresistenz Immunsuppressiva – Bluttransfusionen nur bei vitaler Indikation	– Therapie der Grunderkrankung – Vermeiden von Kälteexplosion – bei schweren Formen alkylierende Substanzen – Bluttransfusionen selten erforderlich	– Therapie der Grunderkrankungen – Vermeiden von Kälteexplosion – spezielle Therapie bisher nicht möglich – Bluttransfusionen selten erforderlich, dann P-Antigen negativ
Prognose	– schlecht, mit signifikanter Mortalität	– bei akuten Formen gut, bei chronischen Verlaufsformen leichte Anämie	– gut, da meist vorübergehend

Die IgM-Antikörper fixieren das Komplement auf der Oberfläche der Erythrozyten. Das hämolytische Geschehen hält sich im allgemeinen in Grenzen.

Symptomatik. Da die Agglutination der Erythrozyten nur bei niederen Außentemperaturen erfolgt, wird die Krankheit besonders in der kalten Jahreszeit bei Abkühlung der kälteexponierten Hautbezirke offenkundig. Im Bereich der Akren, d. h. an Nase, Ohren, Finger und Zehen, kommt es zu starker Zyanose. Aber auch eine Leichenblässe, die mit Taubheits- und Kältegefühl einhergeht, ist gelegentlich vorhanden. Die Haut an Stamm und Extremitäten bietet dann das Bild einer Livedo anularis, gewissermaßen eine Steigerung der Cutis marmorata, die sich ebenso wie die Zyanose bei Erwärmung zurückbildet, da dann die Kapillaren wieder gut durchströmt werden. Das hämolytische Syndrom ist meistens nicht stark ausgeprägt. Die Patienten fühlen sich vielfach schwach und sind leistungsgemindert. Bei stärkerem Blutabbau können kolikartige Bauchschmerzen und Hämoglobinurie einsetzen (Abb 11.25).

Diagnose. Mittels Serum- und Immunelektrophorese ist die Erkrankung der Gruppe der IgM-Gammopathien zuzuordnen. Durch Immunphänotypisierung lassen sich die lymphatischen Zellen im Knochenmark als Immunozyten erkennen. Ein hoher Kälteagglutinintiter, der Nachweis monothermischer Kältehämolysine und ein positiver Antihumanglobulin-Test mit in der Kälte sensibilisierten Testerythrozyten sichern die Diagnose. Während bei normalen Kälteantikörpern die Wärmeamplitude selten 10 bis 15 °C überschreitet, liegt bei der idiopathischen Kälteagglutininkrankheit stets eine größere Wärmeamplitude vor.

Für die Diagnose ist als Bed-side-Test der Hinweis auf das Vorliegen vermehrter Kälteagglutininaktivität brauchbar, wenn ein Tropfen Zitratblut bereits bei Zimmertemperatur auf dem Objektträger deutliche Agglutination zeigt („Sludge-Phänomen“ oder „Sludged-blood-Phänomen“), die sich bei Erwärmung wieder auflöst (Desagglutination).

Beim „Eiswürfeltest“ hinterläßt der Eiswürfel (aus dem Tiefkühlfach), der dem Patienten für 1–2 min auf die warme Innenhand gepreßt wird, nach seiner Entfernung noch minutenlang eine blasse Durchblutungsstörung, während die Kontrolle beim Gesunden eine gute Durchblutung dieses Hautbezirks erkennen läßt.

Der Verlauf ist bei der Mehrzahl der Kranken chronisch und zieht sich über Jahre hin. *Die viel selteneren akuten und subakuten Verlaufsformen* beginnen meistens mit einer akuten Hämoglobinurie und ähneln der paroxysmalen Kältehämoglobinurie. Diese Verlaufsformen *sind fast immer Komplikationen eines Virus- oder Mycoplasmainfektes, die nach Überstehen der Grundkrankheit restlos ausheilen.* Während die idiopathische Form bevorzugt im 6. bis 8. Lebensjahrzehnt beobachtet wird, ist mit der symptomatischen Form in allen Altersstufen zu rechnen. Die

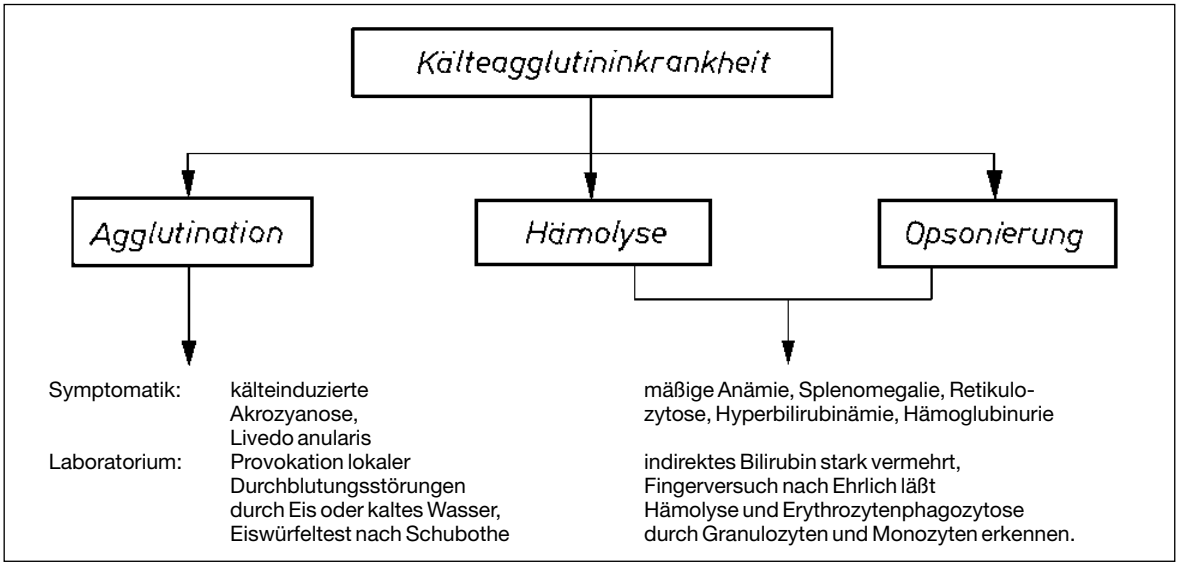


Abb. 11.25 Symptomatik und Laboratoriumsdiagnostik bei Kälteagglutininkrankheit

Symptome Zyanose und Livedo anularis, die bei der chronischen Kälteagglutininkrankheit im Vordergrund der Symptomatik stehen, treten bei der akuten Form wesentlich weniger in Erscheinung.

Die Differentialdiagnose hat Krankheitsbilder mit ähnlicher Symptomatik wie Morbus Raynaud, Kryoglobulinämie, paroxysmale Kältehämoglobinurie und hämolytische Transfusionsreaktionen abzugrenzen.

Therapie. Im Mittelpunkt steht die zytostatische Therapie des Immunozytoms. Plasmapheresen können eine rasch einsetzende Wirkung haben, sind jedoch stets nur vorübergehend effektiv. Bei einem anfangs nur unzureichenden Erfolg mit Zytostatika sollte auf Plasmapheresen nicht verzichtet werden. Von einer Splenektomie oder einer Behandlung ausschließlich mit Glucocorticosteroiden hat man keinen besonderen Einfluß zu erwarten. Wesentlich ist das Vermeiden einer lokalen und allgemeinen Abkühlung.

Paroxysmale Kältehämoglobinurie

Bei der sehr seltenen paroxysmalen Kältehämoglobinurie handelt es sich um ein plötzlich auftretendes und passager verlaufendes intensives hämolytisches Geschehen, das nach einer Unterkühlung beobachtet wird und mit starker Hämoglobinurie und Schüttelfrost sowie anschließendem hohen Fieber einhergeht. Das schwere Krankheitsbild ist durch biphasische bzw. bithermische Kältehämolysine hervorgerufen. Ihr Nachweis ist mit dem Donath-Landsteiner-Versuch möglich.

Das vorwiegend bei Jugendlichen auftretende Syndrom kommt bei angeborener oder erworbener Syphilis vor, kann aber auch postinfektiös nach Virusinfekten wie Grippe, Masern, Mumps und infektiöser Mononukleose gesehen werden. Zu beachten ist das Vorkommen einer „falschpositiven" Wassermann-Reaktion (d. h. die spezifischen Nachweismethoden einer Syphilisinfektion fallen negativ aus).

11.1.4 Polyglobulien und Polyzythämie (Krankheiten mit Vermehrung der Erythrozyten im Blut)

Zu den Krankheitsbildern, die mit einer Vermehrung der Erythrozyten in der Volumeneinheit Blut bzw. mit einem erhöhten Hämatokritwert einhergehen, gehören:

- die Pseudopolyglobulie (oder relative Erythrozytose),

die Krankheitsbilder mit einer absoluten Erythrozytose und zwar

- die symptomatische Polyglobulie und
- die (idiopathische) Polycythaemia vera.

11.1.4.1 Pseudopolyglobulie (Hämokonzentration)

Unter Pseudopolyglobulie, d. h. einer relativen Vermehrung von Erythrozyten in der Volumeneinheit Blut, wird eine durch Flüssigkeitsverlust bedingte, meist passagere Bluteindickung verstanden.

Die Pathogenese einer derartigen Hämokonzentration ist unterschiedlich. Meistens liegen schwere Gastroenteritiden, Ruhr- und andere Darmerkrankungen, anhaltendes Erbrechen, Polyurie oder Verbrennungen zugrunde.

Zu einer Hämokonzentration kommt es auch bei Übertritt von Plasma in das umgebende Gewebe, wie dies beim Lungenödem der Fall ist. Auch bei Ileus und Peritonitis verringert sich der flüssige Anteil des Blutes erheblich. In gleicher Weise wirkt sich eine ungenügende Flüssigkeitszufuhr auf die Ausbildung einer Hämokonzentration aus, so daß es bei starken Stenosen im Bereich des Ösophagus, des Magens oder der oberen Darmabschnitte sowie durch verminderte Flüssigkeitsaufnahme (bei alten Menschen oft kaum Durstgefühl) zur Bluteindickung kommt.

Eine „Streß-Polyglobulie" (auch „Streß-Erythrozytose") wird bei aktiven, schwerarbeitenden Männern mittleren Alters gefunden, bei denen auch Übergewicht und Hypertension vorliegt. Diese Männer mit einer Plethora haben eine gerötete Haut und schwitzen meist leicht. Ihr Hämatokritwert ist erhöht und das Plasmavolumen relativ vermindert.

Durch Erythrozytenzählung, Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung läßt sich eine derartige Pseudopolyglobulie von einer Polyglobulie mit absoluter Blutzellvermehrung im gesamten Organismus nicht abgrenzen; hierzu wäre eine Blutvolumenbestimmung erforderlich.

Die Symptomatik einer Hämokonzentration wird fast stets durch die Grundkrankheit überdeckt.

Blutströmung und -viskosität verhalten sich umgekehrt proportional zum Hämatokritwert, so daß ein erhöhter Hämatokritwert den Blut-

fluß im Gewebe und damit die Sauerstoffversorgung des Gewebes vermindert und eine verstärkte Herzleistung erfordert.

Die Rückwirkungen einer ausgeprägten Pseudopolyglobulie auf den Kreislauf werden leicht unterschätzt. Die Hämokonzentration führt zu einer starken Steigerung der Viskosität des Blutes mit erheblicher Erhöhung des Strömungswiderstandes, der auch durch eine Gefäßerweiterung nicht kompensiert werden kann.

Demgegenüber belasten die symptomatischen Polyglobulien den Kreislauf lediglich in Abhängigkeit von der meist kardialen oder pulmonalen Grundkrankheit. Bei der Polycythaemia vera wird der Blutkreislauf deshalb nicht überfordert, weil sich die Strombahn erheblich erweitert bzw. vergrößert und es kaum zu einer Erhöhung des Strömungswiderstandes kommt (Abb. 11.26).

Die Behandlung besteht in einer Auffüllung mit geeigneten Infusionslösungen.

11.1.4.2 Symptomatische Polyglobulien

Bei symptomatischen Polyglobulien handelt es sich meist um einen durch äußeren oder inneren Sauerstoffmangel bedingten kompensatorischen Vorgang bei entsprechender Grundkrankheit (fast stets hypoxämische Polyglobulien; daneben gibt es seltene nichthypoxämische Polyglobulien).

Im Rahmen der Ätiologie stehen angeborene *Herzfehler* mit Rechts-Links-Shunt sowie arteriovenöse Kurzschlüsse im Vordergrund. Auch *pulmonale Erkrankungen,* die zur Hypoxämie führen wie Ventilations-, Diffusions- und Perfusionsstörungen bzw. deren verschiedene Kombinationsformen, führen zur Ausbildung einer symptomatischen Polyglobulie.

Stets ist der *Sauerstoffmangel* des Gewebes der adäquate Reiz, der über neurohumorale Regulationseinrichtungen eine verstärkte Produktion der Erythrozyten in Gang setzt. Aus diesem Grund kommt es auch bei anhaltender Erniedrigung des Sauerstoffpartialdruckes, beispielsweise in großen Höhen, zur Polyglobulie. Ebenso ist dies bei Blockierung der sauerstoffübertragenden Funktion des Hämoglobins, z. B. bei Methämoglobinämie und CO-Hämoglobinämie, der Fall. Auch die Polyglobulie des Feten und des Neugeborenen ist durch die ungenügende Sauerstoffsättigung im Plazentarkreislauf zu erklären. Eine alveoläre Hypoventilation bei extremer Adipositas des Stammes ist Anlaß zu alveolärer Hypoventilation mit respiratorischer Insuffizienz. Bei den Kranken werden eine Herabsetzung der Vitalkapazität und des Atemvolumens sowie eine Neigung zum Einschlafen selbst während der Unterhaltung beobachtet (wie dies von Charles Dickens in den Pickwick Papers von dem fat boy berichtet wird). Bei unklarer Polyglobulie ist das mögliche Vorliegen einer chronischen hepatischen Porphyrie zu bedenken. Nichthypoxämische insbesondere hormonal bedingte Polyglobulien finden sich beim Cushing-Syndrom, bei maskulinisierenden Tumoren der Nebenniere und des Ovars sowie bei Veränderungen der Regio hypothalamica. Bestimmte Hämoglobinopathien weisen ein Hämoglobin mit gesteigerter Sauerstoffaffinität auf, wodurch es zur Polyglobulie kommt.

Eine nicht hypoxämisch bedingte Polyglobulie findet sich selten insbesondere bei Nierentumoren (Hypernephrom, Adenom) und Tumoren der hinteren Schädelgrube (Hämangioblastom). Aber auch bei Phäochromozytom, Leberkarzinom und Uterusmyom sowie bei Nierenzysten wurde die Entwicklung einer Polyglobulie festgestellt, meistens verbunden mit einem erhöhten Erythropoetinspiegel. Mit der Entfernung des Tumors verschwindet die Polyglobulie.

Eine Behandlung der symptomatischen Polyglobulie ist nur über eine Beeinflussung der Grundkrankheit zu erreichen, da die Erythrozytenvermehrung lediglich einen Kompensationsvorgang darstellt. Aus diesem Grunde verbietet sich – etwa in Form von Aderlässen – eine Reduzierung des Erythrozytengesamtvolumens.

11.1.4.3 Polycythaemia vera

Die Polyzythämie (Polycythaemia rubra vera) ist eine chronische myeloproliferative Krankheit unklarer Genese, die mit einer Proliferationszunahme aller drei Blutzellsysteme einhergeht, durch eine besonders starke Erythrozytenbildung zur Blutvolumenvermehrung führt und eine Splenomegalie aufweist.

Die Epidemiologie der Polycythaemia vera ist im Weltmaßstab schwer zu überblicken, da nur in wenigen Ländern eine Meldepflicht besteht. In Mitteleuropa liegt die Inzidenz bei etwa 1:200 000 pro Jahr.
Sie tritt vorwiegend (in 60 %) im mittleren und fortgeschrittenen Erwachsenenalter (40.–60. Lebensjahr) auf, wobei Männer häufiger erkranken als Frauen.

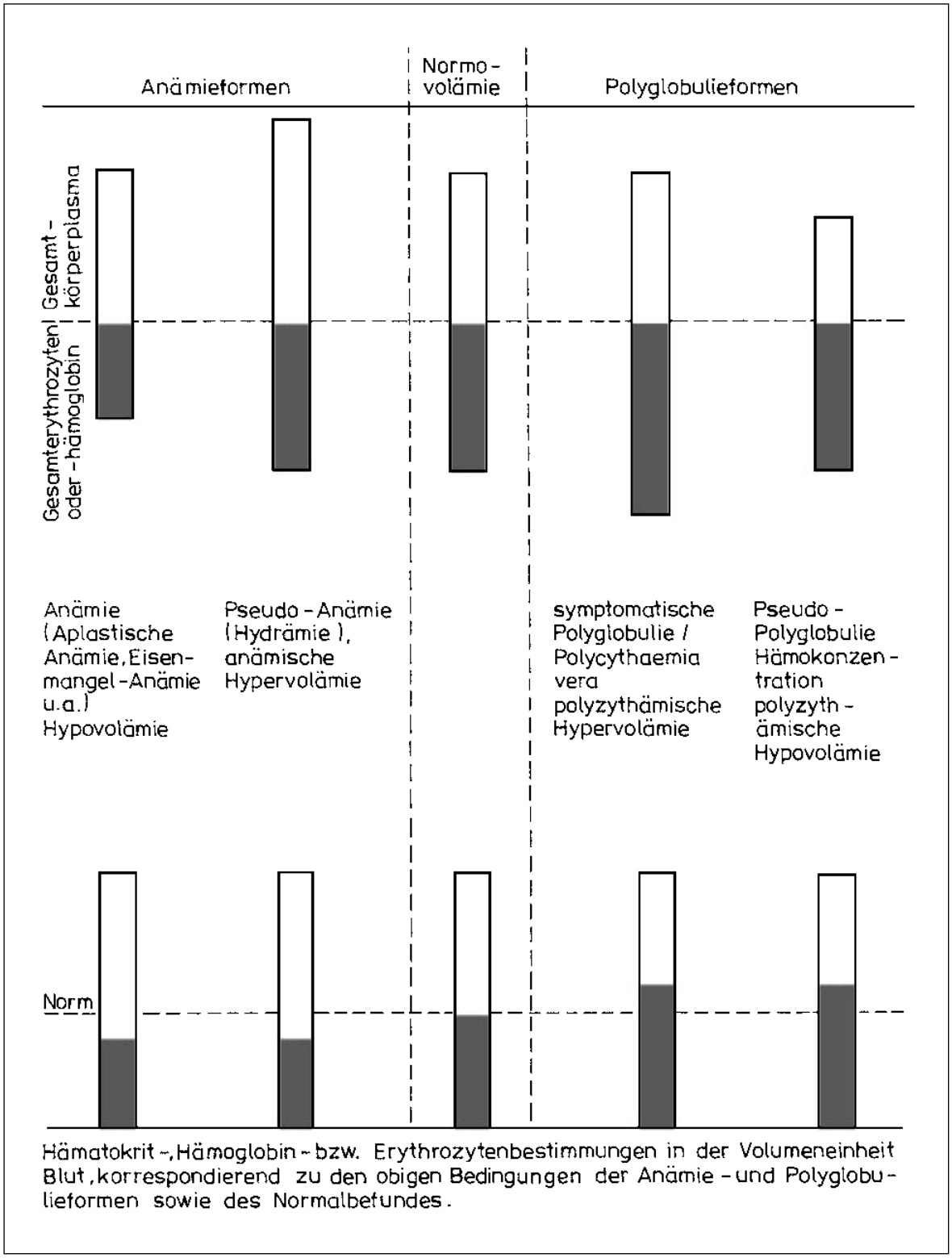


Abb. 11.26 Schematische Darstellung der Gesamtblut- und Plasmavolumenverhältnisse

Die Symptomatik ist vielfältig. Die Kranken klagen über Kopfschmerzen, Ohrensausen, schnelle *Ermüdbarkeit* und *Nachlassen der Merk- und Konzentrationsfähigkeit*. Die Haut zeigt ein *rötlich-bläuliches Kolorit*. Die Schleimhäute sind düsterrot. Die *Zyanose* ist durch die Vermehrung des reduzierten Hämoglobins auf mehr als 50 g/l bedingt. Die Blutgefäße, insbesondere die Kapillaren, sind weitgestellt, um das große Blutvolumen zu fassen. So zeigen Konjunktiven und Augenhintergrund ebenfalls eine pralle Füllung der Kapillaren (Fundus polycythaemicus). Die Milz ist in mehr als der Hälfte der Fälle tastbar vergrößert. Sie ist nicht nur Depotorgan, sondern auch ein zusätzlicher Ort der Blutbildung.

Die Hämodynamik ist bestimmt durch chronische Hypervolämie, erhöhte Viskosität des Blutes und der damit verbundenen Verlangsamung der Blutströmung.

Die Diagnose wird durch Ausschluß von Grundkrankheiten, die eine symptomatische Polyglobulie zur Folge haben können, sowie durch kennzeichnende Laborbefunde und eine Milzvergrößerung gesichert. Die Diagnosestellung ist nicht immer leicht (Tab. 11.7).

Stets ist eine Knochenmarkstanzung zwecks histologischer Untersuchung zu fordern, um Myelofibrose bzw. beginnende Osteomyelosklerose und essentielle Thrombozythämie auszuschließen.

Im zellreichen Knochenmark ist neben der Hyperplasie der Erythrozytopoese eine Zunahme der Proliferation der Granulozyten und der auffallend großen Megakaryozyten deutlich.

Der Aktivitätsindex der alkalischen Granulozytenphosphatase ist stark erhöht, während die Werte bei den symptomatischen Polyglobulien fast stets im Normbereich liegen. Der erhöhte Zellumsatz führt zur Hyperurikämie. Bei zwei Drittel der unbehandelten Polyzythämiekranken ist der Serumeisenspiegel erniedrigt. In Zweifelsfällen sollten Lungenfunktionsprüfung sowie Blutgasanalysen durchgeführt werden. Bei der Polycythaemia vera ist eine *normale oder unbedeutend verminderte arterielle Sauerstoffsättigung* und ein nur *mäßig herabgesetztes Kohlensäurebindungsvermögen* festzustellen.

Der Erythropoetinspiegel ist bei Kranken mit Polyzythämie in Serum und Urin gegenüber der Norm erniedrigt. Offenbar wird die Erythropoetinproduktion durch die hohen Hämoglobin- bzw. Hämatokritwerte unterdrückt, zumal ein Aderlaß einen Anstieg des Erythropoetins bewirkt. Die Regulationsmechanismen bei Poly-

Tabelle 11.7 Wichtige Befunde zur Differentialdiagnose von Polyglobulie und Polycythaemia vera

	Symptomatische Polyglobulie	Polycythaemia vera
Organbefunde	meistens Hinweise auf pulmonale oder kardinale Grundkrankheiten	oft Thrombosen, Blutungen, Durchblutungsstörungen
Blutbefunde	Erythrozytenwert/l erhöht Hämoglobinwert/l erhöht Hämatokritwert/l erhöht Leukozytenwert/l normal Thrombozytenwert/l erhöht O_2-Sättigung reduziert	Erythrozytenwert/l erhöht Hämoglobinwert/l erhöht Hämatokritwert/l erhöht Leukozytenwert/l normal Thrombozytenwert/l erhöht Thrombozyten vereinzelt abnorm groß O_2-Sättigung normal (> 92%)
Aktivitätsindex der alkalischen Granulozytenphosphatase	normal	stark erhöht
Plasmaeisenumsatz	proportional dem Grad der Erythrozytopoese erhöht	stets erheblich gesteigert
Knochenmarkbefund	mäßige Vermehrung der Erythrozytopoese	hyperplastisches Mark mit Vermehrung der Erythro-, Granulo- und Thrombozytopoese, Megakaryozyten mit doppeltem bis dreifachem Durchmesser im Vergleich zu Zellen aus normalem Mark
Milzvergrößerung, tastbar	fehlt	in zwei Drittel aller Fälle vorhanden
Fundus polycythaemicus	nur in schweren Fällen	fast obligat
Lunge		vermehrte Lungengefäßzeichnung

zythämie sind mit denen bei sekundärer Polyglobulie nicht vergleichbar.

Der Verlauf der Erkrankung wird durch langsame Progredienz und das Auftreten kennzeichnender *Komplikationen* bestimmt, welche die Prognose verschlechtern. In der Phase der ausgeprägten Polyzythämie ist besonders bei gleichzeitigen Thrombozytenvermehrungen die *Thromboembolieberеitschaft* groß. Eine ausgeprägte Thrombozytose geht andererseits nicht selten mit einer *Blutungsbereitschaft* einher. Epistaxis, subkonjunktivale Blutungen, verstärkte Blutungen nach Zahnextraktionen und Magenblutungen sind für die Polycythaemia vera typisch. Durchblutungsstörungen, besonders im Gehirn, an den Koronargefäßen (mit der besonderen Häufigkeit von Myokardinfarkten!) und den Extremitäten (im Sinne einer Claudicatio intermittens) werden relativ oft beobachtet.

Im Krankheitsverlauf sind folgende Phasen zu unterscheiden:

- Prodromalphase: symptomfreies oder monosymptomatisches Bild
- Phase der ausgeprägten Polyzythämie: kennzeichnende Komplikationen sind Thrombosen und Blutungen (33 % aller Todesursachen bei P.v.); unbedingte Indikation für zytostatische oder radiologische Behandlung
- Terminalphase („ausgebrannte Phase“): Übergang in Myelofibrose und Osteosklerose, akute Leukämie, Erythroleukämie, Panmyelophthise (behandlungsbedingt!), Urämie, Leberzirrhose u. a.

Als Behandlung kommen bei der Polycythaemia vera Aderlässe, Zytostatika und Radiophosphor (^{32}P) in Betracht.
Grundsätzlich sollte die Behandlung mit wiederholten *Aderlässen* zu 400–500 ml eingeleitet werden.

Dies gilt besonders für leichtere und mittelgradige Formen. Die Aderlässe sind anfangs einmal wöchentlich vorzunehmen. Die zu benutzende Kanüle sollte weitlumig sein. Wird bei einem Patienten mit Polycythaemia vera ein chirurgischer Eingriff erforderlich, so ist zu erwägen, ob noch vorher ein Aderlaß erfolgen soll. Bei Kranken unter 50 Jahre ist zu versuchen, ausschließlich mit diesem Behandlungsregime auszukommen. Nicht selten bereitet der therapiebedingte Eisenmangel erhebliche Beschwerden, doch reagiert jeder Patient unterschiedlich.

Eine vitale Indikation für einen Aderlaß ergibt sich bei drohendem apoplektischem Insult und Angina pectoris.

In Zentren, die über einen Zellseparator verfügen, läßt sich eine isovolämische, großvolumige *Zythapherese* von Erythrozyten bei Polyzythämiepatienten ambulant durchführen. Auch dabei sollte, wie beim üblichen Aderlaß, der Hämatokritwert nicht auf Werte unter 40 abgesenkt werden.

Sind Hämatokrit- bzw. Hämoglobinwert, Milzvergrößerung und Beschwerden wie Kopfschmerzen oder Juckreiz unbeeinflußbar, so ist als Alternative oder zusätzlich zur Aderlaßbehandlung eine *Zytostatikatherapie* indiziert, wobei Hydroxyharnstoff (Litalir®) gegenüber Alkylantien wie Melphalan, Busulfan und Chlorambucil bevorzugt einzusetzen ist. Vom Hydroxyharnstoff werden zunächst eine Woche lang 30 mg/kg/d per os (also etwa 2 g täglich) gegeben. Nach einer Woche wird die halbe Dosis verabfolgt. Später richtet sich die Dosierung nach den Erythrozytenzahlen.

Eine weitere Alternative ist die *Radiophosphorbehandlung*.

Dieses wird als Natriumphosphatlösung mit etwa 740 MBq/mg Phosphor intravenös appliziert. Am Anfang sind 85,2 MBq/m^2 Körperoberfläche zu geben. Falls erforderlich, ist nach drei Monaten eine weitere, um 25 % gesteigerte Dosis ^{32}P zu verabfolgen. Nur selten ist schon nach 4–5 Monaten diese Dosis zu wiederholen, im allgemeinen halten die durch ^{32}P erhielten Remissionen 10–24 Monate. Ist der Hämatokritwert wieder auf einen Wert über 55, wird die Behandlung erneut durchgeführt. Die pro Jahr verabfolgte Aktivitätsmenge ^{32}P sollte 555 MBq nicht überschreiten. Die Anreicherung von ^{32}P im hämopoetischen Gewebe beruht auf dessen intensiver Proliferationstendenz und damit auf dem relativ hohen Verbrauch an Phosphor für die DNA-Synthese (Halbwertszeit

^{32}P = 14,3 Tage. Ausscheidung mit dem Urin. Entsorgung beachten!)
Die Verabfolgung von ^{32}P erhöht bei den Kranken mit Polyzythämie die Leukämieinzidenz, wobei das Risiko der leukämischen Transformation am ehesten mit der kumulativen Dosis des Nuklids in Verbindung zu bringen ist.

Eine *Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen* ist im Rahmen der Betreuung dieser Patienten zu fordern (s. Kap. 6). Kontrollbedürftig ist der Harnsäurespiegel, der durch Allopurinol (300 mg/d) gesenkt werden kann. Für die Behandlung des Pruritus ist Cyproheptadin (als Serotonin-Antagonist und Antihistaminikum) geeignet. Wesentlich für die Kranken mit Polycythaemia vera ist ihre regelmäßige ärztliche Kontrolle im Abstand von 3 bis maximal 12 Monaten, je nach Befinden und Befunden.

Die Prognose unbehandelter oder nur in großen Abständen kontrollierter Patienten ist ungünstig. Bei einer Betreuung dieser Patienten von erfahrenen Spezialisten wird heute eine mediane Überlebenszeit von 14 Jahren erreicht. Bei derartig langen Überlebenszeiten werden lebensbegrenzende terminale akute Leukämien (als Folge der Behandlung?) häufiger (6–11 %).

11.1.5 Erythroleukämie, Erythrämie

Im Blutausstrich des Gesunden werden Erythroblasten kaum gesehen, denn normales Knochenmark gibt keine kernhaltigen roten Blutzellen an das periphere Blut ab („Knochenmark-Blutschranke“). Eine Ausnahme findet sich bei Neugeborenen. Ihr Blut enthält in den ersten Lebenstagen bis zu zehn Erythroblasten auf 100 Erythrozyten. Eine Erythroblastenausschwemmung kann bei den verschiedensten Erkrankungen auftreten (s. Tab. 11.8).

Auch bei der akuten myeloischen Leukämie ist eine derartige Ausschwemmung von Erythroblasten vorhanden, die die verschiedensten Kernatypien aufweisen. Die Erkrankung kann als Erythroleukämie bezeichnet werden, wenn im Knochenmark mehr als 50 % der kernhaltigen Zellen den atypischen Erythroblasten (Megaloblasten, polyploide Riesenformen, Erythroblasten mit mehreren Kernsatelliten, Kleeblattform der Kerne, Mehrkernigkeit u. a.) zugerechnet werden können.

Sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut sind bei dieser Leukämieform, die der FAB-Klassifikation als M6 zugeordnet wird, auch Myeloblasten, teils mit Auer-Körperchen, nachzuweisen. Die akute Erythroleukämie ist im allgemeinen gegenüber jeder Therapie primär resistent. Der Erythroleukämie sind auch Erkrankungen zuzuordnen, die früher als idiopathische Erythroblastose oder auch als Erythrämie di Guglielmo bezeichnet wurden.

11.1.6 Porphyrien

11.1.6.1 Vorbemerkungen

Porphyrien sind Krankheiten, die auf hereditären oder erworbenenen Störungen im Sinne von Enzymdefekten der verschiedenen Stufen der Hämsynthese beruhen (siehe auch Kap. 9.2.7.3).

Stets ist jede der Porphyrien gekennzeichnet durch ein bestimmtes Muster einer exzessiven Produktion, Kumulation („Anstau“) und Ausscheidung von Intermediärsubstanzen der Hämsynthese, d. h. von Porphyrinen bzw. ihren Präkursoren. Dabei handelt es sich nicht um eine allgemeine Stoffwechselstörung, sondern die Entgleisung beschränkt sich auf die Zellsysteme der Erythrozytopoese und des Leberparenchyms. Porphyrine stellen eine im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitete Art von Pigmenten dar, die frei oder in Form von Komplexverbindungen mit Metallen vorkommen, wobei zu ihren wichtigsten Eigenschaften ihre kennzeichnende Farbe, die Fluoreszenz, die Photosensibilität, ein typisches Absorptionsspektrum und ihre Affinität zum Knochen gehören. Der wichtigste Vertreter im tierischen Organismus ist das Protoporphyrin, dessen Eisenverbindung, das Häm,

Tabelle 11.8 Symptom „Erythroblasten im peripheren Blut“

Wegfall der Knochenmark-Blutschranke infolge extramedullärer Erythrozytopoese:

- Myelofibrose, Osteomyelosklerose
- Morbus haemolyticus neonatorum
- hereditäre hämolytische Anämie verschiedener Genese
- Vitamin B_{12}-Mangelanämie

Wegfall der Knochenmark-Blutschranke infolge Zerstörung der Markstruktur:

- Karzinom- und Sarkommetastasen im Knochenmark
- Plasmozytom
- akute Leukämien, insbesondere Erythroleukämie (FAB-M6)
- aktinische Schäden
- Intoxikationen verschiedener Genese

im Hämoglobin, im Myoglobin, in den Cytochromen, Katalasen und Tryptophanoxygenasen für die Sauerstoffübertragung verantwortlich ist.

Das *chemische Grundgerüst* der Porphyrine stellt der Porphyrinring dar, der aus 4 durch Methinbrücken verbundenen Pyrrolringen besteht (s. Abb. 11.27).

Beim Menschen spielen vorwiegend folgende Porphyrine eine Rolle:

- *Uroporphyrin* (das normalerweise nur in Spuren gefunden wird, so daß seine Vermehrung immer einen pathologischen Befund darstellt)
- *Koproporphyrin* und
- *Protoporphyrin*, wobei von den verschiedenen Isomeren das Protoporphyrin IX der Baustein aller Hämverbindungen ist.

Die Porphyrien werden nach dem Hauptsitz der Synthesestörung in einen erythropoetischen und einen hepatischen Formenkreis unterteilt. Außer den seltenen hereditären (idiopathischen) Porphyrien, den sog. „echten Porphyrien", gibt es nicht-hereditäre, primäre Porphyrien, die als erworben gelten. Bei den sekundären Porphyrien, den Porphyrinurien, ist die Störung im Porphyrinumsatz als Begleiterscheinung einer Grundkrankheit aufzufassen. Die Tabelle enthält eine, die verschiedenen Vorschläge berücksichtigende Klassifikation (s. Tab. 11.9). Die Enzymdefekte des Morbus Günther, der Porphobilinogen-Synthase-Defekt-Porphyrie und der hepatoerythropoetischen Porphyrie werden jeweils autosomal rezessiv, die übrigen (einschließlich der familiären Porphyria cutanea tarda) autosomal dominant vererbt. Die (seltenen) erythropoetischen Porphyrien sind nicht im Sinne des Hervorrufens einer Stoffwechseldekompensation induzierbar. Ihre Diagnose sollte vorwiegend lichtprotektive und hepatodiagnostische und -therapeutische Maßnahmen veranlassen.

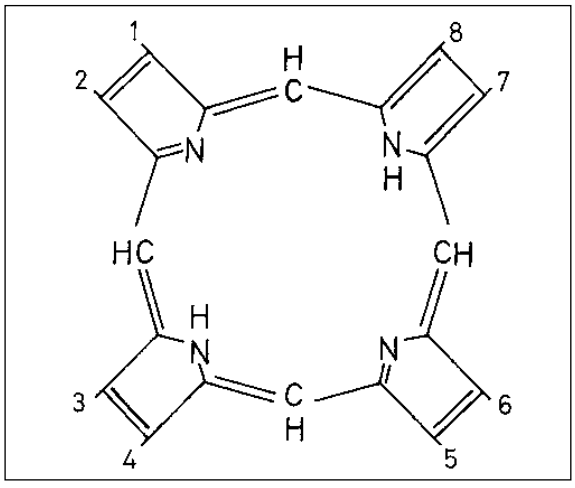


Abb. 11.27 Porphyrinring. 1–8 Stellen für die Substitution von Seitenketten

11.1.6.2 Kongenitale erythropoetische Porphyrie (Morbus Günther)

Die von Günther zuerst beschriebene, äußerst seltene Krankheit ist als Prototyp einer erythropoetischen Porphyrie aufzufassen. Sie zeichnet sich durch eine chronische Photosensibilität, mutilierende Hautläsionen und eine hämolytische Anämie aus.

Die Prognose der Erkrankung ist ungünstig. Spätestens im 4. Lebensjahrzehnt sterben die Kranken.

Der Behandlung der Erkrankung sind Grenzen gesetzt. Die beste Prophylaxe ist der konsequente *Schutz vor Belichtung*. Eine Splenektomie beeinflußt die Erkrankung günstig.

11.1.6.3 Erythropoetische Protoporphyrie

Die auch als protoporphyrinämische Lichtdermatose bzw. *Lichturtikaria* bezeichnete und im Erbgang noch nicht hinreichend geklärte Erkrankung weist eine starke Vermehrung von Protoporphyrin in Erythroblasten, Erythrozyten und Blutplasma auf.

Symptomatik. Im ersten Lebensjahrzehnt bereits beginnend wird vom Patienten unmittelbar nach Sonnenexposition Prickeln und Brennen der unbedeckten Hautstellen festgestellt. In diesen Bereichen entwickelt sich ein urtikariell-entzündliches purpurfarbenes Ödem (keine Blasenbildung). Diese remittierenden Hautveränderungen gehen im Laufe der Zeit in eine persistierende Pachydermie über. Die Haut wird lederartig verdickt (s. Abb. 11.28). Etwa ein Viertel der Patienten hat eine normo- bis leicht hypochrome Anämie.

Die Diagnose ist zu sichern durch den Nachweis der spontanen Rotfluoreszenz der Erythrozyten im Fluoreszenzmikroskop.

Die Häufigkeit der Erkrankung ist noch nicht zu übersehen, da das Erscheinungsbild bei zunehmender Kenntnis unter den Ärzten erst in letzter Zeit häufiger diagnostiziert wird.



Abb. 11.28 Typische Veränderungen der Haut der Nase bei protoporphyrinämischer Lichtdermatose

11.2 Erkrankungen der Granulozytopoese

11.2.1 Einführung

11.2.1.1 Zytomorphologie und Funktion der Granulozyten

Außer Erythrozyten und Thrombozyten gehören die *Leukozyten* zu den sogenannten festen Bestandteilen des Blutes. Ihnen werden Zellen unterschiedlicher Zytomorphologie und Funktion zugerechnet. Ihre Werte schwanken beim gesunden Erwachsenen im Blut zwischen 3,8 und $9{,}8 \times 10^9$/l, d. h. auf etwa 1000 Erythrozyten kommt ein Leukozyt. Die von Schilling vorgeschlagene Dreiteilung der Leukozyten in Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten hat sich allgemein durchgesetzt. Eine einfache Gegenüberstellung einiger geläufiger Parameter dieser drei aus dem Knochenmark stammenden Blutzellsysteme zeigt Tabelle 11.10.

Die Abstammung dieser Zellen von determinierten bzw. unipotenten, d. h. auf ein Blutzellsystem in der weiteren Entwicklung festgelegten hämopoetischen Vorläuferzellen, die sich wie-

Tabelle 11.9 Klassifikation, Enzymdefekt und Häufigkeit der Porphyrien

Porphyrie	Enzymdefekt	Häufigkeit
Erythropoetische Porphyrien		
– Kongeniale erythropoetische Porphyrie	Uroporphyrin-Cosynthase	Etwa 100 Mitteilungen im Schrifttum
– Erythropoetische Protoporphyrie	Ferrochelatase	1–2 Kranke auf 100 000 (Europa)
– Erythropoetische Koproporphyrie		Seit Erstmitteilung 1964 keine Beobachtung
Hepatische Porphyrien (s. Kap. 9.2.7.3)		
– Akute hepatische Porphyrien	Uroporphyrinogen-Synthase (mehrere Mutanten)	
– Porphyria variedata	Protoporphyrin-Oxidase	
– Hereditäre Koproporphyrie	Koproporphyrinogen-Oxidase	
– Porphobilinogen-Synthase-Defekt-Porphyrie	Porphobilinogen-Synthase	
– Chronische hepatische Porphyrie sive Porphyria cutanea tarda (familiär, sporadisch, toxisch)	Uroporphyrinogen-Decarboxylase (mehrere Mutanten)	1% der 15- bis 70jährigen (Europa)
– Hepatoerythropoetische Porphyrie = homozygote familiäre Porphyria cutanea tarda	Uroporphyrinogen-Decarboxylase	Bisher 8 Mitteilungen im Schrifttum

Tabelle 11.10 Einige grundlegende Merkmale der aus dem Knochenmark stammenden Blutzellsysteme

	Funktion	Verweildauer in Zirkulation	Extravaskuläre Funktion	Reserve im Mark	Tägliche Produktion[1)]	Anzahl/l
Erythrozyten	Gastransport	120 d	fehlt	fehlt	$2{,}5 \times 10^{11}$	$4{,}5 - 5{,}5 \times 10^{12}$
Thrombozyten	Hämostase	12 d	fehlt	fehlt	$1{,}2 \times 10^{11}$	$150 - 300 \times 10^{9}$
Granulozyten	unspez. Abwehr	12 h	vorhanden	vorhanden	$1{,}3 \times 10^{11}$	$3{,}8 - 9{,}8 \times 10^{9}$

1) Die Berechnungen beruhen auf der Annahme eines Blutvolumens von 5 Litern und auf den übrigen in dieser Tabelle enthalteten Zahlen

derum von pluripotenten Stammzellen ableiten, ist heute gesichert (Abb. 11.29).

Die ausgereiften Zellen der Granulozytopoese, die Granulozyten, sind durch eine neutrophile, eosinophile oder basophile Granulation gekennzeichnet (jeweils auf die Anfärbbarkeit bei bestimmten Färbungen bezogen), nach der sie auch benannt sind. Diese neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten haben jeweils spezielle Aufgaben, doch sind alle drei Granulozytenarten zu Migration, Taxis und Phagozytose befähigt.

Ihre Bildung erfolgt im Knochenmark, wo die Granulozytopoese etwa drei Viertel bis zwei Drittel aller kernhaltigen Zellen einnimmt. Der Umfang der zur Ausreifung kommenden Zellen ist weitgehend von den jeweiligen Erfordernissen abhängig, im allgemeinen jedoch recht konstant.

Neben den in Proliferation befindlichen Zellen der Granulozytopoese, die zur Ausreifung drängen, verharrt ein gewisser Anteil auf einer niedrigen Reifestufe und wird erst bei Bedarf relativ rasch für eine weitere Amplifikation mobilisiert.

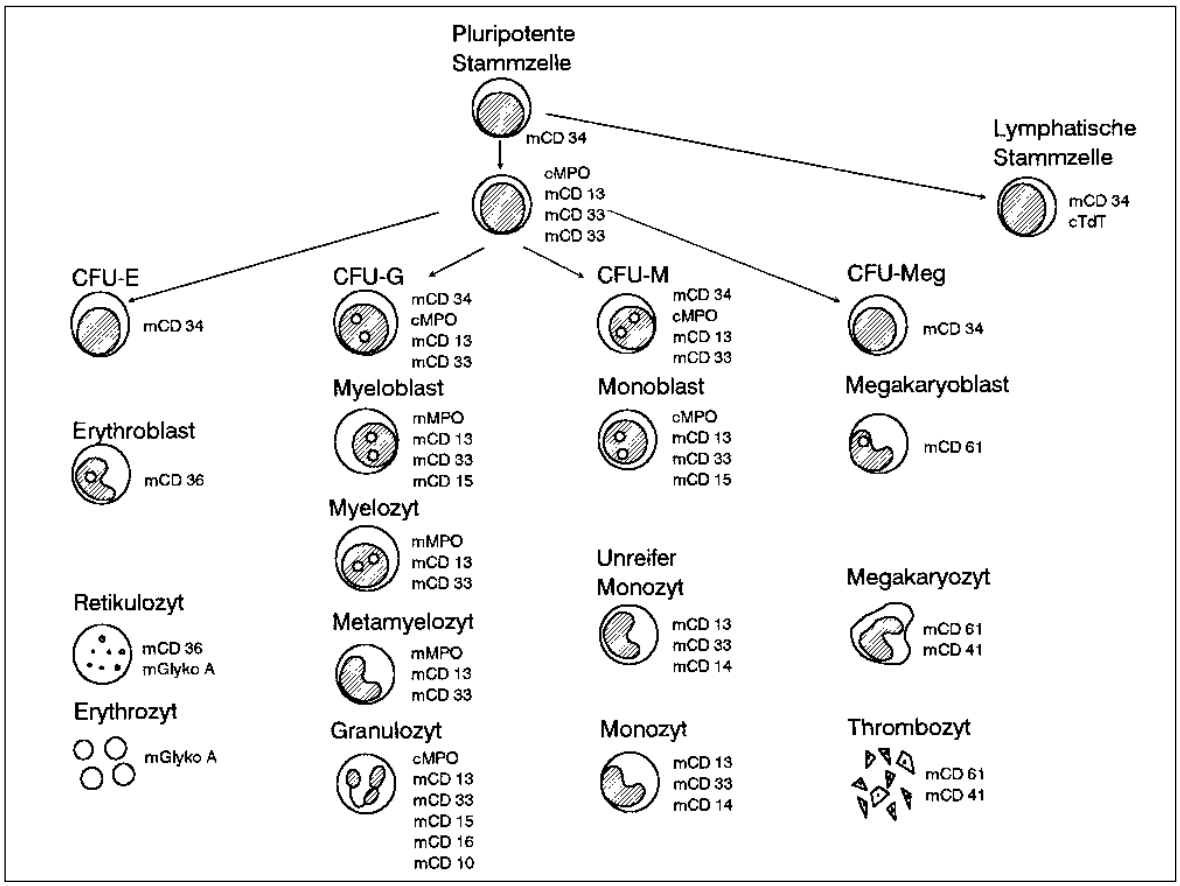


Abb. 11.29 Oberflächenantigenmuster der verschiedenen Zellreihen der Myelopoese. Anhand ihres Antigenmusters können über Antigene die Zellen einer Zell-Linie, einer Reifungsstufe und einem Aktivierungsstand zugeordnet werden. Während der Zelldifferenzierung gehen einige Antigene verloren, andere werden erst mit zunehmender Reifung exprimiert (nach Ch. Huber). (c = intrazytoplasmatisch, m = membranständig)

Von den Myeloblasten, der jüngsten der zytomorphologisch erkennbaren Formen, leiten sich mehrere Reifungsstufen ab (und zwar über Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten bis zu den stabkernigen und segmentkernigen Granulozyten).

Letztere verlassen als funktionstüchtige Zellen nach einem Transitaufenthalt im Blutkreislauf nach relativ kurzer Zeit (10–25 h) diesen durch Diapedese wieder, um in den verschiedenen Geweben des Organismus ihren Aufgaben nachzukommen. Es erfolgt keine erneute Einwanderung in den Blutkreislauf mit Rezirkulation.

Die *neutrophilen Granulozyten* durchlaufen, wie alle Granulozytenarten, bestimmte Reifungsstufen (Abb. 11.30 und 11.31a,b). Die wesentliche Aufgabe der reifen neutrophilen Granulozyten im Rahmen der unspezifischen zellulären Abwehr besteht in der Phagozytose lebender oder toter Partikel. Sie sind in der Lage sich stark zu verformen und durchdringen Gewebsspalten in amöboider Bewegung (Abb. 11.32).

Bei dem recht komplexen *Vorgang der Phagozytose* wird das aufzunehmende Material vom Zytoplasma in Form von Pseudopodien umflossen, so daß es in eine Zytoplasmavakuole (Phagosom) gelangt, in welcher bei einer Verschmelzung mit Lysosomen (Phagolysosomen) durch Hydrolasen ein Abbau des phagozytierten Materials erfolgt. Als Maß für die Phagozytosefähigkeit kann in vitro der *Phagozytoseindex* herangezogen werden: Mit abgetöteten Hefezellen oder Polysterol-Latex-Partikeln wird derjenige Prozentsatz der phagozytierenden Zellen festgestellt, der die angebotenen Substanzen in ausreichender Menge aufnimmt.

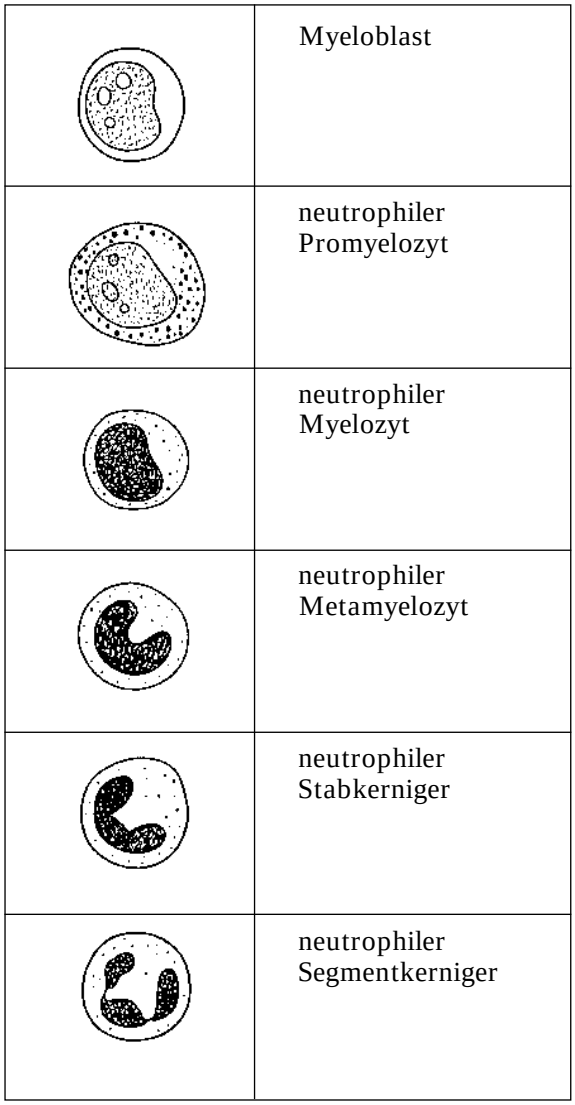


Abb. 11.30 Stufenfolge der Zellen der neutrophilen Granulozytopoese vom Myeloblasten bis zum segmentkernigen Granulozyten

Eine Zunahme der Phagozytoseaktivität ist u. a. bei Fieber zu beobachten. Der Begriff *„Leukergie"* umfaßt Haftfähigkeit, Migrationsgeschwindigkeit und Phagozytoseaktivität der Zellen. Gesichert ist der Anteil der neutrophilen Granulozyten am Zustandekommen des Arthusphänomens (immunologische Sofortreaktion, Typ III). Beim Transport der Fette im Anschluß an die Nahrungsaufnahme spielen die neutrophilen Granulozyten ebenfalls eine Rolle. Die Myeloperoxidase (POX) ist ein in den Spezialgranula der neutrophilen Granulozyten und Monozyten lokalisiertes lysosomales Enzym. In lymphatischen Zellen ist dieses Enzym niemals vorhanden, d. h., diese sind stets POX-negativ. Ein weiteres Enzym, die alkalische Granulozyten-Phosphatase (AGP) ermöglicht semiquantitative Aussagen zur Differentialdiagnose von Leukämien. So finden sich erhöhte Aktivitäten bei allen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen außer bei der chronischen myeloischen Leukämie, bei der eine stark verminderte oder fehlende Phosphataseaktivität der neutrophilen Granulozyten vorliegt. Ein erhöhter Wert ist u. a. kennzeichnend für entzündliche Erkrankungen, Tumoren sowie Schwangerschaft.

Die *eosinophilen Granulozyten* treten beim gesunden Erwachsenen in einer Menge von 0,013 bis $0{,}30 \times 10^9$/l im peripheren Blut auf (Abbil-

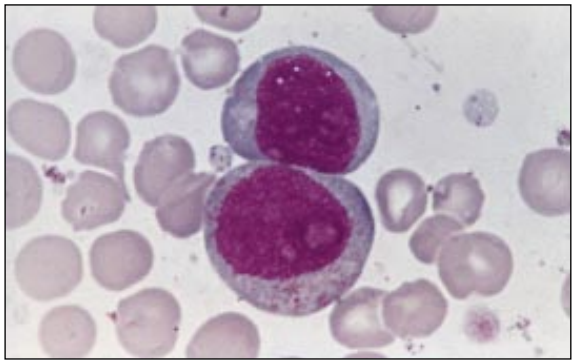


Abb. 11.31a Myeloblast (oben) und neutrophiler Promyelozyt

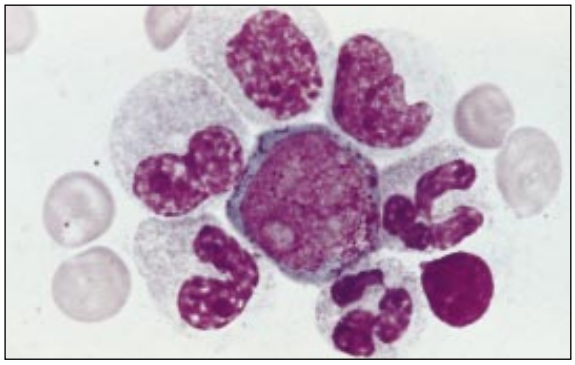


Abb. 11.31b Reifestufen der neutrophilen Granulozyten vom Promyelozyten bis zum neutrophilen Segmentkernigen

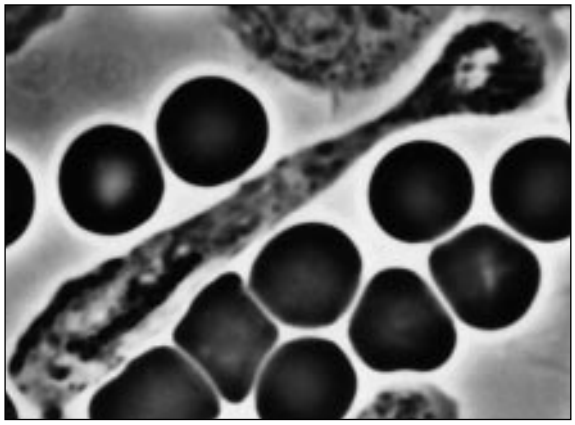


Abb. 11.32 Neutrophiler segmentkerniger Granulozyt in amöboider Fortbewegung (Phasenkontrastoptik)

dung 11.33 a). Zytomorphologisch ist der eosinophile Granulozyt durch einen zweisegmentierten, brillenförmigen Kern und durch eine reichliche Menge einer groben Spezialgranulation gekennzeichnet, welche sich bei panoptischer Färbung bräunlich-rötlich anfärbt.

Die eosinophilen Granulozyten haben eine wichtige, wenn auch noch nicht voll zu überblickende Aufgabe im Rahmen der allergischen Vorgänge im Organismus.

Nicht bei jeder Antigen-Antikörper-Reaktion kommt es zu einer Vermehrung der eosinophilen Granulozyten in Blut oder Gewebe. Tierexperimentell ist eine Eosinophilie auch ohne vorherige Sensibilisierung nach erstmaliger Injektion einer Askaridenfraktion zu erzielen. Offensichtlich obliegt dieser Granulozytenart die Beseitigung bestimmter körperfremder Proteine, Öle und anderer hochmolekularer Stoffe aus dem Bereich von Haut und Schleimhäuten, insbesondere die Verarbeitung anaphylaktischer und allergischer Antigene (sog. Allergene).

Eine *Bluteosinophilie* ist sowohl als Symptom bei allergisch-hyperergischen Reaktionen durch endogene Stoffe meist unbekannten Charakters (beispielsweise bei Lymphogranulomatose, Karzinomen, allergischer Granulomatose Churg-Strauss, Panarteriitis nodosa und anderen Vaskulitiden) als auch bei Einwirkung exogener Antigene (insbesondere bei Parasiten) zu beobachten.

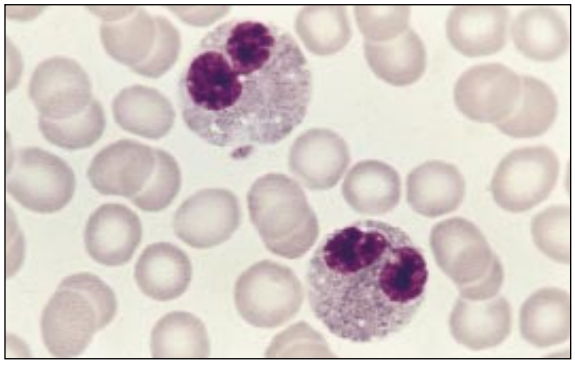


Abb. 11.33a Eosinophile Granulozyten

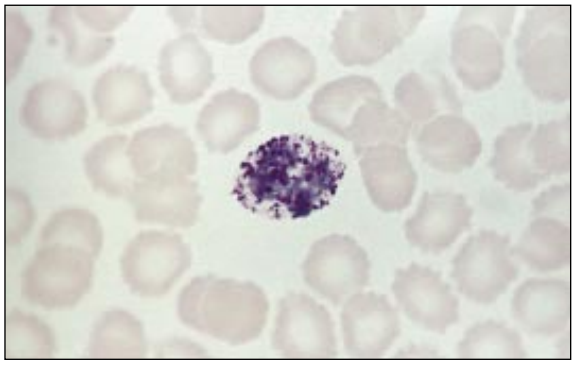


Abb. 11.33b Basophiler Granulozyt

Hochgradige Eosinophilien ohne nachweisbare Ursache werden als *hypereosinophiles Syndrom* bezeichnet. Manche früher als Eosinophilenleukämie beschriebene Krankheitsbilder mögen diesem Syndrom entsprechen, das durch ausgeprägte Eosinophilie in Blut (über $1{,}5 \times 10^9$/l) und Knochenmark, Gewebsinfiltrationen mit relativ reifen eosinophilen Granulozyten und funktionellen Veränderungen verschiedener Organe gekennzeichnet ist und aus therapeutischen Gründen unbedingt eine eindeutige Abgrenzung gegenüber der Eosinophilenleukämie erfordert (siehe Kap. 11.2.4.3).

Die *basophilen Granulozyten* sind mit $0{,}04 \times 10^9$/l die seltenste Granulozytenart des peripheren Blutes. Zytomorphologisch ist der panoptisch gefärbte basophile Granulozyt durch eine in der Dichte sehr unterschiedliche, dunkelviolette, in der Größe sehr wechselnde Granulation gekennzeichnet (Abb. 11.33 b). Die unregelmäßig gestalteten Kerne lassen vielfach kaum eine Segmentierung erkennen. Hinsichtlich Morphe und Funktion bestehen Parallelen zu den Gewebsmastzellen. Die Granula beider Zellarten enthalten Heparin, welches die Metachromasie bewirkt. Außerdem sind beide Zellarten Histaminbildner. Die entscheidende Rolle des Histamins im Ablauf allergischer Vorgänge, bei der Erweiterung der Kapillaren und der Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit ist bekannt. Wenn auch die Aufgaben beider Zellarten noch nicht vollkommen übersehen werden können, so ist doch die starke fibrinolytische Aktivität von Mastzellextrakten ein ebenso wichtiger Hinweis für ihre Funktion wie die Aktivierung der Lipoproteinlipase (Heparin als Klärfaktor), welche einer vermehrten Gerinnungstendenz im lipidreichen Plasma entgegengerichtet ist, in dem die Lipoproteine aufgelöst werden.

Während bei der Hyperlipämie des Diabetes mellitus und des Myxödems eine Vermehrung der Blutbasophilen im Blut besteht, ist ihre Zahl bei Hyperthyreosen sowie beim Morbus Cushing vermindert.

Die absoluten und relativen Basophilenzahlen bei chronischer myeloischer Leukämie, Polycythaemia vera und anderen myeloproliferativen Erkrankungen liegen hoch.

11.2.1.2 Regulationsmechanismus der Granulozytopoese

Trotz laufender Produktion und gleichzeitigem Verbrauch in der Peripherie hält sich unter phy-

Tabelle 11.11 Die Referenzwerte der verschiedenen Leukozytenarten im Altersgang (nach MIALE)

Alter	Neutrophile Segmentkernige		Neutrophile Stabkernige		Eosinophile Granulozyten		Basophile Granulozyten		Lymphozyten		Monozyten	
	%	10^9/l	%	10^9/l	%	10^9/l	%	10^9/l	%	10^9/l	%	10^9/l
bei Geburt	52 ± 14	9,4	9,1 ± 3	1,65	2,2	0,4	0,6	0,1	31 ± 5	5,5	5,8	1,05
12 h	58	13,2	10,2	2,33	2,0	0,45	0,4	0,1	24	5,5	5,3	1,2
24 h	52	9,8	9,2	1,75	2,4	0,45	0,5	0,1	31	5,8	5,8	1,1
1 Wo	39	4,7	6,8	0,83	4,1	0,5	0,4	0,05	41	5,0	9,1	1,1
2 Wo	34	3,9	5,5	0,63	3,1	0,35	0,4	0,05	48	5,5	8,8	1,0
4 Wo	30 ± 10	3,3	4,5 ± 2,0	0,49	2,8	0,3	0,5	0,05	56 ± 15	6,0	6,5	0,7
2 Mo	30	3,3	4,4	0,49	2,7	0,3	0,5	0,05	57	6,3	5,9	0,65
4 Mo	29	3,3	3,9	0,42	2,6	0,3	0,4	0,05	59	6,8	5,2	0,6
6 Mo	28	3,3	3,8	0,45	2,5	0,3	0,4	0,05	61	7,3	4,8	0,58
8 Mo	27	3,3	3,3	0,41	2,5	0,3	0,4	0,05	62	7,6	4,7	0,58
10 Mo	27	3,2	3,3	0,40	2,5	0,3	0,4	0,05	63	7,5	4,6	0,55
12 Mo	28	3,2	3,1	0,35	2,6	0,3	0,4	0,05	61	7,0	4,5	0,55
2 Ja	30	3,2	3,0	0,32	2,6	0,28	0,5	0,05	59	6,3	5,0	0,53
4 Ja	39 ± 10	3,5	3,0 ± 2,0	0,27	2,8	0,25	0,6	0,05	50 ± 15	4,5	5,0	0,45
6 Ja	48	4,0	3,0	0,25	2,7	0,23	0,6	0,05	42	3,5	4,7	0,4
8 Ja	50	4,1	3,0	0,25	2,4	0,2	0,6	0,05	39	3,3	4,2	0,35
10 Ja	51 ± 15	4,2	3,0 ± 2,0	0,24	2,4	0,2	0,5	0,04	38 ± 10	3,1	4,3	0,35
12 Ja	52	4,2	3,0	0,24	2,5	0,2	0,5	0,04	38	3,0	4,4	0,35
14 Ja	53	4,2	3,0	0,24	2,5	0,2	0,5	0,04	37	2,9	4,7	0,38
16 Ja	54 ± 15	4,2	3,0 ± 2,0	0,23	2,6	0,2	0,5	0,04	35 ± 10	2,8	5,1	0,4
18 Ja	54	4,2	3,0	0,23	2,6	0,2	0,5	0,04	35	2,7	5,2	0,4
20 Ja	56	4,2	3,0	0,23	2,7	0,2	0,5	0,04	33	2,5	5,0	0,38
21 Ja	56 ± 15	4,2	3,0 ± 2,0	0,22	2,7	0,2	0,5	0,04	34 ± 10	2,5	4,0	0,3

siologischen Bedingungen die Zahl der Granulozyten im Blut in einem gewissen Bereich konstant. Der Nachschub der Granulozyten in Richtung Blut ist offenbar abhängig von der Menge der Zellen, die das Blut im Bereich der Kapillaren wieder in Richtung Gewebe verläßt. Die Granulozyten befinden sich im Blutgefäßsystem nur im Transit, wie dies auch für Monozyten und Lymphozyten gilt. Die Blutgefäße werden als Verteilungssystem, das Blut als Transportmittel benutzt. Lokale Veränderungen des pH im Gewebe durch Zellzerfall, mikrobielle Infiltration u. a. veranlassen die Granulozyten in einem solchen Bereich die Kapillaren zu verlassen. Über die zentrale Regulation der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Granulozyten im Blut bestehen durch experimentelle Untersuchungen gute Vorstellungen, wobei nervale und humorale Faktoren (Zytokine) eine Rolle spielen.

Die Relativwerte der verschiedenen Leukozytenarten sind bei Kindern und Erwachsenen im Blut unterschiedlich. Zur Beurteilung eines Differentialblutbildes sollten dem Untersucher deshalb stets das *Alter* und die *Gesamtleukozytenzahl* bekannt sein (Tab. 11.11).

Als Proteine, die die Proliferation und Differenzierung der Blutzellen steuern, ist eine Reihe von *Zytokinen* zu nennen, so u. a.

- Erythropoetin (s. Abschnitt 1.1),
- Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF) sowie
- eine Reihe von Interleukinen (u. a. IL 1, IL 2, IL 3).

Die eine Gruppe dieser hämopoetischen *Wachstumsfaktoren* wirkt auf die Differenzierung der reiferen Vorläuferzellen und die Vermehrung determinierter Stammzellen.

Für die Granulozytopoese ist dies der Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF), für den Bereich der Monozytopoese der Monozyten-Kolonie stimulierende Faktor (M-CSF), für die Reihe der eosinophilen Granulozyten das Interleukin 5 (IL 5). Zu den an den unreifen Vorläuferzellen angreifenden hämopoetischen Wachstumsfaktoren rechnet der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF), der die Granulo- und Monozytopoese stimuliert. Noch etwas früher auf die Kaskade der Stammzellen wirken Interleukin 3 (IL 3), Interleukin 1 (IL 1), der Stammzellfaktor (SCF-c-kit-Ligand) sowie u. a. IL 6.

GM-CSF wirkt auch auf reifere Vorläuferzellen und auf die höheren Reifestufen der Granulozytopoese. Das Zytokin SCF beeinflußt die pluripotenten Stammzellen und führt, synergistisch mit Kolonie-stimulierenden Faktoren und IL 3, zur Proliferation und Differenzierung der hämopoetischen Stammzellen.
Die durch eine Zytostatikatherapie eingetretene Depression der Blutzellbildung zeigt nach Verabfolgung von G- und GM-CSF eine erheblich verkürzte Regeneration. Ihre Anwendung kann mit unerwünschten Wirkungen verbunden sein. Knochenschmerzen, Abgeschlagenheit und Fieber sind besonders dann zu beobachten, wenn unphysiologische Blutzellwerte iatrogen provoziert werden.

Akut vermehrter peripherer Granulozytenbedarf wird durch rasche Zellausschwemmung aus dem Knochenmark beantwortet (Mobilisation des Speicherkompartiments). Anhaltender Bedarf führt zu vermehrter Proliferation im differenzierten Proliferationskompartiment der Granulozytopoese und schließlich zur Anpassung auf Stammzellebene.

Eine reaktive Vermehrung neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut tritt auf bei Infekten, zentralnervösen Reizen, Traumen, körperlichen Anstrengungen, seelischen Emotionen sowie weiteren adäquaten Reizen durch adrenerge Stimulation („Streßleukozytose“).

Die im Rahmen der Lehre vom Streß und vom Adaptationssyndrom (Selye) zu beobachtenden quantitativen Blutzellveränderungen entsprechen den Regeln der *biologischen Leukozytenkurve* (Schilling). In diesem Zusammenhang erklärt sich die neutrophile Granulozytose als *Alarmreaktion* mit gleichzeitiger absoluter Verminderung der Lymphozyten und der eosinophilen Granulozyten durch die vermehrte Abgabe von ACTH und die dadurch von der Nebennierenrinde veranlaßte Ausschüttung von Cortisol. Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System ist als wesentliches Bindeglied bzw. als Vermittler zwischen den zentralnervösen Impulsen und der Blutbildung anzusehen. So kommt es nach Injektion von ACTH zum Abfall der Absolutzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut, vorausgesetzt, die Funktionsfähigkeit der Nebennierenrinde ist nicht gestört. Eine krankhaft vermehrte Hormonproduktion bei Morbus Cu-

shing wirkt sich auf die Hämatopoese im Sinne einer Polyglobulie und einer myeloischen Reaktion mit Leukozytose aus. Andererseits ist bekannt, daß Cortisol die Emigration von Granulozyten im Gebiet einer lokalen Entzündung stark hemmt und den Stoffwechsel sowie die phagozytäre Leistung der Granulozyten beeinträchtigt. Auch die Granulozyteneigenbewegung und ihre Diapedeseintensität, d. h. ihre Tendenz zur Auswanderung aus den Kapillaren in das Gewebe, werden durch Cortisol vermindert, so daß damit die Herabsetzung der unspezifischen Abwehr gegenüber Infektionen unter Glucocorticosteroidtherapie trotz vorliegender Leukozytose teilweise zu erklären ist.

Außer den quantitativen Veränderungen der Leukozyten im Blut im Rahmen der sympathikotonen Phase der vegetativen Gesamtumschaltung läßt sich bei der entzündungsbedingten Vermehrung der neutrophilen Granulozyten ein wichtiger Funktionswechsel im Sinne einer Leistungssteigerung des einzelnen Granulozyten nachweisen, während in der parasympathikotonen Phase ihre Funktionsminderung beobachtet werden kann. So wird die *Leukergie*, d. h. die Klebrigkeit und Haftfähigkeit der Granulozyten, als Voraussetzung sowohl für die Emigration als auch für die Phagozytose, gesteigert, ebenso wie amöboide Beweglichkeit und Wanderungsgeschwindigkeit zunehmen. Meistens liegt bei einer Vermehrung der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut über $10{,}0 \times 10^9$/l ein reaktives, d. h. rückbildungsfähiges Geschehen vor. Reaktive Granulozytosen mit mehr als $25{,}0 \times 10^9$/l Zellen sind selten. Überwiegend erfolgt die Zunahme durch eine Vermehrung der neutrophilen Granulozyten, wie dies bei den verschiedensten Entzündungsprozessen zu beobachten ist.

Eine stark ausgeprägte „Linksverschiebung“ im Hämogramm, d. h. eine Einschwemmung u. a. von Metamyelozyten, Myelozyten und selten auch von Promyelozyten, wird als „myeloische Reaktion“ bezeichnet.

Differentialdiagnostisch ist ein derartiges „leukämoides Blutbild“ von Befunden bei einer chronischen myeloischen Leukämie oder einer Myelofibrose mit Metaplasie abzugrenzen.

11.2.2 Konstitutionelle und erworbene Veränderungen am Kern und Zytoplasma der Granulozyten

Die Kenntnis konstitutioneller und erworbener Veränderungen an Kern und Zytoplasma der Granulozyten verhindert Fehleinschätzungen bestimmter Befunde.

Die Pelger-Huët-Kernanomalie bietet die Möglichkeit einer Verwechslung mit einer infektbedingten „Linksverschiebung“ im Hämogramm. Die Anomalie ist durch eine schollige Chromatinstruktur und eine stärkere Anfärbbarkeit der Kernsubstanz aller Leukozyten ausgezeichnet. Außerdem liegt eine Hemmung der Segmentierungstendenz vor. Während sonst die ausgereiften neutrophilen Granulozyten im Durchschnitt drei, durch dünne Chromatinfäden verbundene Kernsegmente besitzen, liegen bei dieser Kernanomalie zweisegmentierte Zellen vor. Diese *„Brillenform“* der Kerne existiert sonst nur bei den reifen eosinophilen Granulozyten. Im allgemeinen wird diese heterozygote Manifestation des Merkmals einmal unter 1000 bis 5000 Menschen angetroffen (Abb. 11.34 a). Die sehr seltene homozygote Manifestation ist bisher nur bei einigen wenigen Menschen festgestellt worden. Sie hat ebenso wie die heterozygote Form keinen Krankheitswert und wird nur zufällig entdeckt. Bei ihr weisen die reifen Granulozyten runde Kerne anstatt der normalen Segmentierung auf. Von dieser konstitutionellen Anomalie sind Kernstrukturveränderungen der Granulozyten abzugrenzen, die den Pelger-Zellen *ähnlich* sind, jedoch meistens nur passager bei den verschiedensten Erkrankungen (z. B. chronische myeloische Leukämie, akute Leukämie, Myelodysplasie, Infektionskrankheiten mit schwerstem Verlauf u. a.) auftreten. Wegen der Ähnlichkeit dieser Zellen und der gleichfalls mangelnden Segmentierungstendenz des Zellkerns hat sich die Bezeichnung *„Pseudo-Pelger-Zellen“* eingebürgert.

Diese reaktiven Veränderungen deuten auf schwere Schäden im Kernstoffwechsel hin. So erklärt sich auch ihr Auftreten nach zytostatischer Behandlung.

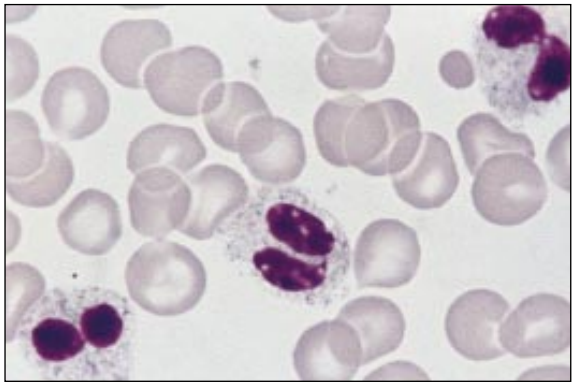


Abb. 11.34 a Neutrophile Segmentkernige bei Pelger-Anomalie

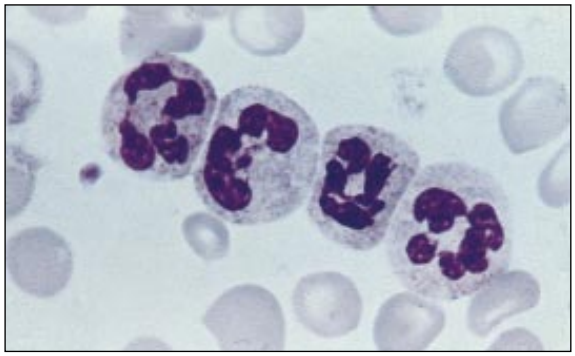


Abb. 11.34 b Übersegmentierte, neutrophile Granulozyten

Bei der konstitutionellen Hochsegmentierung der Neutrophilenkerne ist der Segmentierungsgrad der Kerne der neutrophilen Granulozyten gegenüber der Norm erhöht (Abb. 11.34 b). Auch bei den Monozyten ist das Merkmal ausgeprägt.

Von dieser völlig harmlosen, vererbbaren Variante ist die bei bestimmten Grundkrankheiten zu beobachtende verstärkte Kernsegmentierung abzugrenzen, wie sie für Kranke mit perniziöser Anämie (Morbus Addison-Biermer) obligat ist und bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom gelegentlich auftreten kann. Im Greisenalter finden sich bei der Auszählung segmentkerniger Granulozyten durchschnittlich 3,7 Segmente gegenüber 3,2 Segmenten bei jüngeren Erwachsenen.

Die sehr seltene rezessiv vererbbare Alder-Granulationsanomalie ist auf die Granulozytenfunktion ohne Einfluß. Von dieser hereditären Granulationsanomalie ist die häufig im Verlauf schwerer Infektionskrankheiten, bei Lymphogranulomatose, bei hepatogenem und urämischem Koma auftretende Vergröberung und stärkere Basophilie der Neutrophilenspezialgranulation, welche als *toxische Granulierung* bezeichnet wird, abzugrenzen. Sie ist am ehesten auf eine Steigerung der lysosomalen Enzymaktivität zurückzuführen.

11.2.3 Granulozytopenie und Agranulozytose

Bei Granulozytopenie liegt eine Verminderung der Granulozyten im Blut (unter 2,0 × 10^9/l), bei Agranulozytose eine extrem starke Reduzierung der Granulozyten (unter 0,5 × 10^9/l) vor. Dabei interessiert vornehmlich der Rückgang der neutrophilen Granulozyten, da die eosinophilen und basophilen Granulozyten zahlenmäßig einen sehr niedrigen Prozentsatz einnehmen (Referenzwerte: Tabelle 11.11).

Ätiologie. Granulozytopenie (bzw. Neutropenie) und Agranulozytose sind als *Symptome* aufzufassen, so daß nach einer Grundkrankheit zu suchen ist. Bei der Aufklärung der ätiologischen Zusammenhänge ist eine Beurteilung der Bilanzverhältnisse zweckmäßig, d. h. die Zellproduktion im Knochenmark, die Transitsituation im Blut und die Verhältnisse am Zielort der Granulozyten, also im Gewebe, sind zu überprüfen.

Der *Granulozytopenie durch ungenügende Produktion* sind zuzurechnen:

- genetisch bedingte Granulozytopenie bei Kindern,
- Stammzelldefekte bzw. -schädigung durch chemische Substanzen (dosisabhängig u. a. durch Benzol/Benzen, Medikamente u. a. Zytostatika, Chloramphenicol s. Kap. 11.1.3.3),
- infektiös-toxische Stammzellschädigung (wie u. a. möglich bei Hepatitis, Masern, Röteln, Varizellen),
- Mangel an Vitamin B_{12} und/oder Folsäure,
- Verdrängung der normalen Hämopoese (wie bei Knochenmarkbefall durch maligne Lymphome, Leukämien, Karzinommetastasen)

Granulozytopenie durch vorzeitigen Abbau in der Peripherie:

- Hyperspleniesyndrom (wie bei Milzvenenthrombose, portaler Hypertension, Felty-Syndrom, Malaria, Speicherkrankheiten, malignen Lymphomen, Osteomyelofibrose)
- immunologisch bedingter Abbau von Granulozyten, und zwar
- durch Autoantikörper (u. a. bei systemischem Lupus erythematodes, durch Medikamente; dosisunabhängig)
- durch Autoantikörper (bei Autoimmungranulozytopenie als eigenes Krankheitsbild).

Die medikamenteninduzierte Antikörperproduktion kann durch verschiedene Mechanismen eine Schädigung von Zellen bzw. Geweben bewirken:

1. Das kovalent an die Zelle gebundene Medikament kann von Antikörpern angegriffen werden, wobei auch die Zelle zerstört wird (*Hapten-Typ*).
2. Der Medikament-Antikörper-Komplex wird durch die Zelle aufgenommen, die infolge der Aktivierung von Komplement zerstört wird (*Innocent-Bystander-Typ*).
3. Zellen bzw. Gewebe werden durch Medikamente oder ihre Metabolite in der Weise ver-

ändert, daß sie selbst als Antigene wirken und es dadurch zur Autoantikörperbildung kommt (u. a. Ausbildung eines Lupus erythematodes durch chemische Veränderung von Zellkernsubstanzen) (*α-Methyldopa-Typ*).
4. Stimulierung zur Bildung von Autoantikörpern durch Medikamente, obwohl diese sich weder an Zellen binden noch eine chemische Ähnlichkeit mit Antigendeterminanten dieser Zellen haben.

Die Symptomatik ist unmittelbare Folge des Zusammenbruchs der unspezifischen Abwehrmechanismen im Gewebe und zwar besonders im Bereich der Grenzgebiete einer massiven Besiedlung mit Mikroorganismen (Verdauungstrakt, Bronchialsystem, Haut). So sind Granulozytopenie und Agranulozytose durch eine erhöhtes Infektrisiko gekennzeichnet. Typisch für eine Agranulozytose sind schweres Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Schleimhautentzündungen in Mund und Rachen, schwere nekrotisierende Tonsillitis („Angina agranulocytotica"), multiple Furunkel, Durchfall, regionäre Lymphadenitis, septische Splenomegalie, Bronchopneumonien.

Da die Eiterproduktion durch die Reduktion der Granulozyten vermindert ist, werden Entzündungsprozesse schlecht abgegrenzt und dadurch auch nicht immer richtig gedeutet. Dies gilt auch für die röntgenologisch oft nicht als Infiltrate einzustufenden Bronchopneumonien. Hinsichtlich des Erregerspektrums ist mit opportunistischen Infektionen zu rechnen.

Bei dem Krankheitsbild der *chronischen (idiopathischen) Granulozytopenie* treten rezidivierend Infekte mit Entzündungen der Mundschleimhaut, multiplen Furunkeln und Neigung zu Abszeßbildung auf. Die Granulozytenzahl im Blut ist in unregelmäßigen Abständen erheblichen Schwankungen unterworfen. Bei dem Krankheitsbild der *zyklischen Agranulozytose*, dessen auslösende Ursache noch im Dunkeln liegt, kommt es zu einem Abfall der Granulozyten in Intervallen von mehreren Wochen.

Die Diagnose von Granulozytopenie und Agranulozytose erfordert eine zytologische und histologische Untersuchung des Knochenmarks. Entsprechend der Regel, daß bei der Verminderung *einer* Blutzellart stets auch eine Zählung der anderen Blutzellarten vorzunehmen ist, sollte geklärt werden, ob außer der Granulozytopenie auch Anämie und/oder Thrombozytopenie bei dem Patienten vorliegen.

Der Knochenmarkbefund bei Agranulozytose ist nicht einheitlich. So finden sich am Anfang kaum Zellen der Granulozytopoese, doch schon nach drei oder fünf Tagen kann die Zellproliferation wieder in Gang gekommen sein, so daß ein Knochenmark voller Promyelozyten vorliegt. Bei einem solchen Markbefund wird in wenigen Tagen im Blut kaum noch ein Anhalt für eine Schädigung der Granulozytopoese beobachtet werden können. Bei anderen Patienten wiederum hält die Agranulozytose mit einem zellarmen Markbefund über Wochen an.

Der Verlauf der akuten Agranulozytose ist durch ein schweres Krankheitsbild gekennzeichnet, das meist erst durch Antibiotika beherrscht wird. Die chronische Form einer Granulozytopenie verläuft in der Regel relativ blande unter Umständen über Wochen und Monate. Nach jahrelanger Erkrankung kann langsam eine Besserung des Blutbefundes eintreten.

Die Differentialdiagnose hat eine Reihe von Krankheiten zu berücksichtigen. Stets ist eine *akute Leukämie* auszuschließen. Auch an ein *myelodysplastisches Syndrom* ist zu denken. Bei Vorliegen einer Splenomegalie ist die Ursache des *Hyperspleniesyndroms* zu klären. Die neutrophilen Granulozyten sinken dabei niemals so stark ab, daß es zu einer Agranulozytose kommt.

In diesem Zusammenhang ist auf *Störungen der Funktion* der neutrophilen Granulozyten hinzuweisen. So sind angeborene und erworbene Störungen der Phagozytose, der Chemotaxis (u. a. Hiob-Syndrom) und von Enzymaktivitäten (u. a. Peroxidasemangel) bekannt, wodurch die chronische Granulomatose und das Chediak-Higashi-Syndrom bedingt sind. Auch diese funktionellen Defekte gehen aufgrund der qualitativen Mangelsituation der Neutrophilen (nicht unbedingt Granulozytopenie) mit einer erhöhten Infektbereitschaft einher.

Die Behandlung einer Agranulozytose entspricht etwa der einer schweren aplastischen Anämie (s. Kap. 11.1.3.3). Bei der Agranulozytose werden jedoch die ursächlichen Zusammenhänge häufiger erkannt. Auch bei einer sehr wahrscheinlichen Schädigung durch allergisch-hyperergische („dosisunabhängig") oder zytotoxisch („dosisabhängig") wirkende organische und anorganische Substanzen ist keinesfalls allein das Absetzen des Medikaments oder die Abschirmung vom (beruflichen) Schadstoff ausreichend.

Bei neutropenischen Patienten ist beim geringsten Hinweis, daß die Infektabwehr durchbrochen wurde, unverzüglich eine antiinfektiöse Behandlung hochdosiert und als synergistische Kombination von Antibiotika durchzuführen.

Erfahrungsgemäß sind Escherischia coli, Koagulase-negative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa und Klebsiella die häufigsten Erreger. Mit zunehmender Dauer des Infekts sind vor allem Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella und E. coli für die hohe Letalitätsrate dieser Patienten verantwortlich. Synergistische Kombinationen sind am verläßlichsten, um schwere Infektionen, insbesondere gramnegative Bakteriämien, zu beeinflussen, vor allem bei neutropenischen Patienten mit *Fieber unbekannter Ursache*. Dabei ist die initiale Kombination eines Acylaminopenicillins mit einem Aminoglycosid zweckmäßig. Wurden die Erreger festgestellt, so ist eine gezielte Antibiotikatherapie möglich. Bei fehlenden Abwehrmechanismen des Organismus entwickeln sich ungehemmt auch Pilzinfektionen, die eine antimykotische Therapie erfordern. Die Granulozytopoese ist durch Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) zu stimulieren. Eine systematische Mundpflege ist bei Stomatitis und Gingivitis wichtig.

Ein *Mundpflegeprogramm* enthält folgende Anweisungen:

1. Zweimal täglich Zähneputzen mit Dentosamin-P-Gel® (100 g enthalten Chlorhexidindigluconat 1,0 g, Pyrophosphat 20,0 g, Methyl-4-hydroxybenzoat 0,15 g),
2. Mundspülen mit einer wäßrigen Lösung aus Wasserstoffperoxid 3 %, die vor Gebrauch 1:3 mit Wasser verdünnt wird,
3. Mundspülen mit Cidegol®, 1 Teelöffel auf 1 Glas Wasser (Cidegol enthält Chlorcresol 0,094 g, Chlorhexidingluconat 0,47 g, Thymol 0,18 g); 2 und 3 nach jeder Mahlzeit,
4. Auspinseln des Mundes mit Nystatin-Lösung (herzustellen aus sterilem Pulver) oder Verwendung von Nystatin-Salbe,
5. Mundspülen mit 6 ml Ampho-Moronal-Lösung® (Amphotericin B-haltig) oder Lutschen von Ampho-Moronal-Lutschtabletten®, viermal täglich eine Stunde nach 4, Falls erforderlich: Reinigen der Zahnreihen mit in Wasserstoffperoxid 3 % getränkten Mulltupfern.
6. Augen, Nase: Einträufeln dreimal täglich 2–3 Tropfen Polyspectran-Tropfen® (enth. Polymycin B-Sulfat, Neomycinsulfat, Gramicin).

Zur selektiven Darmdekontamination mit einem Antimykotikum (Ampho-Morenal®) und schwer resorbierbaren Antibiotika (Neomycin, Colistin) siehe Abschnitt 1.3.3.8.

11.2.4 Myeloproliferative Erkrankungen

11.2.4.1 Vorbemerkungen

Unter dem Begriff „Myeloproliferative Erkrankungen" wird eine Gruppe von irreversiblen Störungen der Blutzellbildung verstanden, bei denen es auf der Ebene der myeloischen Stammzellen zur Etablierung eines Zellklons mit einer gegenüber der Norm wesentlich verstärkten Proliferation von einem, meist jedoch von zwei oder drei Zellsystemen kommt, die sich nicht den normalen Regulationsmechanismen unterordnen.

Von den myeloproliferativen Erkrankungen, d. h. den chronischen (reifzelligen) Formen, werden die akuten Leukämien abgegrenzt. Die reifzelligen myeloischen Erkrankungen zeichnen sich durch eine Ausreifung ihres neoplastischen Zellklons bis zu den funktionstüchtigen Endformen aus (Erythrozyt, neutrophiler segmentkerniger Granulozyt, Monozyt, Thrombozyt). Bei den akuten Leukämien besteht dagegen eine Differenzierungsstörung, so daß in einer der Zellinien die Entwicklung nur eine frühe Stufe erreicht (Myeloblast, Promyelozyt, Monoblast, Promonozyt, Proerythroblast, Megakaryoblast), d. h. die weitere Ausreifung ist blockiert. Bei erhaltener Teilungsfähigkeit staut sich diese pathologische Zellart nicht nur im Knochenmark stark an.

Die Adjektive „akut" und „chronisch" galten zu Zeiten der Namensgebung, sind aber aus heutiger Sicht infolge ihrer therapeutischen Beeinflußbarkeit nicht mehr gültig.

Den chronischen (oder reifzelligen) myeloproliferativen Erkrankungen werden zugeordnet:

- Chronische myeloische Leukämie (CML) (Synonym: Chronische granulozytäre Myelose)
- Essentielle Thrombozythämie (ET) (Synonym: Essentielle Thrombozytose, Megakaryozytäre Myelose)

- Osteomyelofibrose (OMF)
  (Synonym: Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie)
- Polycythaemia vera (PV)
  (Synonym: Chronische Erythroblastose)

Die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen sind durch gewisse gemeinsame Merkmale gekennzeichnet und zwar durch:

- *Tendenz zur blastischen Transformation* („Blastenschub", „Blastenkrise") im Rahmen einer Endphase und zwar bei den verschiedenen Krankheiten in unterschiedlicher Häufigkeit;
- *Tendenz zur Fibrosierung des Knochenmarks* („Myelofibrose") ebenfalls in unterschiedlicher Häufigkeit, besonders bei megakaryozytenreichen Formen. Myelofibrose und Osteomyelosklerose werden heute meist als sekundäre Geschehen aufgefaßt. Die Fibroblasten entsprechen keinem neoplastischem Zellklon.
- *Ausbildung extramedullärer metaplastischer Herde* der Myelopoese, insbesondere in Milz und Leber, wodurch sich beide Organe vergrößern.

In Zellkulturen hämopoetischer Stammzellen ist die Ausbildung von Kolonien bei den akuten Leukämien gegenüber der Norm stark reduziert, dagegen bei allen anderen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen erheblich vermehrt.

Die Blastenschübe bei den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen entsprechen zytomorphologisch, zytochemisch und im immunologischen Phänotyp den akuten Leukämien. Ein klinisches Kennzeichen der Blastenschübe ist ihre Resistenz gegenüber den sonst bei den akuten Leukämien wirksamen Therapieregimen.

Die eigentliche auslösende Ursache der Transformation ist noch unklar. Etwa 60 % der CML weisen im terminalen Blastenschub eine myeloische Differenzierung auf.

Meistens liegen die Subtypen M0/M1 der französisch-amerikanisch-britischen (FAB)-Klassifikation vor; nicht selten mit Koexpression erythroider und/oder megakaryozytärer Antigene. Ein Drittel der Blastenschübe läßt einen lymphatischen Phänotyp und zwar häufig den einer commen-ALL, Prä-B-ALL und nur selten den einer T-ALL erkennen.

Die *nosologische Stellung der myeloproliferativen Syndrome* entspricht den Neoplasien durch einen pathologischen Zellklon auf Stammzellebene (wahrscheinlich ohne Beteiligung des lymphozytären Systems). Derzeit ist in der Gruppe der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen lediglich bei der chronischen myeloischen Leukämie mit dem Philadalphia-Chromosom (Ph[1]) ein Marker für den neoplastischen Klon bekannt.

Im allgemeinen Sprachgebrauch werden unter der Sammelbezeichnung „Leukämie" solche Krankheitsbilder zusammengefaßt, bei denen es durch einen pathologischen Zellklon ohne Therapie zu irreversiblen Anhäufungen von myelo- bzw. lymphopoetischen Zellen innerhalb und außerhalb der Blutbildungsstätten kommt, wobei aus diesen Bereichen praktisch alle Reifestadien der Hämopoese in das periphere Blut eingeschwemmt werden können.

Liegen qualitative, aber nicht quantitative Hinweise für eine Leukämie im peripheren Blut vor, so wird von einem *subleukämischen Verhalten* gesprochen.

Die Epidemiologie der Leukämien verhält sich in verschiedenen Erdteilen und Ländern nicht einheitlich. So ist die chronische lymphatische Leukämie in Asien im Vergleich zu Europa und Nordamerika äußerst selten. In diesen Erdteilen ist die akute Leukämie mit über 50 % beim Erwachsenen die häufigste Leukämieform. Insgesamt ist für alle Leukämien in Mitteleuropa mit einer Inzidenz von 6,6 auf 100 000 der Bevölkerung zu rechnen, wobei Männer etwas häufiger erkranken als Frauen. Die Altersfrequenz größerer Statistiken ergibt eine relative Häufung der drei wesentlichen Leukämieformen im höheren Alter.

Es zeigen sich folgende Besonderheiten

- chronisch myeloische Leukämie: stetiger Anstieg der Erkrankungshäufigkeit vom 20. Lebensjahr an, der im 70. Lebensjahr seinen Höhepunkt erreicht, im Kindesalter selten
- chronisch lymphatische Leukämie: Verhältnis der Erkrankung von Männern zu Frauen 70:30 aus bisher unbekannten Gründen, ab dem 50. Lebensjahr steiler Anstieg der Erkrankungshäufigkeit (85 % aller Erkrankungen jenseits des 50. Lebensjahres), kommt im Kindesalter nicht vor

▶ akute Leukämie: weniger starke Unterschiede der Erkrankungshäufigkeit zwischen den verschiedenen Altersgruppen, Anteil an den Geschwulsterkrankungen im Kindesalter 25 %.

11.2.4.2 Chronische myeloische Leukämie

Bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) liegt ein klonales, von einer pluripotenten, nicht determinierten hämopoetischen Stammzelle ausgehendes neoplastisches Geschehen vor. Der pathologische Klon, der durch das Philadelphia-Chromosom (Ph[1]) als Marker gekennzeichnet ist, weist einen eindrucksvollen Wachstumsvorteil auf, unterliegt offensichtlich nicht den Regulationsmechanismen des Organismus und drängt sukzessive die physiologische Granulo-, Mono-, Erythro- und Thrombozytopoese zurück.

Das Krankheitsgeschehen wird auf Grund klinischer Merkmale und zytologischer Befunde in eine *chronische Phase*, eine passagere *akzelerierte Phase* und eine durch einen *Blastenschub* gekennzeichnete *terminale Phase* unterteilt.

Im Hinblick auf die Ätiologie der Erkrankung ergeben sich für den Großteil der Patienten keine Anhaltspunkte für leukämogene Faktoren. Bestimmte angeborene genetische Defekte, ionisierende Strahlung und eine Reihe kanzerogener bzw. leukämogener Substanzen bedingen ein erhöhtes Risiko an einer Leukämie zu erkranken.

So belegte der starke Anstieg an Leukämien unter den Überlebenden der Atombombenexplosionen in Japan 1945 nach einer Latenzzeit von drei Jahren wie bei einem gigantischen Experiment die leukämogene Wirkung ionisierender Strahlung. Noch nach 15 Jahren war bei den strahlenexponierten Japanern das Leukämierisiko gegenüber Personen anderer Landesteile Japans um das 15fache erhöht.

Unter den chemischen Schadstoffen sind es besonders die Lösungsmittel, darunter vor allem das Benzol, das bereits vor hundert Jahren als leukämogene Noxe erkannt wurde. Auch bei Benzol kann die Exposition Monate, meist jedoch Jahre oder Jahrzehnte zurückliegen, ehe es zur klinisch feststellbaren Leukämie kommt. Da es gerade auf Grund seiner speziellen Eigenschaften anderen, weniger toxischen Lösungsmitteln in geringer (angeblich nicht kanzerogener bzw. leukämogener) Quantität beigemischt ist (z. B. „hidden benzene“ 5 % im Vergaserkraftstoff), kann es zwei Jahrzehnte und länger dauern, ehe seine Schadwirkung offenkundig wird. Eine Verursachung von Leukämie durch Viren oder andere Mikroorganismen für den Menschen war lange nicht gesichert, wohl aber beim Tier, so bei Vögeln und Säugern (u. a. bei Maus und Affe). Jüngst konnte als Verursacher der adulten T-Zell-Leukämie ein humanes Retrovirus (HTLV-1) erkannt werden.

Pathogenese. Die Translokation, die zur Bildung des Ph[1]-Chromosoms führt, beruht darauf, daß sich das Onkogen c-abl vom Chromosom 9 auf die „breaking cluster region“ (bcr) des Chromosoms 22 verlagert und dadurch eine Aktivierung dieses Gens herbeigeführt wird. Dabei kommt es zur Ausbildung eines Fusions- bzw. Hybridproteins (c-abl-bcr) mit einer gesteigerten Tyrosinkinaseaktivität. Diese veränderte molekularbiologische Situation wird in enge Beziehung mit dem Wachstumsvorteil des Leukämie-Zellklons, d. h. mit der Entwicklung einer CML gebracht. Das Markerchromosom Ph[1] läßt sich sowohl in granulo-, mono-, thrombo- als auch erythrozytären Metaphasenchromosomen aufspüren und ist auch in B-Lymphozyten der CML-Kranken festgestellt worden. Es ist für die CML nicht obligat, wohl aber das Fusionsgen c-abl-bcr, das mit der Polymerase-Ketten-Reaktion molekularbiologisch nachweisbar ist.

Epidemiologie. Die relative Häufigkeit der CML nimmt im Erwachsenenalter stetig zu. Etwa 75 % aller Kranken haben das 50. Lebensjahr bei Diagnosestellung überschritten. In Europa ist in Ländern, in denen eine Geschwulstmeldung erfolgt, eine jährliche Neuerkrankungsrate von 2,1 auf 100 000 der männlichen und von 1,9 auf 100 000 der weiblichen Bevölkerung festgestellt worden.

In der Anamnese werden von den Kranken häufig deutlicher Leistungsabfall und erhebliche Gewichtsabnahme in den vorangegangenen Monaten angegeben.

Die Symptomatik *der chronischen Phase* ist durch Allgemeinsymptome wie Schwäche, leichte Ermüdbarkeit und Appetitlosigkeit

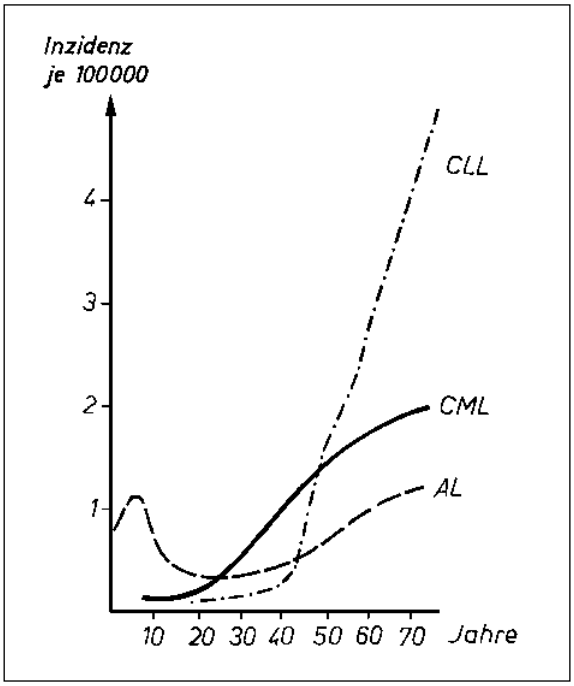


Abb. 11.35 Schematische Darstellung der relativen Häufigkeit der drei Leukämieformen im Alternsgang (auf 100 000 der Bevölkerung)

bestimmt. Die Milzvergrößerung verursacht Völlegefühl und Druck im linken Oberbauch.

Gelegentlich führen erst heftigste Schmerzen zum Arzt, der dann eine Perisplenitis bei Milzinfarkt feststellt. Während die Splenomegalie obligat ist, fehlen in der chronischen Phase Lymphknotenvergrößerungen. Sind vereinzelt vergrößerte Lymphknoten tastbar, so liegt eine bereits fortgeschrittene Krankheitsphase vor, da es sich fast immer um Blasteninfiltrationen als Ausdruck eines Blastenschubes handelt. Die Erythrozytopoese ist im Knochenmark nicht nur relativ (also durch Vermehrung der Granulozytopoese) sondern auch absolut reduziert. Eine normochrome, normozytäre Anämie stellt sich früher oder später ein. Gerade auch die stark vergrößerte Milz ist an der Ausbildung der Anämie mitbeteiligt (siehe Hypersplenismus; Kapitel 11.2.3).

Für die Diagnose steht die Vermehrung der Zellen der Granulozytopoese im Vordergrund. Diese überschreiten im peripheren Blut Werte von 50, 100 und sogar 200×10^9/l. Diese Leukozytose geht mit einer starken „Linksverschiebung“ im Differentialblutbild einher.

Nicht nur die Gruppe der neutrophilen Granulozyten, sondern auch die der eosinophilen und basophilen Granulozyten sind in der Regel stark vermehrt, jedoch zytomorphologisch kaum verändert.

Die relative und absolute Häufung der Eosinophilen und Basophilen ist besonders im Anfangsstadium der Krankheit, bei noch mäßiger Leukozytose, ein differentialdiagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer CML.

In der chronischen Phase sind nur wenige (unter 5×10^9/l) Myeloblasten im Blut. Regelmäßig werden auch Normoblasten aus den extramedullären Blutbildungsherden ins periphere Blut eingeschwemmt (Abb. 11.36). Kennzeichnend ist ein stark erniedrigter Indexwert der alkalischen Granulozyten-Phosphatase (AGP). Im Knochenmark nimmt die Granulozytopoese auf Kosten des Fettmarks stark zu. Der intensive Zellumsatz bewirkt bei der CML eine Hyperurikämie und ist dadurch nicht selten die Ursache einer Nephrolithiasis durch Uratsteine. Bei erheblicher Thrombozytenvermehrung ist gelegentlich eine Hyperkaliämie festzustellen: Es handelt sich dabei um eine Pseudohyperkaliämie, denn erst im Reagenzglas kommt es bei der Blutgerinnung zum Austritt von Kalium aus den Blutplättchen ins Serum. Leukotische Infiltrate der Haut und Schleimhäute sind bei der CML viel seltener als bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten mit einer Beeinflussung besonders hoher Leukozytenzahlen im Blut hat das Auftreten schmerzhafter Dauererektionen des Penis (Priapismus) zur Seltenheit werden lassen.

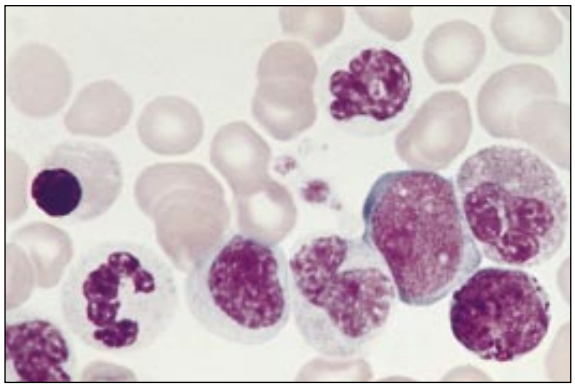


Abb. 11.36 Blutbild bei chronischer myeloischer Leukämie. Verschiedene Reifestufen der Granulozytopoese, ein Normoblast, ein basophiler Granulozyt

In der chronischen Phase der CML kommt es im Blut ohne eine Behandlung zu einer stetigen Zunahme der Granulozytenzahlen, wobei sich ihre Verdopplungszeit im Krankheitsverlauf mehr und mehr verkürzt.

Die chronische Phase leitet über zur *akzelerierten Phase*, die durch zunehmende Splenomegalie, Leukozytenvermehrung und refraktärem Verhalten gegenüber einer Monotherapie bestimmt ist.

Meistens nimmt auch die Anämie deutlich zu. Im Differentialblutbild ist eine mäßige Vermehrung der Myeloblasten, Promyelozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten zu beobachten. Die bereits in der chronischen Phase gelegentlich festzustellenden Ansätze einer Myelofibrose sind in der akzelerierten Phase nunmehr bei fast jedem dritten Kranken nachweisbar.

Ein *terminaler Blastenschub* liegt vor, wenn die Summe der Myeloblasten, Promyelozyten und Blutbasophilen insgesamt mehr als 30 % im Differentialblutbild beträgt.

Dabei hat sich die Zuordnung der Basophilen als zweckmäßig erwiesen, da diese Zellform bei der CML offenbar besonders enge Beziehungen zum leukämischen Prozeß hat (Abb. 11.37).

Die Blasten sind durch Zytomorphologie, Zytochemie und immunologische Phänotypisierung bei 6–7 von 10 Kranken im Blastenschub der Granulozytopoese, bei 3–4 der Lymphozytopoese, zuzuordnen. Seltener finden sich Blasten aus der Megakaryo- oder Erythrozytenpoese. Im Blastenschub lassen sich zusätzliche Chromosomenanomalien nachweisen. In der terminalen Blastenkrise fallen die Hämoglobinwerte unter 100 g/l.

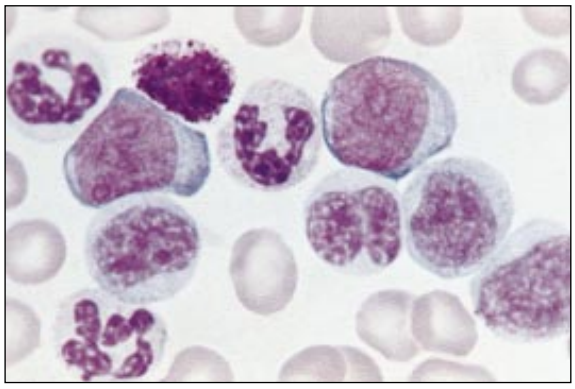


Abb. 11.37 Blutbild bei Blastenschub. Auffallende Häufung von Myeloblasten

Im Knochenmark ist der Blastenanteil dabei sehr ausgeprägt. Derartige massive Blasteninfiltrationen liegen auch in anderen Organen, besonders in der Milz, nicht selten auch in vergrößerten Lymphknoten vor. Kennzeichnend ist ein Anstieg der Indexwerte der AGP in der Blastenphase. Im gesamten Verlauf der CML halten sich die Thrombozytenzahlen im peripheren Blut meistens im Normbereich oder sind erhöht. In der Phase der blastischen Transformation kommt es jedoch nicht nur zur stärkeren Anämie, sondern auch zur Thrombozytopenie mit Blutungsbereitschaft.

Die Beurteilung der Prognose der Erkrankung orientiert sich nicht nur an den Leukozytenzahlen des peripheren Blutes. Anämie, Milzgröße und stärkere subjektive Beschwerden geben gute Anhaltspunkte für die Schwere des Krankheitsbildes.

Prognostisch ungünstige Kriterien sind:

- negativer Ph^1-Chromosomen-Befund
- ausgeprägte Splenomegalie
- hoher Anteil eosinophiler und/oder basophiler Granulozyten
- erhöhter Myeloblastenanteil in Knochenmark und/oder peripherem Blut bereits bei Diagnosestellung.

Unbehandelt ist die Überlebenszeit der Patienten mit CML auf median 2,5 Jahre begrenzt. Die in den letzten Jahrzehnten übliche Monotherapie mit Alkylantien konnte die Überlebenszeit im Median nicht über 3,5 Jahre hinaus verlängern. Erst durch Behandlung mit Interferon-alpha ist in einem gewissen Prozentsatz der Kranken eine Eliminierung des Ph^1-Zellklons und damit eine Lebensverlängerung erzielt worden.

Der Verlauf ist bei dem überwiegenden Teil der behandelten Kranken durch Remissionsphasen gekennzeichnet. Die übermäßige Anhäufung granulozytärer Zellen wird dabei zurückgedrängt, und es kommt zu einer vorübergehenden Erholung der normalen Hämopoese. Diese Remissionsphasen, in denen sich weißes und rotes Blutbild weitgehend erholen können, in denen die Milzschwellung zurückgeht und die subjektiven Beschwerden gering sind, dauern im günstigsten Fall zunächst etwa vier bis sechs Monate, wenn es nicht zur Vernichtung des Ph^1-Zellklons gekommen ist. Im Krankheitsverlauf nimmt der Abstand zwischen den Remissionen und deren Dauer immer weiter ab. Im späteren Verlauf fällt eine schmutzig-

braune Hautpigmentierung auf, wie dies von einer Nebenniereninsuffizienz bekannt ist. Die Lebenserwartung des Patienten wird durch das Auftreten des Blastenschubs begrenzt. In dieser terminalen Phase verschlechtert sich die Lebensqualität des Kranken in wenigen Wochen. Die Transformation der reifzelligen in eine unreifzellige Hämoblastose ist gefolgt von einem Erscheinungsbild, das dem einer akuten Leukämie entspricht. Die Blasten der terminalen Blastenkrise sind durch lange Generationszeiten und eine ausgesprochene Therapieresistenz gekennzeichnet.

Die Differentialdiagnose hat die Osteomyelofibrose und leukämoide Reaktionen bei Knochenmarkmetastasierung zu berücksichtigen.

Schwierigkeiten in der Diagnosestellung kann die Ph^1-negative CML bereiten, die im klinischen Bild und durch kurzfristigen Verlauf vom üblichen Bild der CML vielfach abweicht (siehe Kap. 11.2.4.3).

Die Therapie der CML konnte durch das Zytokin Interferon-(INF-)alpha und Hydroxyurea (HU) in jüngster Zeit erheblich verbessert werden. Das Alkylanz Busulfan ist nur noch als Sekundärtherapie bei HU-Resistenz heranzuziehen.

Etwa 70–80 % der Patienten mit bis dahin unbehandelter CML sprechen auf eine Therapie mit INF-alpha an. Diejenigen Patienten, die nach einer 6–8wöchigen Behandlung mit dem teuren und nebenwirkungsreichen INF keine Reduktion der Gesamtleukozytenzahl im Blut um die Hälfte erkennen lassen, sollten auf HU umgesetzt werden.

Die *Initialdosis INF-alpha* beträgt 5 Mill. I.E. pro m^2 Körperoberfläche sc./d. Als Erhaltungstherapie wird die INF-alpha-Dosierung so gewählt, daß die Gesamtleukozytenzahl zwischen 2–4 $\times$ 10^9/l liegt. Das Behandlungsziel ist eine komplette hämatologische Remission, d. h. eine qualitative und quantitative Normalisierung des Blutbildes, eine Reduzierung der Splenomegalie und sonstiger auf die CML zu beziehender klinischer Symptomatik bei einer möglichst weitgehenden Reduktion des Ph^1-positiven Zellklons (Hehlmann 1994).

INF-alpha sollte zunächst nur in ausgewiesenen hämatologisch-onkologischen Zentren gegeben werden, in denen seine unerwünschten Wirkungen, die bei 10–20 % der Kranken schwerwiegend sind, beurteilt und behandelt werden können.

Das zytogenetische Ansprechen auf die Therapie wird 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit INF-alpha kontrolliert. Ein komplettes zytogenetisches Ansprechen äußert sich in einer Elimination der Ph^1-positiven Metaphasen aus dem Knochenmark. Da molekulargenetische Untersuchungen (Southern-blot-Technik, Polymerase-Ketten-Reaktion – PCR) verläßlicher sind, werden diese für Verlaufskontrollen herangezogen. Bei Patienten mit einem negativen Befund der PCR für bcr-abl kann ein Langzeitüberleben erwartet werden, d. h. nach 5–6 Jahren liegt die Überlebensrate bei 50–60 %. Ein derartiges optimales zytogenetisches Ansprechen wird allerdings bisher nur bei etwa jedem 10. Patienten mit CML unter INF-Therapie beobachtet.

Bei der *Chemotherapie mit HU* werden initial 25–50 mg/kg p.o./d dosiert, und die Dosis später den Gesamtleukozytenzahlen angepaßt. Das Ziel der Behandlung mit HU ist die Normalisierung der Leuko- und Thrombozytenzahl im Blut und eine Reduzierung der Organvergrößerungen. Mit HU ist ein komplettes zytogenetisches Ansprechen, wie dies unter INF-alpha möglich ist, nicht zu erwarten. Unerwünschte Wirkungen werden wesentlich seltener als nach Busulfan registriert. Bei postprandialer Einnahme treten gastrointestinale Beschwerden seltener auf. Die Überlebenszeit der HU-behandelten Kranken mit CML ist ein Jahr länger im Vergleich zur Patientengruppe, die ausschließlich Busulfan erhält. (Ergebnisse der multizentrischen deutschen CML-Studie: HU: 56 Mon., Busulfan: 45 Mon., INF-alpha: 66 Mon.) Bei Therapieresistenz gegenüber HU ist ein Wechsel auf Busulfan zweckmäßig.

Busulfan ist in einer Dosierung von 0,1 mg/kg p.o./d (3–5 mg/m2/d) zu geben. Dosierungen über 8 mg/d sind wegen des Risikos einer Hyperurikämie und einer zu langen Nachwirkung zu vermeiden. Auch bei Busulfan sollte die Tagesdosis auf die Hälfte reduziert werden, wenn sich die Leukozytenzahl im Blut im Vergleich zum Ausgangswert halbiert hat.

Bei jeder Chemotherapie ist der Leukozytenwert einmal wöchentlich zu kontrollieren. Gelegentlich ist ein vorübergehender Anstieg zu beobachten. Sind Leukozytenzahlen unter 10×10^9/l erreicht, so kann die Behandlung ausgesetzt werden.

Solche Behandlungspausen von Wochen oder sogar von Monaten sind sowohl bei HU als auch Busulfan möglich. Die Leukozytenzahlen sollten in der Therapiepause nicht über 100 $\times$ 10^9/l ansteigen. Busulfan bewirkt in üblicher Dosie-

rung gelegentlich eine so schwere Schädigung der hämopoetischen Stammzelle, daß es zu einer aplastischen Anämie kommt. Eine weitere unerwünschte Wirkung von Busulfan ist eine Lungenfibrose als Folge einer interstitiellen Pneumopathie.

Eine sich regelmäßig einstellende Nebenwirkung einer intensiven Chemotherapie ist der Haarausfall. Auf diese Behandlungsfolge sind die Patienten schon vorher hinzuweisen. Dies gilt bei fertilen Frauen auch für eine zu erwartende Amenorrhoe.

Die *allogene Knochenmarktransplantation* galt bisher als die einzige kurative Therapie, wenn die erforderlichen Voraussetzungen gegeben waren. Jüngere Patienten (unter 30–40 Jahre), die unmittelbar nach Diagnosestellung allogenes Knochenmark von einem HLA-identischen Familienspender transplantiert erhielten, überlebten in 50–60 % länger als 5 Jahre rezidivfrei. Kommt es nach einer Knochenmarktransplantation zu einem Rezidiv, so ist eine Behandlung mit INF-alpha angezeigt, eventuell bereits vor einem hämatologischen Rezidiv durch Nachweis der bcr-abl-Rekombination.

Bei ungenügendem oder fehlendem Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung ist

- das Medikament vom Patienten nicht eingenommen worden,
- eine Therapieresistenz gegenüber dem verordneten Medikament möglich oder
- es bahnt sich eine blastische Transformation an.

Der Blastenschub erfordert eine aggressive Behandlung in Form einer Polychemotherapie (s. Kap. 11.2.4.7). Die Rate der primären Therapieversager („Non-responder“) ist sehr hoch. Selbst partielle Remissionen sind nur in etwa 10 % zu erreichen. Noch gibt es keine überzeugende Konzeption, mit welcher eine Ausreifung der Blasten – etwa mittels Zytokinen – zu erreichen wäre.

11.2.4.3 Varianten der chronischen myeloischen Leukämie

Neben den typischen Ph^1-Chromosomen positiven chronischen myeloischen Leukämien läßt sich bei weniger als 10 % der Kranken kein Ph^1-Chromosom finden.

Mittels der Polymerase-Ketten-Reaktion ist jedoch auf RNA- bzw. DNA-Ebene nachzuweisen, daß trotz Abwesenheit eines Ph^1-Chromosoms das als Onkogen zu wertende überlange Hybridprotein c-abl-bcr vorhanden ist.

Die Ph^1-negative chronische myeloische Leukämie findet sich vorwiegend bei jüngeren Patienten. Diese haben im Vergleich zu den Ph^1-Chromosom positiven Kranken mit CML niedrigere Ausgangswerte für Leukozyten und Thrombozyten sowie eine geringere Milzvergrößerung. Die Transformation zum Blastenschub tritt eher auf. Die Prognose ist deutlich schlechter.

Die mediane Überlebenszeitrate beträgt 1,4 Jahre trotz gleichem Therapieansatz wie bei Ph^1-positiven CML-Kranken (≈ 5,4 Jahre). Diese reifzellige, jedoch subakut verlaufende Neutrophilenleukämie wird auch als atypische chronische Myelose des Erwachsenen bezeichnet und entspricht der chronischen myeloischen Leukämie im Kindesalter sowie der pelgeroiden chronischen myeloischen Leukämie.

Bei der chronischen megakaryozytär-granulozytären Myelose (CMGM) handelt es sich um eine Variante der chronischen myeloischen Leukämie, die durch eine besonders intensive Proliferation sowohl der Megakaryozytopoese als auch der Granulozytopoese gekennzeichnet ist. Die Erythrozytopoese muß dabei – zumindestens zu Beginn – nicht reduziert sein. Es bestehen gute Gründe anzunehmen, daß jeder (idiopathischen) Osteomyelofibrose eine derartige myeloproliferative Erkrankung vorausgeht; d. h. die Osteomyelofibrose stellt das fortgeschrittene Stadium der chronischen megakaryozytär-granulozytären (mischzelligen) Myelose dar. Dieser Hypothese steht die Meinung gegenüber, daß es sich beim Osteomyelosklerose-Syndrom um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt.

Die *Symptomatik* bei dieser chronischen „mischzelligen“ Myelose entspricht weitgehend der chronischen myeloischen Leukämie. Vielfach besteht eine ausgeprägte Thrombozytose. Subleukämische Befunde sind häufiger.

Die *Diagnose* ist durch eine Knochenmark-Stanzbiopsie zu sichern.

In der *Behandlung* ergeben sich gegenüber der CML keine Besonderheiten.

Die chronische Basophilenleukämie ist sehr selten. Im allgemeinen ist ein Anteil von mehr als 50 % basophilen Granulozyten zu fordern, um bei entsprechendem klinischen Befund eine solche Diagnose zu stellen. Ein vermehrtes Auftreten von Basophilen deutet oft darauf hin, daß die CML in ihr Endstadium getreten ist. Eine derartige Zunahme der Basophilen geht nicht selten der blastischen Transformation unmittelbar voraus.

Die chronische Eosinophilenleukämie unterscheidet sich im klinischen Verlauf kaum von einer chronischen myeloischen Leukämie. Die Sicherung der Diagnose und Abgrenzung gegenüber dem *hypereosinophilen Syndrom* erfolgt durch den Nachweis des Ph^1-Chromosoms bzw. der bcr-abl-Rekombination mittels PCR. Im Gegensatz zu reaktiven Eosinophilien kommt es bei der chronischen Eosinophilenleukämie zur Ausschwemmung von unreifen eosinophilen Zellen, d. h. von eosinophilen Myelozyten und Promyelozyten in das periphere Blut. Unreifzellige myeloische Leukämien können mit stärkster Eosinophilie besonders im Knochenmark einhergehen. Auch bei akuten lymphatischen Leukämien sind eosinophile Reaktionen bekannt. Differentialdiagnostisch ist von der chronischen Eosinophilenleukämie vor allem das hypereosinophile Syndrom abzugrenzen. Stärkste Eosinophilie in Blut und Knochenmark sowie Gewebsinfiltrationen mit überwiegend reifen eosinophilen Granulozyten sind dabei anzutreffen. Kennzeichnend ist auch das Bestehen kardialer Befunde (Löffler-Endokarditis) sowie typischer Lungeninfiltrate.

11.2.4.4 Essentielle Thrombozythämie

Die seltene essentielle Thrombozythämie (Synonym: Megakaryozytäre Myelose, Essentielle Thrombozytose, ET) ist gekennzeichnet durch eine starke Anhäufung von Megakaryozyten im Knochenmark mit einem besonderen Wachstumsvorteil für ihre Proliferation und eine dadurch bedingte Thrombozytenvermehrung von 500 × 10^9/l und mehr, die mit einer verstärkten Blutungstendenz und/oder Thromboseneigung verbunden ist.

Ätiologie. Die essentielle Thrombozythämie (ET) ist den myeloproliferativen Erkrankungen zuzuordnen und als klonales Geschehen auf hämopoetischer Stammzellebene zu werten. Eine bestimmte Ursache konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Anamnese. In der Vorgeschichte dieser Patienten finden sich thrombotische oder hämorrhagische Ereignisse. Im allgemeinen sind es diese Schlüsselsymptome, die zur Diagnose führen.

Symptomatik.

Zur Eigenart dieser Krankheit gehört, daß sowohl Spontanblutungen, starke Blutungen nach kleinen zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen oder auch größere Blutungen in Muskulatur und Weichteile als auch arterielle und venöse Thrombosen und Embolien nebeneinander auftreten können.

Blutungs- und Thrombosebereitschaft sind bei diesen Kranken, die fast immer älter als 50 Jahre sind, nicht selten auch Anlaß zu zerebrovaskulären Insulten. Bei den Patienten kann sich an Beinen, Füßen oder Händen eine Erythromelalgie entwickeln. Diese funktionelle Angiopathie ist mit anfallartiger, akuter arterieller Hyperämie, Schwellung, Schmerzen, Hyperhidrosis und starker lokaler Erwärmung verbunden. Bei sehr hohen Thrombozytenzahlen ist im allgemeinen auch die Symptomatik eindrucksvoller.

Diagnose. Im Mittelpunkt steht der Befund einer sehr hohen Thrombozytenzahl im Blut, die 2 000 oder 3 000 × 10^9/l betragen kann. Werden bei einem Patienten Thrombozytenwerte über 500 × 10^9/l festgestellt, so ist die Untersuchung zunächst zum Ausschluß eines Blutentnahme- oder Laborfehlers zu wiederholen. Auch sollte man sich den Blutausstrich im Mikroskop betrachten, damit die Aggregationsbereitschaft und das Vorliegen großer Blutplättchen bestätigt werden können. Funktionsteste der Thrombozyten in vitro weisen starke Abweichungen von der Norm auf. Im Knochenmark sind ungewöhnlich viele und besonders große Megakaryozyten vorhanden. Meist sind alle myeloischen Zellen an der Expansion des neoplastischen Klons beteiligt. Ursachen für eine sekundäre Thrombozytose fehlen. Es findet sich eine (meist nur mäßige) Splenomegalie und eine gestörte Thrombozytenaggregation nach Verabfolgung von Adrenalin.

Zu achten ist auf eine mögliche Fehlinterpretation hoher Kaliumwerte im Serum aufgrund der Überproduktion von Blutplättchen.

Verlauf, Prognose. Die häufigen Blutungen und Thrombosen können bei guter, regelmäßiger ärztlicher Betreuung vermieden werden, und die mittlere Überlebenszeit ist dann länger als zehn Jahre, da sich die Erkrankung gut beeinflussen läßt. Eine leukämische Transformation, eine Blastenkrise, stellt auch bei der ET bei etwa 10 % der Kranken das terminale Geschehen dar. Die Höhe dieses Prozentsatzes steht offenbar in Beziehung zur Aggressivität der durchgeführten Zytostatikatherapie.

Differentialdiagnose. Von der ET sind die *reaktiven Thrombozytosen* abzugrenzen, wie sie nach starken Blutungen, beim Bronchialkarzinom, bei Entzündungsprozessen, bei Geschwulstkrankheiten und nach Splenektomie zu beobachten sind. Bei der Analyse reaktiver Thrombozytosen wurde festgestellt, daß Störungen im Eisenstoffwechsel vorliegen. So ergaben sich bei den meisten Krankheiten, die mit Thrombozytenzahlen von mehr als 500×10^9/l einhergehen (wie Infektionskrankheiten, rheumatische Erkrankungen, maligne Tumoren und Colitis ulcerosa) erniedrigte Serumeisenspiegel, erhöhte Ferritinwerte und gefüllte Eisenspeicher. Letztlich sind die Zusammenhänge jedoch noch ungeklärt.

Für die Differentialdiagnose ist wesentlich, daß die Thrombozytenzahlen bei reaktiver Thrombozytose selten 800×10^9/l übersteigen, während dies bei ET meistens der Fall ist.

Abgrenzungen der Thrombozythämie zur Osteomyelofibrose sind nicht immer einfach. Auch sind „Übergänge" einer ET in eine Polycythaemia vera möglich.

Therapie. Hohe Thrombozytenzahlen im Blut lassen sich mit Hydroxyurea normalisieren (15–30 mg/kg oral/d). Wegen ihres leukämogenen Risikos sind Alkylanzien und auch Radiophosphor dazu offenbar weniger geeignet. Erste langfristige Therapiestudien haben belegen können, daß Interferon-Alpha eine ausreichend regulierende Wirkung auf die Proliferationstendenz der Megakaryozyten hat. Die Verabfolgung von Acetylsalicylsäure bzw. Dipyridamol wird kontrovers diskutiert, da eine Reduzierung des Thromboserisikos die eine Seite, die Blutungstendenz die andere Seite einer solchen Prophylaxe ist.

11.2.4.5 Osteomyelofibrose, -sklerose

Die Osteomyelofibrose (Synonym: Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie) läßt sich definieren als eine umfangreiche Ansiedlung von Erythro-, Granulo-, Mono- und Megakaryozytopoese in Organen außerhalb des Knochenmarks, besonders in der dadurch stark vergrößerten Milz bei einer im Krankheitsverlauf zunehmenden Fibrosierung und Sklerosierung des Knochenmarks.

Pathogenese. Während die für die Fibrosierung verantwortlichen Fibrozyten keinem pathologischen Klon zuzuordnen sind, ist die Ursache der Myeloproliferation in einem pathologischen Klon auf hämopoetischer Stammzellebene zu sehen, wobei Megakaryo- und Granulozytopoese bevorzugte Wachstumstendenz aufweisen. Dieser Klon, der sich einer Regulierung durch den Organismus entzieht, ist der eigentliche Anlaß zur Ausbildung einer chronischen megakaryozytär-granulozytären Leukämie, bei der in einer späteren Phase des Krankheitsverlaufs die Myelofibrosierung wesentlich ausgeprägter als bei den anderen myeloproliferativen Erkrankungen ist (s. auch Kap. 11.2.4.3).

Klassifizierung. Auf Grund histopathologischer Untersuchungen wurden die folgenden Stadien der Osteomyelofibrose vorgeschlagen:

Stadium 1:
Hyperplastische Megakaryo- und Granulozytopoese. Kräftige Erythrozytopoese, keinerlei Faservermehrung. Bild der Panmyelose mit betonter Megakaryozytopoese.
Stadium 2:
Wie bei Stadium 1, dazu eine diskrete herdförmige Retikulinfaserbildung.
Stadium 3:
Hyperplastische Megakaryo- und Granulozytopoese. Hypoplastische Erythrozytopoese. Ausgeprägte Gitterfaserbildung, teils mit Kollagenisierung.
Stadium 4:
Fibröse Markverödung mit herdförmiger Hyperplasie der Megakaryozytopoese. Granulozytopoese teils herdförmig erhalten, schwere Hypoplasie der Erythrozytopoese. Geflechtknochenbildung (Osteomyelosklerose).

Über die Epidemiologie der Erkrankung liegen nur wenige Informationen vor. Die Inzidenz wird zwischen 0,2 bis 2,0 auf 100 000 der Bevölkerung geschätzt. Vor dem 40. Lebensjahr ist die Erkrankung selten. Mehr als 90 % der Kranken haben bei Diagnosestellung das 50. Lebensjahr überschritten.

Die Symptomatik ist in erster Linie durch eine meist ausgeprägte Splenomegalie und eine Anämie gekennzeichnet. Bei Diagnosestellung reicht nicht selten der untere Milzpol bis tief in das Becken. Auch die Leber ist in der Regel vergrößert.

Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit (teilweise durch die erhebliche Milzvergrößerung), gehäufte Infekte oder

Thrombosen führen den Patienten zum Arzt. Bei manchen Kranken werden die Folgen einer Thrombozytopenie (ausgedehnte Petechien und Sugillationen, besonders an den unteren Extremitäten), bei anderen wiederum die der Thrombozytenvermehrung (Thrombosen und Embolien) gesehen. Völlegefühl durch die stark vergrößerte Milz und erhöhter Stoffwechsel bewirken bei der konsumierenden Krankheit starke Gewichtsabnahme. Der erhöhte Zellumsatz hat bei zahlreichen Kranken eine Hyperurikämie zur Folge. Der Harnsäurespiegel ist kontrollbedürftig, damit es nicht zu Nierensteinbildung, Gichtanfällen oder dem Ausfall von Uratkristallen in den Nierentubuli kommt.

Zur Sicherung der Diagnose ist eine Knochenmarkbiopsie (Stanzbiopsie) mit nachfolgender histologischer Untersuchung vorzunehmen; eine ausschließliche Knochenmarkpunktion (meist Punctio sicca!) mit zytologischer Bewertung reicht für eine Diagnosestellung nicht aus. Die Indexwerte der alkalischen Granulozyten-Phosphatase sind in 50 % erhöht, in 50 % normal oder (seltener) erniedrigt. Ein fehlendes Ph^1-Chromosom (bei leukämoidem Blutbild reicht Blut zur zytogenetischen Untersuchung aus) erlaubt nicht in jedem Fall eine Abgrenzung gegenüber der chronischen myeloischen Leukämie. Im Blutbild besteht eine stärkere Linksverschiebung im Bereich der Granulozyten mit Auftreten von Promyelozyten und Myeloblasten. Im Blutausstrich finden sich auch Erythroblasten und Megakaryozytenkerne. Im Rahmen einer Poikilozytose werden u. a. tropfenförmige Erythrozyten (sog. „Tränenzellen“) beobachtet (Abb. 11.5 c).

Selbst bei Bestehen einer Anämie ergeben Blutvolumenbestimmungen infolge der Splenomegalie normale Gesamterythrozytenmengen.

Für das Vorliegen der Erkrankung spricht im Zusammenhang mit den anderen Befunden der Nachweis einer ineffektiven Erythrozytopoese durch ferrokinetische Messungen mit ^{59}Fe. Die Lebensdauer der Erythrozyten ist infolge der großen Milz (Hypersplenie-Syndrom) bei mehr als zwei Dritteln der Patienten stark verkürzt.

Die Prognose der Osteomyelofibrose ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Die mediane Krankheitsdauer liegt bei etwa fünf Jahren. Krankheitsbildern mit recht langsamer Progredienz und einer Krankheitsdauer von 10 bis 15 Jahren stehen akute bzw. subakute Formen gegenüber. Diese akuten Osteomyelofibrosen sind nosologisch eher als akute Megakaryoblastenleukämien zu werten. Ist bei einer Osteomyelofibrose bereits bei Diagnosestellung ein Hämoglobinwert unter 100 g/l und / oder eine Thrombozytopenie unter 100×10^9/l vorhanden, so ist die Prognose meist ungünstig.

Die Differentialdiagnose gegenüber der chronischen myeloischen Leukämie kann Schwierigkeiten bereiten, da Fibrosierungen des Knochenmarks bei dieser im fortgeschrittenen Verlauf nicht selten sind. Ein leukämoides Blutbild kann auch bei ausgedehnten Karzinommetastasen im Knochenmark beobachtet werden. Splenomegalie und ausgeprägte Knochenmarkfibrosierung sind auch typische Merkmale der Haarzellen-Leukämie.

Allgemeine Richtlinien für die Behandlung der Osteomyelofibrose existieren nicht. Meistens wird sich die Therapie den Symptomen des jeweiligen Krankheitsstadiums anzupassen haben. So ist zu versuchen, eine normochrome Anämie durch Verabfolgung von Erythrozytenkonzentraten zu bessern. Anabole Steroide stimulieren bei langfristiger Gabe die Erythrozytopoese, doch besteht eine gewisse Begrenzung der Anwendung wegen der obligaten Nebenwirkungen (Virilisierung, Tendenz zu Thrombosen und Hypertonus). Erythropoetin hat sich bisher nicht als ausreichend effektiv erwiesen. Durch Zytostatika kann die Proliferation der pathologischen Megakaryo- und Granulozytopoese zurückgedrängt werden, doch wird dadurch die Erythrozytopoese meist mehr geschädigt. Milzbestrahlung, Splenektomie und allogene Knochenmarktransplantation fanden bei Patienten mit Osteomyelofibrose bereits mit unterschiedlichem Effekt Anwendung, jedoch fehlen bisher verbindliche Empfehlungen.

Eine Hyperurikämie infolge des hohen Zellumsatzes ist mit Allopurinol zu behandeln.

11.2.5 Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome (MDS) umfassen eine Gruppe von Erkrankungen, die vorwiegend bei Menschen im mittleren und höheren Lebensabschitt auftreten und mit ineffektiver Hämopoese sowie therapieresistenter Anämie, Granulo- und Thrombozytopenie bzw. der Kombination dieser Zytopenien bei normo- bis hyperzellulärem Knochenmark einhergehen.

Vergrößerungen von Leber, Milz oder Lymphknoten sind im allgemeinen nicht vorhanden.

Diese in der Symptomatik sehr unterschiedlichen Krankheitsbilder sind auf Störungen im Bereich der pluripotenten hämopoetischen Stammzellen zurückzuführen. Solche Syndrome, die früher mit den Begriffen „Präleukämie", „refraktäre Anämie", „sideroachrestische Anämie", „smouldering leukemia" belegt waren, werden heute den Myelodysplasien zugeordnet.

Mißverständnisse und Überschneidungen bei den myelodysplastischen Syndromen werden durch die Klassifikation einer französisch-amerikanisch-britischen (FAB) Arbeitsgruppe auszuräumen versucht:

Diese FAB-Klassifikation umfaßt folgende Syndrome:

1. Refraktäre Anämie (RA)
2. Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS; Ringsideroblasten > 5 %)
3. Refraktäre Anämie mit einem Exzeß von Blasten (RAEB; Blasten 15–20 %)
4. Refraktäre Anämie mit einem Exzeß von Blasten in Transformation (zur Blastenleukämie) (RAEB – T; Blasten 20–30 %)
5. Chronische myelo-monozytäre Leukämie (CMML)

Ätiologie, Pathogenese. Bei den MDS werden überzufällig bestimmte Chromosomen-Aberrationen gefunden, und zwar sind Anomalien wie der Verlust der Chromosomen 5 und 7 (-5, -7) und die Trisomie 8 (+8) typisch. Auch die Deletion der langen Arme der Chromosomen 5, 7 oder 20 (del 5q-, del 7q-, del 20q-) werden bei einem Drittel bis der Hälfte dieser Kranken festgestellt. Verantwortlich für das Auftreten der MDS ist am ehesten ein Verlust sowohl des Gens, das für den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF), als auch des Gens c-fms, das den Membranrezeptor für den Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (M-CSF) kodiert. Offenbar können exogene Noxen (Zytostatika, Lösungsmittel wie Benzol/Benzen) durch das Auslösen von Mutationen das Entstehen von MDS provozieren.

Der Ausdruck „Präleukämie" ist wegen seiner begrifflichen Unbestimmtheit aufgegeben worden, zumal seine Verwendung nur für solche Dysplasien der Hämopoese gerechtfertigt wäre, die einer Leukämie unmittelbar vorausgehen. Dieses Risiko ist aber nur bei erhöhtem Myeloblastenanteil gegeben. Bei der RAEB-T liegt mit 20–30 % Blastenanteil eigentlich eine akute Leukämie vor, nur ist ihr Verlauf eben keinesfalls „akut".

Symptomatik. Im Vordergrund stehen die unmittelbaren Auswirkungen von Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie. Über einen langen Zeitraum können die Beschwerden recht uncharakteristisch sein. Leber- und Milzvergrößerung gehören nicht zu den regelmäßigen Befunden. Die Heterogenität dieser Gruppe erweist sich in dem Mangel an kennzeichnenden Gemeinsamkeiten.

Mit der chronischen myelo-monozytären Leukämie liegt eine „reifzellige" Leukämieform vor, wobei die Monozyten, die im peripheren Blut gegenüber der Norm erheblich vermehrt sind, ein nur wenig atypisches Aussehen haben. „Blasten" und Promonozyten sind relativ selten. Bei den Granulozyten werden die gleichen Atypien beobachtet wie bei der refraktären Anämie mit Blastenvermehrung (RAEB). Das Knochenmark ist sehr zellreich, Blasten und Promyelozyten sind bis zu einem Anteil von 30 % vermehrt.

Diagnose. Die Zuordnung zu einer der fünf Kategorien der MDS erfolgt durch die Befunde der Blut- und Knochenmarkuntersuchungen. In quantitativer Hinsicht liegt eine Zytopenie von zwei oder drei Zellsystemen im peripheren Blut vor, obwohl der zytologische und histologische Knochenmarkbefund ein normo- oder hyperzelluläres Mark ausweist. Eine Panmyelophthise gehört nicht zum Krankheitsbild eines MDS. Eine Reihe von qualitativen Veränderungen sind als *kennzeichnende Kriterien* bei den MDS festzustellen, so im *peripheren Blut:*

Makrozyten, Ovalozyten, Schizozyten, Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung, Targetzellen, Erythroblasten.

Zweisegmentierung der Granulozytenkerne wie bei der Pelger-Huët-Anomalie („Pseudo-Pelger-Zellen"), Übersegmentierung der Granulozytenkerne, Mikro- und Riesenplättchen, Armut bzw. Mangel an Spezialgranulation der Neutrophilen, Armut und Mangel an Enzymaktivität der alkalischen Granulozytenphosphatase und der Myeloperoxidase.

Im Knochenmark sind folgende Besonderheiten erkennbar:

Kernfragmentation und Radialsegmentierung der Erythroblastenkerne, Polyploidie mit Vielkernigkeit der Erythroblasten, Megaloblasten, Erythroblasten mit Kernsatelliten, Ringsideroblasten bei Fe-Färbung, Vakuolenbildung

im Zytoplasma der Erythroblasten, Grobscholligkeit der PAS-Positivität von Erythroblasten, Mikrokaryozyten, Riesenmegakaryozyten, verschiedenste Mitosestörungen.

Im Bereich der Granulozytopoese liegen Hinweise für „Linksverschiebung“ und Ausreifungsstörung vor. So können Myeloblasten und Promyelozyten deutlich gegenüber der Norm vermehrt sein. Monoklonale Gammopathie sind seltener, verschiedenste Chromosomenanomalien regelmäßig vorhanden.

Oft erlaubt erst der Verlauf die sichere Zuordnung zu einer der MDS-Kategorien. Ausdruck einer Verschlechterung können Zunahme des Blastenanteils in Blut und/oder Knochenmark sowie weiterer Abfall der Granulozyten- und Thrombozytenzahlen sowie des Hämoglobinwertes sein.

Die Prognose ist sehr unterschiedlich. Die Überlebenszeit kann im Einzelfall zwischen wenigen Wochen und mehreren Jahren betragen. Der medulläre Blastenanteil hat dabei den größten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Eine befriedigende Therapie der MDS ist bisher nicht bekannt. Trotzdem gilt, daß die Therapie-Intensität dem jeweiligen Krankheitsstadium angepaßt werden sollte. Bei Patienten mit RA oder RARS ist keine aggressive antileukämische Behandlung erforderlich, während in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien (RAEB, RAEB-T und CMML) der Einsatz eingreifender Maßnahmen – möglichst im Rahmen kontrollierter Studien – zu erwägen ist. Patienteneigene Faktoren und ethische Aspekte müssen dabei berücksichtigt werden. So erfordert die therapierefraktäre Anämie (RA) eine Substitution mit gewaschenen Erythrozyten, um wenigstens einen Hämoglobinwert von 75–90 g/l zu halten. Andererseits kommt es durch zu oft wiederholte Transfusionen zu einer (Transfusions-)Hämosiderose. Hohes Alter und ein ungünstiger Krankheitsverlauf sind besonders bei stark erhöhten Ferritinwerten (infolge stärkster Hämosiderose) als begrenzende Faktoren einer solchen Behandlung zu werten. Mittels Thrombozytenkonzentraten lassen sich bei Blutungen oder im Rahmen von Operationsvorbereitungen niedrige Thrombozytenwerte günstig beeinflussen. Dabei ist auf HLA-A und -B-Identität zu achten, um eine Alloimmunisierung möglichst hinauszuschieben. Antibiotika sind möglichst gezielt einzusetzen.

Eine zytostatische Chemotherapie ist bei Patienten mit RA und RARS nicht angezeigt. Erfahrungsgemäß besteht bei der Kategorie RAEB-T eine relative Therapieresistenz, so daß – besonders auch auf Grund des meist hohen Alters – eine intensive Zytostatikabehandlung entfällt. Auch durch Glucocorticosteroide ist eine günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes nicht zu erwarten; die eingeschränkte Infektabwehr wird dadurch eher verschlechtert. Vitamin B_{12} und Folsäurepräparate sind trotz der häufig vorliegenden megaloblastären Veränderungen der Erythrozytopoese bei MDS wirkungslos. Bei sideroblastischer Störung (RARS) ist ein Behandlungsversuch mit Vitamin-B_6-Präparaten angezeigt. Hohe Dosen Pyridoxin (200 mg/d) haben vereinzelt zu einem Hämoglobinanstieg geführt.

Diejenigen Patienten mit einem MDS, die nach Monaten oder Jahren eine akute Leukämie entwickeln, sprechen auf eine Zytostatikatherapie überwiegend schlecht oder gar nicht an. Die nach einer antineoplastischen Chemotherapie eintretende Knochenmarkaplasie hält ungewöhnlich lange an, so daß diese Patienten an den unmittelbaren Folgen der intensiven Zytostatikabehandlung sterben. Therapiestudien zeigen, daß mit einer niedrigdosierten Cytarabinosid-Behandlung, die zwar in vitro eine Ausreifung leukämischer Blasten bewirken kann, dieser gewünschte Effekt jedoch in vivo nicht zu erzielen ist. Bei den ungünstigen Erfahrungen durch die primäre Therapieresistenz ist es verständlich, daß der Beginn einer Zytostatikatherapie möglichst lange hinausgeschoben wird. Bei einzelnen Kranken konnten bei MDS mit Retinoiden die Zellwerte des peripheren Blutes verbessert werden, doch ist noch ungeklärt, ob dadurch generell die Überlebenszeit verlängert bzw. ein terminaler Blastenschub hinausgezögert wird.

Nur bei der sehr kleinen Gruppe von Kranken mit MDS, die noch nicht das 50. Lebensjahr erreicht haben und für die ein geeigneter Spender gefunden wurde, dürfte eine allogene Knochenmarktransplantation als kurative Maßnahme in Betracht kommen.

11.2.6 Akute myeloische Leukämie

Unter dem Begriff „Akute myeloische Leukämie“ (AML) wird eine Gruppe hochmaligner klonaler Erkrankungen des hämopoetischen Systems zusammengefaßt, bei der es in den zur Myelopoese gehörenden Zellreihen, also in Granulo-, Mono-, Erythro- und Megakaryozytopoese, zu einem Stau unreifer und

damit funktionsuntüchtiger Zellen infolge einer Blockierung ihrer weiteren Differenzierung und Ausreifung kommt.

Bei diesen „Akuten nicht-lymphatischen Leukämien" (ANLL) führt der Stau des neoplastischen, proliferationsintensiven Zellklons durch seinen Wachstumsvorteil zu einer Hyperzellularität des Knochenmarks durch Zellformen mit diesem Differenzierungsstop.

Die Folge ist eine zunehmende räumliche und zellstoffwechselmäßige Verdrängung der Zellen der normalen Blutbildung, so daß diese ihren lebenswichtigen Aufgaben im Organismus immer weniger gerecht werden, und es zum Zusammenbruch der Infektabwehr, zu Blutungsbereitschaft und Anämie kommt.

Eine Klassifizierung der AML durch eine französisch-amerikanisch-britische (FAB) Arbeitsgruppe hat sowohl die Abgrenzung gegenüber der akuten lymphatischen Leukämie als auch die Einteilung in verschiedene Untergruppen berücksichtigt. Dafür wurden zytomorphologische und zytochemische Kriterien herangezogen und sieben verschiedene Untergruppen definiert.

Ein zytomorphologischer Marker von besonderem Wert für die Differenzierung der AML sind die *Auer-Körper* (Abb. 11.39). Diese abnormen Lysosomen stellen sich bei panoptischer Färbung als einzelne rote Stäbchen, seltener als Kugeln in den leukämischen Zellen dar und finden sich pathognomonisch nur bei der AML, niemals bei der akuten lymphatischen Leukämie.

Bei der *Promyelozyten-Leukämie* (FAB-M3), bei welcher die zytogenetische Besonderheit einer t 15/17 Translokation häufig ist, kommen Auerkörper gelegentlich sogar büschelartig vor. Auer-Körper lassen sich auch bei *Myeloblasten-Leukämien* (FAB M1 u. M2), bei *Monoblasten-Leukämien* (FAB-M5a u. M5b), bei den *myelomonozytären Leukämien* (FAB-M4 u. M4 Eo) und bei der *Erythroleukämie* (FAB-M6) nachweisen. Werden Auer-Körper bei einem myelodysplastischen Syndrom gesehen, so handelt es sich nicht mehr um eine refraktäre Anämie mit einem Exzeß von Blasten in Transformation (RAEB-T), sondern bereits um ein frühes Stadium einer AML.

Die *Reproduzierbarkeit der differenzierenden Diagnostik der akuten Leukämien* in Untergruppen konnte durch verschiedene voneinander unabhängige Befunde, insbesondere durch zusätzliche Zytochemie, von 72 % auf 89 % und durch die komplettierende immunologische Typisierung mittels monoklonaler Antikörper sowie Nutzung der Zytogenetik von 89 % auf 99 % erhöht werden. Weitere Besonderheiten ergeben sich aus der folgenden Zusammenstellung (Prozentangaben: AML-Untergruppe bei Erwachsenen).

Die Zusammenstellung läßt erkennen, daß eine Abgrenzung von granulozytärer und monozytärer Reihe mittels zytochemischer Untersuchungsverfahren möglich ist. Nützlich ist hierzu einmal die Myeloperoxidase (POX), deren Vorhandensein die gesamte Granulozytopoese ausweist, zum anderen ergibt sich eine Differenzierung der Zellen der Monozytopoese und der anderen Zellreihen durch den Nachweis der Esterase, wobei die monozytäre Esterasereaktion durch Natriumfluorid (NaF) hemmbar ist, während die Esterase in den anderen Zellreihen sich NaF-resistent verhält.

Erkrankung	FAB-M1 (20 % der AML) *Myeloblastenleukämie ohne Ausreifung* (Abb. 11.38)
Merkmale	Überwiegen von Blasten ohne Zeichen der Ausreifung, nur vereinzelt azurophile (Promyelozyten-)Granula, sehr selten Vorliegen von Auer-Körpern.
Diagnostik	POX +/- unspezifische Esterase (+)/- PAS -/(+)
Erkrankung	FAB-M2 (40 % der AML) *Myeloblastenleukämie mit Ausreifung* (Abb. 11.39)
Merkmale	Blasten mit azurophilen (Promyelozyten-)Granula und Differenzierung über den Promyelozyten hinaus. Auer-Körper nicht selten, ausreifende Granulozyten häufig als Pseudo-Pelger-Zellen.
Diagnostik	POX +++ unspezifische Esterase +/- (durch NaF nicht hemmbar) PAS (+)/-
Erkrankung	FAB-M2 Baso *Myeloblasten-Leukämie mit Ausreifung der Basophilen*
Merkmale	Im Knochenmark Nachweis einer deutlichen Ausreifung der

basophilen Granulozyten als einer seltenen Variante der M2-Untergruppe, die mit bestimmten chromosomalen Veränderungen einhergeht: t(6,9) oder del/2

Erkrankung: FAB-M3 (5 % der AML)
Promyelozyten-Leukämie (Abb. 11.40)

Merkmale: Blasten in Form dicht granulierter abnormer Promyelozyten, Auer-Körper häufig, die teilweise auch in Bündeln liegen.

Diagnostik: POX +++/++++
unspezifische Esterase (+) (meist durch NaF nicht hemmbar)
PAS +

Erkrankung: FAB-M3 (Variante)
Promyelozyten-Leukämie mit mikrogranulären Blasten

Merkmale: Die Granula dieser Variante des M3-Typs sind meist nur zytochemisch oder elektronenmikroskopisch erfaßbar, bei panoptischer Färbung liegt das Vollbild mit grobgranulierten Promyelozyten bei nur wenigen Zellen vor. Der Zellkern weist Ähnlichkeit mit Monozytenkernen infolge einer unregelmäßigen Lappung auf. Das zytomorphologische Bild erinnert deshalb an eine Monozyten-Leukämie.

Diagnostik: POX ++++
unspezifische Esterase (+) (durch NaF nicht hemmbar)

Erkrankung: FAB-M4 (20 % aller AML)
Akute myelomonozytäre Leukämie

Merkmale: Vorliegen von 2 unterschiedlichen Blastenpopulationen, die sich zytochemisch der monozytären Zellreihe bzw. den granulozytären Zellen zuordnen lassen. Entsprechend können auch im Knochenmark 2 unterschiedliche Blastenarten abgegrenzt werden. Die Monozytenvermehrung tritt im peripheren Blut meistens deutlicher auf. Die Definitionskriterien des M4-Typs werden nicht einheitlich gehandhabt. Über 20 % der leukämischen Zellen des Knochenmarks und/oder des peripheren Bluts sollten sich zytochemisch als monozytäre Zellen erweisen. Der Myeloblasten- und Promyelozytenanteil im Knochenmark sollte über 20 % betragen.

Diagnostik: POX ++ (über 50 %)
unspezifische Esterasen +++ (über 25–50 %)
PAS ++/+/-

Erkrankung: FAB-M4 Eo
Akute myelomonozytäre Leukämie mit abnormen Eosinophilen

Merkmale: Diese Untergruppe der AML ist durch Eosinophilie mit großen, unregelmäßig basophil oder dunkelviolett sich anfärbenden, manchmal dysplastisch erscheinenden Granula gekennzeichnet.

Erkrankung: FAB-M5a
Unreife Monozyten-(Monoblasten-)Leukämie (Abb. 11.41)

Merkmale: Die wenig differenzierten Zellen liegen als Monoblasten vor, teilweise findet sich auch ein geringer Anteil von Promonozyten im Knochenmark. Stets ist die Granulozytopoese zugunsten der Monoblasten stark reduziert. Erst die zytochemischen Befundergebnisse erlauben eine korrekte Zuordnung.

Diagnostik: POX + (meist bei weniger als 25 %)
unspezifische Esterase (+) bis ++ (NaF hemmbar)
PAS - bis ++
Lysozymerhöhung nicht oder nur geringfügig nachweisbar.

Erkrankung: FAB-M5b
Ausreifende Monozyten-Leukämie

Merkmale: Es überwiegen Promonozyten neben Myeloblasten und Monozyten. Im peripheren Blut hauptsächlich Monozyten. Typisch ist die Lysozymerhöhung.

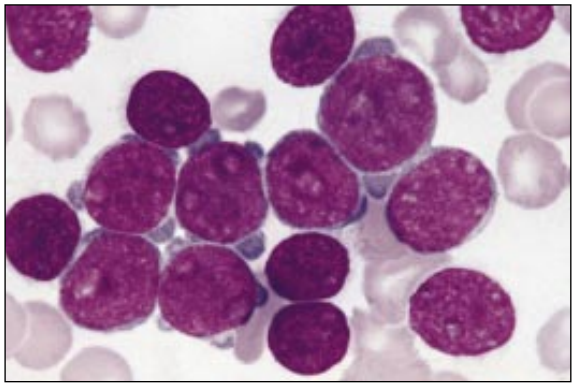


Abb. 11.38 AML. Myeloblasten ohne Ausreifungstendenz

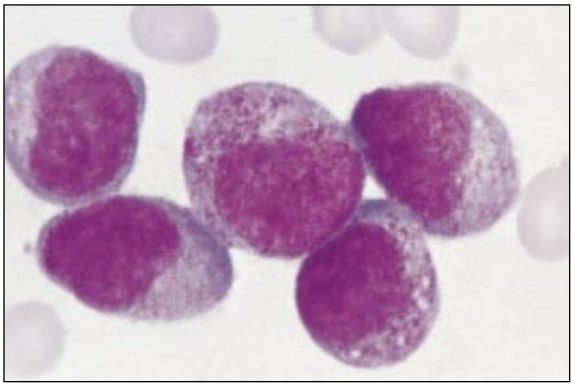


Abb. 11.40 AML. Vorherrschen von Promyelozyten

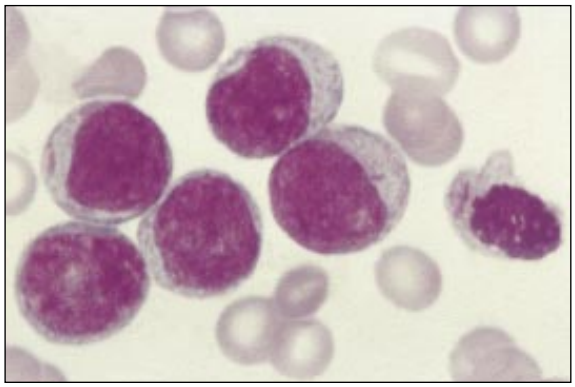


Abb. 11.39 AML. Myeloblasten mit Auer-Körper (Auer-Stäbchen)

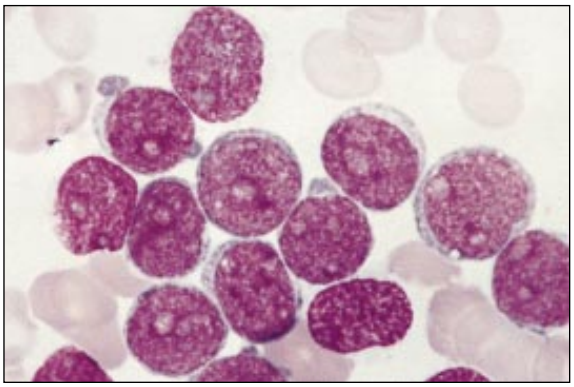


Abb. 11.41 AML. Akute Monozytenleukämie

	In den leukämischen Zellen finden sich reichlich spezifische Granula. Auch bei dieser AML-Untergruppe ist eine Zuordnung durch die zytochemischen Befunde notwendig.
Diagnostik	POX - bis + unspezifische Esterase ++ bis +++ (NaF hemmbar) PAS - bis + Gelegentlich kann eine unspezifische Esterase +++ bis ++++ nachgewiesen werden.
Erkrankung	FAB-M6 *Akute Erythroleukämie*
Merkmale	Im Knochenmark sind über 50% der kernhaltigen Zellen Erythroblasten, die die verschiedensten Kernatypien aufweisen: Megaloblasten, polyploide Riesenformen, Kernsatelliten, Kleeblattform der Kerne, Mehrkernigkeit u. a. Ausschwemmung von Erythroblasten ins periphere Blut. Nachweis von Myeloblasten, evtl. mit Auer-Körpern. Auf Abgrenzung zum myelodysplastischen Syndrom ist zu achten!
Diagnostik	POX - (in Blasten der Granulozytopoese + bis ++) unspezifische Esterase + PAS ++ (granulär, selten diffus) Eisenfärbung: Nachweis von Sideroblasten
Erkrankung	FAB-M7 *Akute Megakaryoblasten-Leukämie*
Merkmale	Im Knochenmark über 30% Megakaryoblasten mit ausgeprägten Kernatypien. Nachweis von Faktor VIII-assoziiertem Antigen, Plättchen-Glycoprotein IIb/IIIa (CD 41) und elektronenoptischer Nachweis von Plättchenperoxidase. Myelofibrose häufig.

Die FAB-Klassifikation der AML wurde durch die 2. MIC- (Morphologic, Immunologic, Cytogenetic-)Co-operative-Study-Group 1988 durch Nutzung der Diagnostik mittels monoklonaler Antikörper und Zuordnung bestimmter zytogenetischer Befunde wesentlich erweitert.

Eine weitere Untergruppe (FAB-M0) ist noch nicht der FAB-Klassifikation zugeordnet. Hier würden Leukämien mit stark entdifferenzierten Zellformen und die sog. Hybrid-Leukämien ihren Platz zugewiesen erhalten.

Hinsichtlich der Ätiologie der akuten Leukämien siehe Kap. 11.2.4.1.

Im letzten Jahrzehnt wird als Folge einer zytostatischen und/oder radiologischen Behandlung das Auftreten sekundärer akuter Leukämien als folgenschwere Komplikation einer antineoplastischen Therapie beobachtet.

Besonders die Kombination von Zytostatika- und Strahlentherapie erhöht dieses Risiko. In diesem Zusammenhang ist auch vor der langfristigen Anwendung von Zytostatika zur Immunsuppression (u. a. bei Autoimmunerkrankungen) zu warnen. Die Inzidenz akuter Leukämien ist dabei abhängig von der Menge und von der Art des verabfolgten Zytostatikums. Da sich die Überlebenszeiten gerade auch bei einer Reihe hämatologischer Krankheiten deutlich verlängert haben, erleben nunmehr diese von der Behandlung zunächst profitierenden Patienten noch die Manifestation einer sekundären Neoplasie, meist eines Non-Hodgkin-Lymphoms oder einer Leukämie. So beträgt die Inzidenz von Zweitneoplasien beim Plasmozytom um 2 %, bei den Hodgkin-Lymphomen 3–15 % und bei der Polycythaemia vera zwischen 6–11 %.

Über die Epidemiologie der akuten Leukämien liegen in einer Reihe von Ländern aufgrund einer Meldepflicht Erkenntnisse vor, die jedoch nicht eine Unterteilung in myeloische und lymphatische Leukämien berücksichtigen. Die akuten Leukämien sind mit mehr als 50 % die häufigsten Leukämieformen. Die jährliche Inzidenz ist mit 3 bis 4 Erkrankungen auf 100 000 der Bevölkerung anzugeben. In der Altersverteilung zeigt sich zunächst eine Häufung im ersten Dezennium, dann nimmt die relative Häufigkeit vom dritten zum siebenten Lebensjahrzehnt stetig zu (Abb. 11.35). Kinder und Erwachsene unterscheiden sich in der Verteilung von AML und akuter lymphatischer Leukämie (ALL): Während bei Kindern die ALL mit 80–85 % überwiegt, sind bei Erwachsenen 80–85 % der AML zuzurechnen. In der Geschlechtsverteilung der akuten Leukämien ergeben sich keine Differenzen.

Die Anamnese ist bei den akuten Leukämien fast immer recht kurz: Die auf die Krankheit zu beziehenden initialen Symptome liegen nur wenige Tage oder Wochen zurück.

Lediglich eine kleine Gruppe von Patienten hat eine längere Vorgeschichte, wenn beispielsweise ein myelodysplastisches Syndrom vorausgegangen ist.

Die Symptomatik ist bestimmt durch die Auswirkungen der *Anämie* (leichte Ermüdbarkeit, Schwäche, Schwindel, Belastungsdyspnoe, Tachykardie), *Thrombozytopenie* (Nasen- und Zahnfleischblutungen, Petechien, Sugillationen, Hämatome, Teerstuhl) und *Granulozytopenie* (Infekte wie Bronchopneumonie, Stomatitis, Gingivitis, nekrotisierende Tonsillitis mit meist stark fötidem Mundgeruch, „Halitosis“, Sepsis).

Je ausgeprägter die Granulozytopenie, desto größer das Infektrisiko. Bei zusammengebrochener Infektabwehr sind besonders Haut, Verdauungstrakt und Harnwege Prädilektionsstellen einer Keiminvasion. Hinzu kommen Allgemeinsymptome wie Inappetenz, Leistungsabfall und Gewichtsabnahme. Bei einer Septikämie ist nicht immer ein primärer Sepsisherd sicher bestimmbar. Schmerzen wie bei rheumatischem Fieber sind durch Infiltrate von „Blasten“ im Bereich von Periost und Knochen bedingt. Osteolysen sind die Ausnahme. *Infiltrate* in Haut, Unterhaut und Lymphknoten werden bevorzugt bei der akuten Monozyten-Leukämie (FAB-M5) gesehen. Werden die Hirnhäute infiltriert, so kann es im Rahmen einer *Meningiosis leucaemica* auch zu Hirnnervenausfall kommen.

Die thrombozytopenisch bedingte Blutungsbereitschaft ist nicht so selten Ursache einer zerebralen Massenblutung. Vor der Zytostatika-Ära war die Hirnblutung eine der häufigsten Todesursachen bei akuter Leukämie.

Bei der Promyelozyten-Leukämie (FAB-M3) entwickelt sich relativ häufig eine *disseminierte intravasale Gerinnung* (DIG), die durch gerinnungsaktive Substanzen der Leukämiezellen provoziert wird und infolge des Zellverfalls nach Zytostatikatherapie noch verstärkt werden

kann. Derartige *Verbrauchskoagulopathien* oder *Hyperfibrinolysen* werden auch bei den Untergruppen FAB-M4 und M5 beobachtet.

Eine Vergrößerung der Milz ist meist nicht so umfangreich wie bei der chronischen myeloischen Leukämie. Eine Lebervergrößerung ist die Ausnahme.

Die Diagnose einer AML beruht hauptsächlich auf dem sicheren Nachweis von „Blasten". Im typischen Fall liegt eine Leukozytose zwischen 10×10^9/l und 100×10^9/l vor. Während im Hämogramm einer chronischen myeloischen Myelose die verschiedenen Reifestufen der Granulozytopoese von den Myeloblasten bis zu den reiferen Granulozyten vorliegen, besteht bei akuten Leukämien in der Regel ein *„hiatus leucaemicus"*, d. h. ein Nebeneinander von ausgesprochen unreifen Zellformen (Myeloblasten und Promyelozyten) und reifen Granulozyten bei weitgehendem Fehlen von Myelozyten und Metamyelozyten.

Die zytomorphologischen Kriterien von Blasten sind für eine Diagnosestellung besonders wegweisend. Die „Monotonie des Zellbildes", d. h. die zytomorphologische Einheitlichkeit der Leukämiezellen sind bei aller Vielfalt der verschiedenen Untergruppen ein wichtiges Merkmal. Die Zuordnung zu einer der AML-Untergruppen erfordert die Erfassung zytomorphologischer Kriterien wie Vorliegen von Kernkörperchen, Verschiebung der Kern-Zytoplasma- Relation zugunsten des Kerns, Nachweis von Auer-Körper u. a.

Anhand panoptischer Färbungen ist bei einem Teil der akuten Leukämien eine sichere Abgrenzung von Myeloblasten-, Monoblasten- und Lymphoblastenleukämien nicht möglich. In diesen Fällen können *zytochemische Untersuchungen* weitere differentialdiagnostische Hinweise geben, die den Nachweis verschiedener Marker-Enzyme in den Tumorzellen erlauben. Eine Veränderung des zytochemischen Musters einer Leukämie erfolgt im gesamten Krankheitsverlauf nicht. Zur Einordnung der verschiedenen Formen der akuten Leukämie sind unter den zahlreichen Färbemethoden besonders die Myeloperoxidase- (POX) Reaktion, die unspezifische Esterase-Reaktion (ohne und in Gegenwart von Natriumfluorid), die Periodsäure-Schiff- (PAS)-Reaktion und die Färbung auf saure Phosphatase von praktischer Bedeutung (Abbildung 11.42).

Die *akuten Monozytenleukämien* (FAB-M5) kommen als unreife (M5a) und ausreifende (M5b) Monozytenleukämie vor. Die unreife Monozyten-(Monoblasten-)Leukämie weist Blasten auf, die zytochemisch nur einen geringen Anteil der spezifischen Granula enthalten. Die Aktivität der unspezifischen Esterase ist nur mäßig ausgeprägt. Die Monozytenspezifität wird durch die Natriumfluorid-Hemmbarkeit belegt. Bei den ausreifenden Monozytenleukämien überwiegen in den Blasten spezifische Granula, und die spezifische Esterase, durch NaF hemmbar, ist bei der Mehrzahl der leukämischen Blasten in starken Reaktionsstufen vorhanden.

Bei der akuten *Erythroleukämie* sind im Knochenmark sowohl Veränderungen der Granulozytopoese mit Überwiegen von Myeloblasten und manchmal auch von Promyelozyten als auch reichlich atypische Erythroblasten (meist mehr als 50 % aller kernhaltigen Zellen) vorhanden. Diese sind durch Mehrkernigkeit, bizarre Kernatypien, atypische Mitosen und Vorliegen als Megaloblasten gekennzeichnet. Diese Leukämieform erfordert eine korrekte Abgrenzung zu den mit dyserythropoetischen Veränderungen einhergehenden myelodysplastischen Syndromen, bei denen der Anteil der Myeloblasten stets unter 30 % betragen sollte.

Liegen im peripheren Blutausstrich nur ganz vereinzelt Blasten vor oder finden sich im Knochenmarkpräparat nur wenige kleine Gruppen von Blasten (s. Kap. 11.2.4.6), so sollte die Diagnose zurückhaltend gestellt werden, da eine Fehlinterpretation eines solchen Befundes leicht möglich ist.

Bei der AML ist zur Klassifizierung die immunologische Phänotypisierung mittels monoklo-

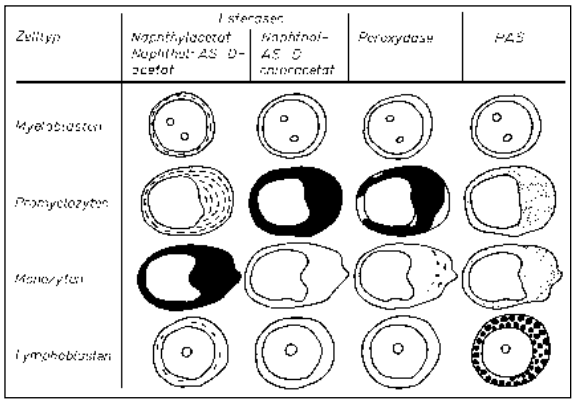


Abb. 11.42 Typische Befunde, die sich bei zytochemischer Untersuchung von akuten Leukämien ergeben. Bei den einzelnen Reaktionen im Zytoplasma der leukämischen Zellen ist der bei der Reaktion entstehende Farbstoff entsprechend seiner Niederschlagsform eingezeichnet

naler Antikörper für die Identifizierung der zytomorphologisch/zytochemisch nicht korrekt einzuordnenden Formen (AUL/M0-Typ, FAB-M1 mit schwacher POX-Positivität, FAB-M6/M7) heranzuziehen. Die Membranexpression der verschiedenen myeloischen Antigene ist sehr variabel, so daß eine eindeutige Zuordnung häufig nur durch Kombination mehrerer monoklonaler Antikörper zu erreichen ist. Allerdings ist durch die Heterogenität der Antigenexpression eine exakte Korrelation zwischen FAB-Klassifikation und immunologischem Phänotyp nur ausnahmsweise möglich (Ludwig).

Meistens besteht bereits bei der ersten Untersuchung eine Thrombozytopenie und Anämie. Der Rumpel-Leede-Stauversuch fällt dann positiv aus.

Der Verlauf ist vom Ansprechen auf die Therapie abhängig.

Während sich die Prognose bei Kindern in den letzten Jahrzehnten verbessert hat, so daß mehr als 70 % eine Fünfjahresremission erreichen, ist die Überlebenszeit bei Erwachsenen mit akuten Leukämien noch unbefriedigend.

Ohne eine zytostatische Behandlung beträgt die mediane Überlebenszeit nur wenige Wochen. Als Ursachen der schlechteren Prognose älterer Patienten sind anzuführen:

- die veränderte Therapieempfindlichkeit und
- die reduzierte Toleranz gegenüber der chemotherapeutisch induzierten zytoreduktiven Phase, d. h. schlechtere Beeinflußbarkeit von Agranulozytose, Blutungsbereitschaft und Anämie.

Auch die Unterform der akuten Leukämie beeinflußt die Prognose wesentlich.

Durch die Intensivierung der antineoplastischen Chemotherapie und die Entwicklung supportiver Maßnahmen, insbesondere durch die den Erfordernissen angepaßte Substitution von Blutzellderivaten, durch gnotobiotische Bedingungen, mit selektiver Darmdekontamination, gezielter systemischer antimikrobieller Therapie, Verabfolgung hämopoetischer Wachstumsfaktoren u. a., konnte die Überlebensdauer verlängert werden. Bei Erwachsenen liegt die mittlere Überlebenszeit noch immer bei etwa 7 Monaten. Nach 12 Monaten leben noch 15 % der Kranken.

Die Differentialdiagnose hat das aplastische Knochenmarksyndrom (idiopathisch oder symptomatisch), die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, die Mononucleosis infectiosa, idiopathische und symptomatische Thrombozytopenien, Granulozytopenien und Agranulozytosen verschiedenster Genese, den Blastenschub bei chronischer myeloischer Leukämie und schließlich Infektionskrankheiten wie Typhus abdominalis und Tuberkulose in Erwägung zu ziehen.

Die Behandlung sollte grundsätzlich in hämatologisch-onkologischen Zentren erfolgen, wo nicht nur das erforderliche Fachwissen und die Erfahrung, sondern auch die technischen Voraussetzungen und die Möglichkeiten einer supportiven Therapie gegeben sind. Die Vorbedingung einer erfolgversprechenden Behandlung ist eine gesicherte Diagnose mit Einstufung in eine der FAB-Untergruppen.

In den hämatologisch-onkologischen Zentren werden festgelegte Therapieprotokolle angewendet. Stets zielt die Behandlung auf die Vernichtung möglichst vieler Leukämiezellen, so daß nach ihrer stärksten Reduzierung die körpereigenen Immunmechanismen schließlich den Rest des neoplastischen Klons zu beseitigen vermögen. Dieser Effekt einer Heilung ausschließlich durch antineoplastische Chemotherapie wurde bisher nur selten erreicht. Ein entscheidendes Hindernis der begrenzten Angreifbarkeit der leukämischen „Blasten“ durch Zytostatika ist dadurch gegeben, daß sich ein Teil dieses Zellklons im Rahmen des Generationszyklus in einer Ruhephase (G0) befindet. Damit entziehen sich diese Zellen den auf die DNA-Synthese und die Teilungsphasen wirkenden Zytostatika.

Die *Beurteilung des Therapieeffekts* stützt sich auf die Remissionsrate, d. h. die Häufigkeit, mit der in einer gleichartig behandelten Gruppe ein Rückgang der Erkrankung erreicht wurde. Dabei werden *partielle (PR) und komplette Remissionen* (CR) unterschieden. Weiterhin sind die *Dauer der Remission* und – als wichtigster Parameter – die *Überlebenszeit*, d. h. die Zeitspanne von der Diagnosestellung bis zum Tod, die aussagekräftigsten Anhaltspunkte für die Wirksamkeit des Therapiekonzepts.

Die *Therapiekonzeption bei den akuten Leukämien* umfaßt als *Primärbehandlung*

- eine Induktionsbehandlung und
- eine Konsolidierungsbehandlung.

Die *Primärbehandlung* wird als kombinierte antineoplastische Chemotherapie (= Polychemotherapie) durchgeführt, wobei Substanzen mit unterschiedlichen Angriffspunkten am Zellteilungszyklus angewendet werden. Innerhalb von einem oder zwei Behandlungszyklen zielt eine Induktionstherapie in Form einer aggressiven Stoßtherapie auf eine komplette Remission. Ist diese eingetreten, so erfolgt eine *Konsolidierung* des erreichten Effekts durch einen erneuten Therapiezyklus. Im Anschluß daran wird der Patient beobachtet oder eine weitere Behandlung (als *Erhaltungstherapie*) vorgenommen.

Für die Therapiezyklen werden meistens drei der bei der AML erfahrungsgemäß wirksamen Substanzen Thioguanin, Daunoblastin, Cytarabinosid, Etoposid, Mitoxantron und m-AMSA zusammengestellt.

Ein *Beispiel für einen Induktionstherapiezyklus* ist die Kombination Thioguanin, Cytarabinosid (Ara-C) und Daunoblastin. Dieses *„TAD-Schema“* sieht vor:
Thioguanin 100 mg/m^2 p.o. alle 12 Stunden für 7 Tage
Cytarabinosid 100 mg/m^2 i.v. alle 12 Stunden für 7 Tage und
Daunoblastin 60 mg/m^2 i.v. an 3 Tagen.
Anstelle dieses „7 + 3-Schemas“ erhalten Patienten über 60 Jahre nur an 5 Tagen Cytarabinosid und Thioguanin sowie an 2 Tagen Daunoblastin („5 + 2-Schema“).

Die Zahl der *Frühtodesfälle* (Tod in den ersten 8 Wochen) bei Anwendung der Dreierkombination liegt nicht unter 20 % und ist sehr altersabhängig, weshalb verschiedene Varianten der Verabfolgung (Cytarabinosid als Bolus oder als Dauerinfusion), der Quantität der Zytostatika und der Substanzen (Etoposid – VP16 – anstelle Thioguanin) erprobt und angewendet werden.

Die *Induktionsbehandlung* kann mit einem 7 + 3-Schema beginnen und mit einem 5 + 2-Schema nach mindestens 7 Tagen Pause fortgesetzt werden, wenn sich dies aus den Befunden von Blut und Knochenmark als erforderlich erkennen läßt. Deshalb sind die Blutzellwerte zwischen den Zyklen und danach alle zwei Tage zu kontrollieren und die Therapie darauf einzustellen.

Eine *komplette Remission* (CR) ist erreicht, wenn bei normalem Zellgehalt im Knochenmark der Blastenanteil unter 5 % gesenkt werden konnte. Im peripheren Blut sollten dann die Leukozytenzahlen unter 15×10^9/l und die Thrombozytenzahlen über 100×10^9/l liegen. Im Differentialblutbildbefund dürfen bei einer CR keine Blasten mehr enthalten sein.

Ist eine CR erzielt worden (dies ist bei zwei Drittel der AML-Patienten der Fall), dann hält diese etwa ein Jahr an (medianer Wert). Das Drittel der Patienten ohne Remission (Non-Responder) hat nur eine Lebenserwartung von einigen Wochen bis Monaten.

Die weitere Therapiestrategie nach CR wird unterschiedlich gehandhabt. Vorteile hinsichtlich eines rezidivfreien Überlebens verspricht eine monatliche Erhaltungstherapie über drei Jahre. *Frührezidive* (= Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erreichen der Remission) haben eine ungünstigere Prognose als später eintretende Rezidive. Die Therapiemodalitäten sind dabei schon eingeschränkt. Im Rahmen der begrenzten Möglichkeiten eines ausreichenden Effekts werden u. U. hohe Dosierungen von Zytostatika verabreicht. Bei Patienten mit rezidivierender oder therapierefraktärer AML können hohe Dosierungen von Cytarabinosid (3000 mg/m^2 i.v. über 1–2 Stunden als Infusion alle 12 Stunden über 3–4 Tage) verabreicht werden. Auch Mitoxantron wird besonders wegen seiner geringen Kardiotoxizität bei Rezidiven angewendet. Mittlere Dosierungen von Cytarabinosid (1000 mg/m^2 alle 12 Stunden über 4 bis 6 Tage) sind bei primär refraktärer akuter Leukämie nicht wirksam, sie stellen jedoch bei Patienten mit einem Rezidiv eine effektive Behandlungsalternative dar.

Die Rate der unerwünschten Wirkungen einer derartig hochdosierten Zytostatikatherapie ist beachtlich. So ist mit schwerer Nausea und Erbrechen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Myalgien und Arthralgien, Arzneimittelfieber, Konjunktivitis, Durchfall, Vaskulitis, Kleinhirndysfunktion, Herzrhythmusstörungen und Ateminsuffizienz zu rechnen.

Die Knochenmarkdepression im Anschluß an das TAD-Schema dauert etwa drei Wochen. Komplikationen durch Blutungstendenz und/oder Infekte sind während dieser Periode durch umfangreiche supportive Maßnahmen zu behandeln; besser ist es ihnen zuvorzukommen. Durch die Gabe von hämopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) läßt sich die

Zeit bis zur Restitution der Granulozytopoese in Therapiestudien deutlich verkürzen.

Erfahrungsgemäß ist nach einer Rezidivbehandlung die Remissionsrate nur halb so groß, die Remissionsdauer nur halb so lang wie bei der Induktionstherapie.

Etwa 10–35 % der Erwachsenen mit AML überleben mit der derzeit erprobten Polychemotherapie innerhalb von 5 Jahren nach Erreichen der Vollremission krankheitsfrei.

Bei *Befall des Zentralnervensystems* ist eine Schädelbestrahlung mit 24 Gy mit gleichzeitiger Methotrexat-Gabe intrathekal (10 bis 15 mg) zweckmäßig, ein Modus, der 1–2 mal pro Woche und so lange durchgehalten werden sollte, bis der Liquor frei von Blasten ist. Eine prophylaktische Behandlung des ZNS ist auf Grund der recht niedrigen Inzidenz eines Meningenbefalls beim Erwachsenen nicht zu vertreten. Jedes Rezidiv reduziert die Heilungschancen – meistens sogar für immer.

Eine *allogene Knochenmarktransplantation* (KMT) wird derzeit als remissionserhaltende, intensivierte Postinduktionstherapie in der 1. Vollremission der AML bei Patienten mit HLA-kompatiblen familiären Spendern vorgenommen.

Damit läßt sich das Rezidivrisiko im Vergleich zu den bisher durchgeführten chemotherapeutischen Verfahren einer remissionserhaltenden Therapie erheblich reduzieren. Bei der Indikation zur allogenen KMT ist – obgleich wirksamste antileukämische Maßnahme – eine um 10–20 % höhere therapiebedingte Letalität im Vergleich zur chemotherapeutischen Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie zu berücksichtigen.

Aus den Analysen größerer KMT-Zentren ergibt sich eine 10-Jahres-krankheitsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der in 1. Vollremission transplantierten Erwachsenen mit ALM von 45 % bis 50 %. Die Rezidivwahrscheinlichkeit beträgt 15–25 %.

Die derzeitige Position der allogenen KMT in der Therapie der AML ist daraus zu ermessen, daß nur wenig mehr als die Hälfte der Patienten mit HLA-identischen Spendern in der 1. Vollremission transplantiert werden (Verhinderung durch Frührezidive oder Kontraindikationen). Bei Berücksichtigung sämtlicher erwachsenen AML-Patienten beträgt dieser Anteil sogar nur 10 %.

Das *therapeutische Prinzip der allogenen KMT* bei den malignen hämatologischen Systemerkrankungen zielt auf die komplette Ausschaltung der pathologischen Blutbildung. Ausgeschaltet werden soll sie durch eine intensive, meist kombinierte radiochemotherapeutische Vorbehandlung (Konditionierungsbehandlung) und die nachfolgende Erneuerung der Blutbildung durch Einbringung von Knochenmarkstammzellen eines gesunden, gewebsverträglichen Spenders. Als „gewebsverträgliche“ Spender kommen in erster Linie solche Geschwister des vorgesehenen Knochenmarkempfängers in Betracht, die hinsichtlich der HLA-Antigene (und zwar der Haupthistokompatibilitäts-Antigene) übereinstimmen.

Bei etwa jedem 4. KMT-Empfänger mit Geschwistern kann ein entsprechender Geschwisterspender ermittelt werden. Innerhalb der gesamten blutsverwandten Familie ist für weitere 10 % der vorgesehenen KMT-Empfänger ein Knochenmarkspender mit der geforderten Gewebsverträglichkeit zu finden.

Durch die unzureichende Verfügbarkeit familiärer Spender gewinnt in jüngster Zeit die allogene KMT von nichtfamiliären Spendern mit weitgehend oder vollständiger Übereinstimmung der HLA-Antigene zunehmend an Bedeutung, zumal in der Bevölkerung die Bereitschaft zur Knochenmarkspende zunimmt und durch internationale Spenderkarteien die geeigneten Spender optimal ausgewählt werden können.

Die *Vorbehandlung* der vorgesehenen KMT-Empfänger soll folgendes bewirken:

- die komplette Ausschaltung des erkrankten Knochenmarks, d. h. insbesondere die Abtötung aller Zellen des pathologischen Zellklons,
- die weitgehende Suppression des Immunsystems zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion des allogenen Transplantats,
- die Bereitstellung von Ansiedlungsraum für das allogene Knochenmark, d. h. die Möglichkeit eines Platzangebotes für die sich wieder herstellende Blutbildung.

Aufgrund der Jahrzehnte währenden Erfahrungen auf dem Gebiet der KMT hat sich ein *Standardverfahren der Konsolidierung* bei

Kranken mit malignen hämatologischen Erkrankungen als vorteilhaft erwiesen, und zwar die Kombination einer Ganzkörperbestrahlung (in Form fraktionierter Bestrahlungsschemata mit kumulativen Gesamtdosen von 10 bis 15,75 Gy) mit dem Alkylans Cyclophosphamid (60 mg/kg Körpergewicht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen intravenös vor oder im Anschluß an die Ganzkörperbestrahlung).

Bei kompletter Übereinstimmung der HLA-Antigene von verwandten Spendern mit dem Empfänger ermöglicht die durch die Vorbehandlung erzielte Immunsuppression in 99 % der Patienten ein Anwachsen der Knochenmarkspende. In der Frühphase nach allogener KMT liegt infolge der Konditionierungsbehandlung eine vollständige Aplasie der Hämatopoese sowie des Immunsystems vor. Zusätzlich wirkt sich die Toxizität der Konditionierungsbehandlung auch an den durch starken Zellumsatz gekennzeichneten oropharyngealen und gastrointestinalen Schleimhäuten aus, in deren Bereichen es zu flächenhaften Entzündungen, Nekrobiosen und Nekrosen kommt.

Zu den toxischen Frühkomplikationen sind die hepatische Verschlußkrankheit (mit Aszitis, Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie), die pulmonale Frühtoxizität („alveoläres Hämorrhagie-Syndrom“) sowie toxische kardiale und renale Komplikationen und hämorrhagische Zystitiden zu zählen. Die Frühphase weist außerdem eine Tendenz zu Infektionen und thrombozytopenischen Blutungen auf.

Zwei bis drei Wochen nach der KMT läßt sich ein Anstieg der Blutzellwerte feststellen. In dieser frühen Phase treten bei 30–60 % der Empfänger allogener KMT *immunologische Unverträglichkeitserscheinungen* auf. Die Ursache entsprechender *akuter Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen* (GvHD – graft-versus-host-disease) sind Gewebsantigene, die nicht dem Haupthistokompatibilitäts-Komplex, sondern den „minor histocompatibility antigens“ zuzuordnen sind. Die GvHD äußert sich vorwiegend in den Bereichen Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt. Kennzeichnende Komplikationen im Rahmen einer GvDH sind opportunistische Infektionen, die durch die notwendige immunsuppressive Therapie noch verstärkt werden. Andererseits reduziert die GvDH das Risiko eines leukämischen Rezidivs im Sinne eines „graft-versus-leukemia“-(GvL)Effekts.

Weitere Komplikationen in diesem Zeitraum sind toxische und/oder infektiöse Lungenveränderungen. Besondere Risikofaktoren für die dabei zu beobachtenden interstitiellen Pneumonien sind eine GvHD, ältere Transplantatempfänger, ein Cytomegalovirus-Trägerstatus und eine Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung. *Chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen* (im 3. Monat bei 40–50 % der Empfänger einer allogenen KMT) können sich aus einer bereits bestehenden akuten GvHD oder neu entwickeln. Dabei steht ein persistierender schwerer Immundefekt mit dem sich daraus ableitenden bedrohlichen Risiko infektiöser Komplikationen im Vordergrund. Zu den Spätfolgen der KMT rechnen:

- Katarakte (bei 80 % der Patienten mit Ganzkörperbestrahlung)
- Sekundärmalignome (infolge der Konditionierungsbehandlung)
- endokrine Ovarialinsuffizienz
- Unterfunktion der Schilddrüse
- reproduktive gonadale Insuffizienz
- Lungenfibrose.

Eine *autologe KMT* kommt für Patienten mit malignen Geschwülsten in Betracht. Dafür gilt die Voraussetzung, daß der Tumor auf Zytostatika und/oder Bestrahlung anspricht. Weiterhin sollte das Knochenmark frei von Tumorzellen sein.

Bei Leukämien ist deshalb derzeit eine autologe KMT nicht indiziert. Bei gegebener Indikation zur autologen KMT wird Knochenmark entnommen, kältekonserviert und nach einer hochdosierten zytotoxischen Therapie retransfundiert. Die autologe KMT hat den Vorteil fehlender immunologischer Komplikationen, einer geringeren therapiebedingten Morbidität und ist auch im höheren Alter anwendbar.

11.3 Erkrankungen der Monozytopoese

11.3.1 Einführung

11.3.1.1 Zytomorphologie und Funktion der Monozytopoese

Die Monozyten haben mit den Granulozyten eine gemeinsame Vorläuferzelle, die in Zellkulturen züchtbar ist und als „colony forming unit-granulocyte-monocyte“ (CFU-GM) bezeichnet wird (Abb. 11.43). Die Regulierung der Prolife-

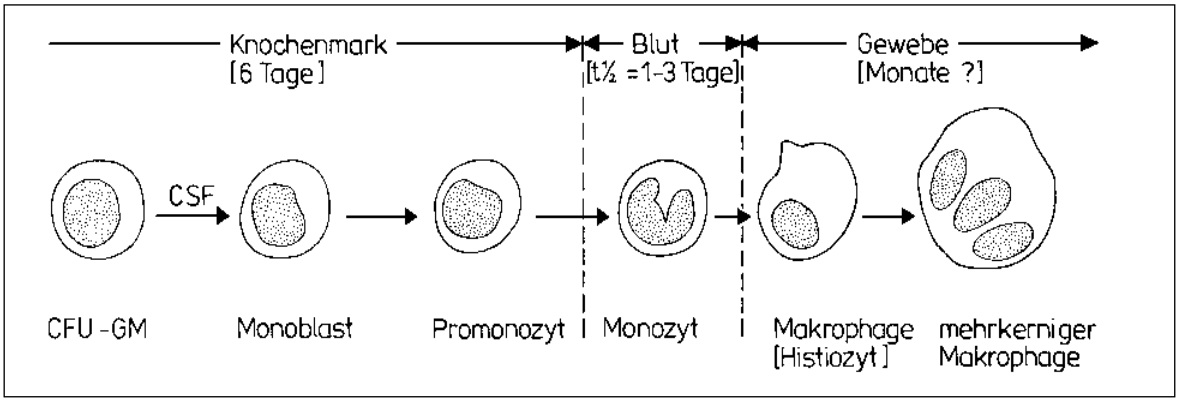


Abb. 11.43 Zytogenese der Monozyten und Übergang z um Makrophagen

ration erfolgt durch einen „colony stimulating factor" (CSF). Aus der Abbildung geht die Stufenfolge der Entwicklung im Knochenmark von der Vorläuferzelle zum Myelomonoblasten, weiter zum Promonozyten und zum Monozyten hervor. Die Proliferationsintensität nimmt von der Vorläuferzelle zum Monozyten ab. So sind Mitosen von Monozyten nach seiner Einwanderung in den Blutkreislauf nicht mehr festzustellen. Insgesamt konnte die Monozytopoese auf Grund von ^{3}H-Thymidinmarkierung und Zellkultivierung als ein Zellsystem mit einer intensiven Proliferation erkannt werden. Promonozyten entsprechen zytomorphologisch weitgehend den Promyelozyten.

Der *Monozyt* befindet sich ebenso wie die Zellen der Granulozytopoese im Blutkreislauf in einem optimalen Verteilersystem. Im Transit gelangt er über das Blut an den Ort seines angeforderten Einsatzes im Gewebe.

Im fixierten und panoptisch gefärbten Blutausstrich stellt sich der Monozyt mit einem Durchmesser von 15–20 µm als größte Zelle im Blutausstrichpräparat dar.

Sein gebuchteter, gelappter oder unregelmäßig geformter Kern ist relativ chromatinarm und läßt kleine Kernkörperchen erkennen. Das Zytoplasma ist schiefergrau bis blaugrau und mit sehr feiner azurophiler Granulation „wie bestäubt" (Abb. 11.44). Bei Vitalbeobachtung im Phasenkontrastmikroskop wird das schleierartige, teilweise gekräuselte, stark ausgebreitete

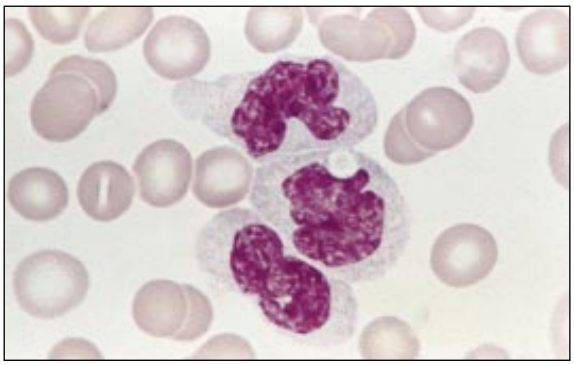


Abb. 11.44 Blutausstrich. Monozyten

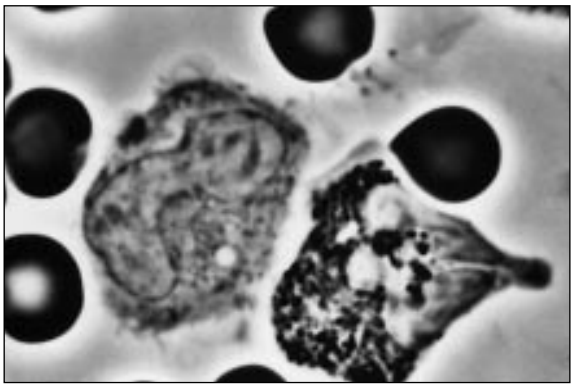


Abb. 11.45 Monozyt (links) und eosinophiler Granulozyt, vital (Phasenkontrastoptik)

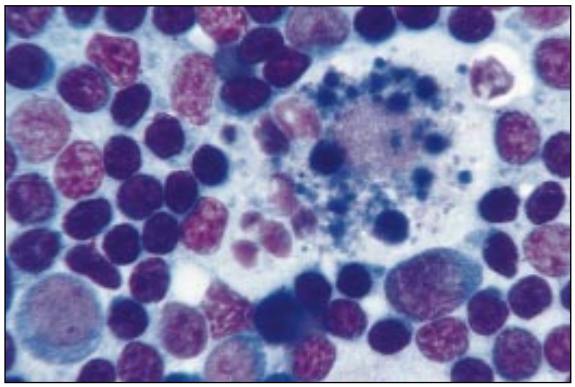


Abb. 11.46 Makrophage im Lymphknoten, Punktatausstrich von Patient mit Toxoplasmose

Zytoplasma deutlich (Abb. 11.45). Im Nativpräparat bewegt sich der größte Teil der Monozyten lebhaft in vielgestaltiger, meist langgestreckter Form. Die Myeloperoxidasereaktion fällt nur bei einem Teil der Monozyten und dann auch nur schwach positiv aus. Kennzeichnend ist der Nachweis einer durch Natriumfluorid hemmbaren Esterase. Rezeptoren für den Fc-Abschnitt von Immunglobulinen und die Komplement-Komponente C3 finden sich an der Zellmembran.

Der *Normalwert der Monozyten* im peripheren Blut liegt zwischen $0{,}3–0{,}5 \times 10^9$/l und kann $0{,}8 \times 10^9$/l erreichen. Die Relativwerte des Differentialblutbildes liegen zwischen 1–8, selten bei 10 %. Nach seiner Einwanderung in das Gewebe (nach 1–4 Tagen Aufenthalt im Blut) verändern sich die Monozyten, abhängig vom jeweiligen Gewebsmilieu und von den dort übernommenen Funktionen, in phänotypisch recht unterschiedliche *Makrophagen.*
Funktionell nehmen Monozyten und Makrophagen eine wichtige Position im Immun- und Abwehrsystem ein.

Kennzeichnende Merkmale sind Phagozytose und katabole Eigenschaften ebenso wie Speicherung und Synthese. Im Rahmen der Immunantwort beeinflussen sie als kooperierende Zellen die Vermehrung und Differenzierung von Effektor- und Gedächtniszellen der B- und T-Zellreihe. Eine ihrer wichtigsten Aufgaben ist die Aufnahme von antigenem Material, seine Aufbereitung und Präsentation auf der Zelloberfläche. Sie sind weiterhin zuständig für die Synthese und Sekretion von Zytokinen, die an der Steuerung der Lymphozytenfunktion beteiligt sind. Sie wirken mit an Autoimmunphänomenen, indem sie Immunkomplexe und andere immunologisch aktive Substanzen aus der Zirkulation entfernen. So stimuliert Interleukin 1 T-Zellen zur Produktion von Interleukin 2 und anderen Lymphokinen.

Weitere von den Makrophagen sezernierte Stoffe sind u. a. Lysozym, neutrale Proteasen, saure Hydrolasen und Enzyminhibitoren. Phagozytierte Mikroorganismen, die von den Makrophagen zunächst nicht abgebaut werden (wie u. a. Mykobakterien, Legionellen, Salmonellen, Listerien) erweisen sich erst nach Aktivierung der Makrophagen als angreifbar. Diese Aktivierung wird durch die Mikroorganismen selbst oder durch von sensibilisierten Lymphozyten freigesetzte Lymphokine ausgelöst. Sie beeinflussen die Proliferation der Progenitorzellen der Granulo- und Monozytopoese und sind sowohl für den aktuell notwendigen Zellnachschub für das Monozyten-Makrophagen-System als auch für die Regulation des Migrationsverhaltens und der Chemotaxis notwendig.

11.3.1.2. Monozyten-Makrophagen-System

Die Bezeichnung *„Makrophagen“* für Zellen, die sich von den Monozyten ableiten, stammt von Metschnikoff, der als wesentliches Kriterium dieser Zellen ihre Fähigkeit beschrieb, in den Geweben vorkommendes sowohl körpereigenes nekrotisches bzw. nekrobiotisches Material als auch leblose oder vitale Fremdsubstanzen, insbesondere auch Mikroorganismen, aufzuspüren, aufzunehmen und abzubauen (s. Abb. 11.46).

Nachdem bereits Metschnikoff die Vorstellung von einem *„System der Makrophagen“* hatte und damit die funktionellen Beziehungen bestimmter Zellen in den verschiedensten Organen, im Bindegewebe und anderorts ausdrücken wollte, lag es im Zuge dieser Erkenntnis, daß eine Reihe mesenchymaler Zellen allein auf Grund ihres gemeinsamen Merkmals einer starken *Pinozytose*, d. h. der Aufnahme von flüssiger Substanz, unter dem Begriff „Retikulo-endotheliales System“ (RES) integriert wurden. Dem „RES im weiteren Sinne“ wurden später auch die *Histiozyten* (d. h. die Makrophagen des Bindegewebes) sowie bestimmte Zellen der Milz (Splenozyten) und des Blutes (*Monozyten*) hinzugezählt (RHS).

Außerdem wurden in jüngster Zeit Zellen dem RES zugerechnet, die sich besonders elektronenmikroskopisch eindeutig voneinander unterscheiden. Hierzu gehört die *fibroblastische Retikulumzelle*, die am schlechtesten definiert ist. Es wird vermutet, daß diese Zelle Fasern bildet, jedoch ist dies nicht sicher belegt.

Die *dendritische Retikulumzelle*, die ausschließlich in der Lymphknotenrinde und in Keimzentren vorkommt, ist spezifisch für das B-Zell-Areal des lymphatischen Gewebes. An ihren zahlreichen Membranfortsätzen lagert die Zelle zwei- oder mehrfach zugeführtes Antigen an, ohne es zu phagozytieren. Bei der Keimzentrumsreaktion kommt der dendritischen Retikulumzelle eine entscheidende Rolle zu.

Sie ist vor allem elektronenoptisch zu identifizieren und hinsichtlich ihrer Bedeutung und Funk-

tion noch wenig erforscht. Ihr Vorkommen ist auf Thymusgewebe und B-Zell-Areale in Lymphknoten und Milz beschränkt. Offenbar stellt sie einen starken Stimulus auf immunologische Vorgänge wie die Bildung zytotoxischer T-Zellen dar.

Diese zytomorphologischen Untersuchungen haben die große Unsicherheit bei einer scharfen funktionellen und morphologischen Abgrenzung des RES-Begriffes nicht beseitigen können. So kam es 1969 durch Langevoot u. Mitarb. zu einer Neuorientierung auf das *„Mononuclear Phagocyte System“* (MPS). Dabei sind alle diesem System zugeordneten Zellen ausgewiesen:

- durch die kennzeichnende Funktion der *Phagozytose* und Pinozytose (d. h. der aktiven Aufnahme von Molekülen)
- durch das zytomorphologisch hervorstechende Merkmal einer (besonders phasenoptisch erkennbaren) *Kräuselung der Zellmembran*
- *durch die einheitliche Abstammung* der dem System zuzurechnenden Zellen von Promonozyten des Knochenmarks, wobei
- durch *zellkinetische Untersuchungen* ein Übergang der Monozyten in Makrophagen nachweisbar ist.

Die Monozyten des Blutes stellen das Bindeglied zwischen dem Bildungsspeicher im Knochenmark und dem Makrophagenspeicher der Gewebe dar. Der Anteil der Makrophagen übertrifft den der Monozyten um ein Vielfaches.

Der von Meuret vorgeschlagene Begriff „Monozyten-Makrophagen-System“ (MMS) führt die zellgenetischen (Abstammung vom Monozyten!) und zellkinetischen (Übergang vom Monozyten zum Makrophagen!) Grundlagen der Definition bereits in der Bezeichnung.

Die Transformation vom Monozyten zum Makrophagen ist sowohl in vitro (Zellkultur) als auch in vivo (Hautfenstermethode) zu beobachten. Grundsätzlich werden freie und weitgehend ortsständige Makrophagen unterschieden. Dabei handelt es sich bei letzteren nicht um regelrecht „fixe“ Zellen, da auch sie durchaus mobilisierbar sind.

Zur Gruppe dieser *ortsständigen Makrophagen* rechnen u. a.:

- Alveolarmakrophagen
- Makrophagen des Peritoneums, der Pleura und des Perikards, der Plazenta
- Sinusendothelien der Lymphknoten, der Milz
- v. Kupffer-Sternzellen der Leber
- Mikrogliazellen des Gehirns
- Osteoklasten, Fremdkörperriesenzellen, Langerhans-Zellen der Haut.

Freie Makrophagen finden sich im Knochenmark, in den Lymphknoten, in Milz und anderen Organen sowie unter der Bezeichnung Epitheloidzellen und Histiozyten im Bindegewebe.

Endothelien und Fibroblasten dagegen werden dem MMS nicht zugeordnet.

Nicht nur die Zytomorphologie der ortsgebundenen Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems, sondern auch die der freien Makrophagen wird durch ihre funktionelle Adaptation in den Geweben wesentlich bestimmt: So verändern Art und Menge einer vom Makrophagen aufgenommenen Substanz Aussehen und Größe der Zelle. Dementsprechend werden *Pigmentmakrophagen, Kerntrümmermakrophagen, Lipophagen,* die verschiedenen *„Schaumzellen“* bei den Speicherkrankheiten, unterschieden (Abb. 11.47). Infolge der Fähigkeit der Aufnahme großer Substanzmengen werden in Ausstrichpräparaten Makrophagen mit einem Durchmesser von 100 µm und mehr gesehen. Im Knochenmark finden sich Makrophagen inmitten von Erythroblastengruppen, wo sie den Zellen der Erythrozytopoese Eisen und andere Bausteine für die

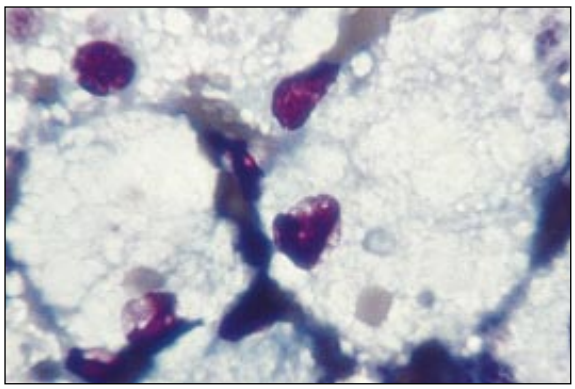


Abb. 11.47 Makrophage als Speicherzelle bei Morbus Niemann-Pick (Knochenmarkausstrich)

Hämoglobinsynthese bereitstellen, welche sie nach Phagozytose und Abbau geschädigter Erythroblasten und überalterter Erythrozyten ausreichend enthalten (s. Abb. 11.4). Riesenzellen entwickeln sich durch Zusammenlagerung von Makrophagen (u. a. zu Fremdkörperriesenzellen). Epitheloidzellen bilden so Langhans-Riesenzellen.

Bei einem derartig umfangreichen Aufgabenbereich des Monozyten-Makrophagen-Systems wird die starke Proliferationsintensität der Progenitorzellen, der Myelomonoblasten und Promonozyten verständlich, um dem erforderlichen Nachschub zu genügen.

11.3.2 Monozytopenie und Monozytose

Diejenigen Substanzen, die die Bildung und Proliferation der Zellen der Granulozytopoese hemmen, bewirken auch eine *Monozytopenie*. Eine solche liegt vor, wenn die absolute Monozytenzahl im peripheren Blut unter $0{,}1 \times 10^9$/l (= 100/µl) erniedrigt ist.

Granulozytopenie und Monozytopenie treten im allgemeinen gemeinsam auf. Die Auswirkungen einer langfristigen Monozytopenie lassen sich deshalb nur im Zusammenhang mit der erniedrigten Granulozytenzahl beurteilen.

Sind bei einer Agranulozytose die absoluten Monozytenzahlen normal oder sogar erhöht, so kann ein zumindest noch teilweise funktionierendes determiniertes Stammzellkompartiment angenommen werden.

Ein Anstieg der Monozytenzahlen bei Agranulozytose oder Granulozytopenie geht meistens einer Remission der Granulozytopoese voraus, hat also meist eine günstige prognostische Aussage.
Infektionen, die vorwiegend Reaktionen der zellulären Immunität provozieren (wie dies für die fakultativ oder obligat intrazellulär gelegenen Keime wie Mykobakterien, Listerien, Salmonellen, Spirochäten, Viren, Malariaplasmodien u. a. gilt), gehen meistens mit einer Vermehrung der Monozyten im Blut einher.

Von einer *Monozytose* wird gesprochen, wenn die absolute Monozytenzahl im Blut $0{,}8 \times 10^9$/l übersteigt (Abgrenzung zur CMML siehe Kapitel 11.2.4.6).

11.3.3 Entzündungsreaktionen des Monozyten-Makrophagen-Systems

Im Anschluß an die Immigration neutrophiler Granulozyten in den Herd einer Entzündung innerhalb der akuten Phase folgt unmittelbar ein Einstrom der Monozyten, die nunmehr die Funktion und das Aussehen von Makrophagen annehmen. Wird die Entzündung weiter durch Reize unterhalten, so haben die Makrophagen auch in der subakuten und chronischen Phase ihre Position.

Der spezifische immunologische Mechanismus, der T-Zellen aktiviert, bewirkt eine Population aktivierter Makrophagen, die unspezifisch gegen jede fremde Substanz reagieren. So ist das Phänomen der zellulären Überempfindlichkeitsreaktion eng mit der Aktivierung von Makrophagen gekoppelt und letztlich auf die Wechselwirkung sensibilisierter Lymphozyten mit einem Antigen zurückzuführen.

Aktivierte Makrophagen wandern zur Ausschaltung einer Infektion zum Infektionsherd, bilden bei anhaltender Abwehr (so bei Tuberkulose, Lepra u. a.) Granulome und verstärken die Abwehrmechanismen des Organismus.

In vitro-Experimente sprechen dafür, daß Makrophagen auch eine Rolle bei der humoralen Immunabwehr übernehmen, eine Aufgabe, die bisher jedoch ungenügend definiert werden konnte.

Im Prinzip können sich zwei verschiedene Arten von Granulomen ausbilden: Ein makrophagentoxischer Reiz bewirkt die Entwicklung eines *„high-turnover"-Granuloms* mit starkem Makrophagenumsatz durch reichlichen Untergang und intensiven Ersatz der Makrophagen am Ort. Bei einem weniger makrophagentoxischen Reiz bildet sich ein *„low turnover"-Granulom* aus.

Bei der Tuberkulose liegen *„high turnover"*-Granulome vor. Die nekrotisierten Makrophagen bilden das verkäsende Zentrum des Granuloms. Die sich entwickelnde zelluläre Immunität hat, vermittelt durch Lymphokine, einen verstärkten Monozyten- bzw. Makrophagennachschub und die Aktivierung dieser Makrophagen zur Folge.

Die Makrophagen sind als die wichtigsten Zellen bei der Elimination von intrazellulären Mikroorganismen anzusehen.

Hierfür ist ihr *Übergang in Epitheloidzellen* und die *Ausbildung von Riesenzellen* vom Langhans-Typ die entsprechende Reaktion auf gewisse entzündliche Reize im Bereich von Granulomen. Der Monozytenumsatz ist daher bei aktiven Tuberkulosen stets insgesamt deutlich verstärkt. In der exudativen Phase überwiegt das Monozyten-Makrophagen-System, bei Heilung überwiegen die Lymphozyten.

Makrophageninfiltrate können sich in chronisch entzündlichem Gewebe über Jahre halten. Von Entzündungsherden bei Rheumatoidarthritis, Psoriasis und chronischen Ekzemen ist dies bekannt. Bei einer ausgesprochen granulomatösen Erkrankung wie der Sarkoidose ergeben sich Hinweise für das Vorliegen von „low turnover"-Granulomen.

11.3.4 Speicherkrankheiten

11.3.4.1 Vorbemerkungen

Phagozytose und Pinozytose sind wesentliche Leistungen des Monozyten-Makrophagen-Systems. Lokalisiert, d. h. auf bestimmte Bereiche des Organismus begrenzt, oder generalisiert können sich die Makrophagen mit großen Mengen von Substanzen beladen und dadurch stark anschwellen. So werden im Übermaß anfallende autochthone oder fremde Substanzen nicht nur vorübergehend, sondern auch langfristig von diesen spezialisierten Zellen aufgenommen, gewissermaßen „aus dem Verkehr gezogen".

Diagnostisch wird diese Speicherfunktion bei der *Lymphangiographie* genutzt: Zur Röntgendarstellung der Lymphbahnen und -knoten wird eine Injektion mit einem jodierten Mohnöl als Kontrastmittel in ein peripheres Lymphgefäß (z. B. am Vorfuß) vorgenommen. Durch die Speicherung des Kontrastmittels im Monozyten-Makrophagen-System der Lymphknoten des zuständigen Lymphabflußgebietes ergeben sich diagnostische Hinweise bei einem Ausfall dieser Speicherung (z. B. infolge von Lymphknotenmetastasen), wobei die Speicherung 3 bis 12 Monate bestehen bleibt.

Unter Krankheitsbedingungen findet sich exzessive generalisierte Speicherung bei erworbenen oder hereditären Stoffwechselstörungen (u. a. infolge eines Enzymdefekts). So führt ein vermehrter Substratanfall bei Vorliegen eines gut funktionierenden Monozyten-Makrophagen-Systems zur Ausbildung einer Speicherkrankheit (Thesaurismose). Zu einer unphysiologischen Speicherung kann es auch durch verstärkten Hämoglobinabbau mit dadurch bedingter Eiseneinlagerung in das Monozyten-Makrophagen-System nach übermäßigen Bluttransfusionen kommen (Transfusionshämosiderose). Eine Hämosiderose ist auch die Folge einer nicht indizierten parenteralen langfristigen Verabfolgung von Eisenpräparaten.

Entsprechend den gespeicherten Substanzen werden unterschieden: Lipidosen, Mucopolysaccharidosen, Glycogenosen, Hämosiderosen u. a. Die Zahl der Lipidstoffwechselstörungen ist recht groß, so daß im folgenden lediglich zwei Beispiele von vererbbaren Störungen behandelt werden.

11.3.4.2 Gaucher-Krankheit, Glucosylceramidlipidose

Der Morbus Gaucher ist eine angeborene, autosomal-rezessive Stoffwechselstörung, die durch eine Speicherung von Glucosylceramid, einem Glucocerebrosid, im Monozyten-Makrophagen-System sowie im zentralen Nervensystem gekennzeichnet ist.

Ätiologie. Ursache ist eine verminderte Aktivität des Enzyms Glucosylceramidase.

Die Gaucher-Krankheit ist die häufigste der lysosomalen Speicherkrankheiten.

Symptomatik. Die Ausprägung des Enzymdefekts bestimmt Schweregrad und Verlauf der Erkrankung. Auf dieses Basis werden drei Formen unterschieden:

Bei der *infantilen Form*, die bereits vor dem 6. Lebensmonat manifest wird, dominieren die neurologischen Symptome. Der Tod tritt in der Kindheit ein.

Bei der *viszeralen Form*, die sich zwischen 6. Lebensmonat und Pubertät manifestiert, steht die Hepatosplenomegalie im Vordergrund. Auch bei dieser Form sterben die Kinder früh an Infektionen oder Blutungen.

Die *Skelettform* wird zwischen 6. Lebensmonat und Erwachsenenalter manifest. Splenomegalie und Knochenveränderungen sind die vorherrschenden Symptome, die zwischen 20. und 40. Lebensjahr voll ausgeprägt sind. Die Speicherung des Substrats bewirkt die Splenomegalie (meistens mit Hypersplenie-Syndrom), die Knochendestruktionen führen zu pathologischen Frakturen, zu aseptischer Femurkopfnekrose und erheblichen Knochenschmerzen („Pseudo-Osteomyelitis"). Interstitielle Lungen-

infiltrate haben eine pulmonale Hypertonie zur Folge. Eine Beteiligung des Nervensystems fehlt jedoch.

Die Diagnose stützt sich zunächst auf den Nachweis der typischen Schaumzellen im Knochenmark, die die gespeicherte Substanz enthalten. Die Zellen haben einen Durchmesser von 80 µm und mehr und weisen ein blaßblaues Zytoplasma auf, das an „zerknittertes Zigarettenpapier“ erinnert. Die Diagnose sollte durch ein Enzymassay bestätigt werden.

Therapie. Eine langfristige Substitution des Enzyms Ceramidase bewirkt beim Typ I eine deutliche Besserung, bei Jugendlichen einen Wachstumsschub und einen Rückgang der Splenomegalie. Heilungen konnten durch Knochenmarktransplantation erzielt werden.

11.3.4.3 Niemann-Pick-Krankheit, Sphingomyelinlipidose

Eine weitere seltene Speicherkrankheit aus der Gruppe der Lipidosen wird durch eine *verminderte Aktivität der Sphingomyelinase* hervorgerufen.

Das Enzym wandelt unter normalen Bedingungen Sphingomyelin durch Hydrolyse zu Ceramid und Phosphorylcholin um. Da dieser Prozeß bei der Krankheit blockiert ist, wird das im übermaß anfallende Sphingomyelin vom Monozyten-Makrophagen-System aufgenommen.

Die Klassifikation in mehrere Formen erfolgt aufgrund der klinischen Kriterien mit Manifestationsalter, Intensität der Progredienz und dem Grad der Beteiligung des Nervensystems.

Symptomatik. Schon in der Jugend führt die Speicherung zu Hepatosplenomegalie, ungenügendem Gedeihen und neurologischen Ausfällen. Von den verschiedenen Formen ist der Typ A am häufigsten. Typ B verläuft relativ gutartig: Außer Hepatosplenomegalie können interstitielle pulmonale Infiltrate auftreten. Die Typen C, D und E stellen weitere Varianten dar, die teilweise mit, teilweise ohne neurologische Störungen einhergehen.

Diagnose. Im Knochenmark ist die Speicherung durch die typischen Niemann-Pick-Zellen leicht nachweisbar (Abb. 11.47). Ein Enzymassay kann die zytomorphologische Diagnose untermauern.

11.3.5 Neoplastische Prozesse

11.3.5.1 Vorbemerkungen

Unter der Bezeichnung „Histiozytose“ oder „Histiocytosis X“ werden verschiedene Krankheiten mit benigner und maligner Proliferation von Gewebsmakrophagen (Histiozyten) einschließlich den aus undifferenzierten Histiozyten bestehenden Neoplasien zusammengefaßt. Dabei finden sich Übergänge und Mischformen. Während die hier zugehörige *Abt-Letterer-Siewe-Krankheit* und das *Hand-Schüller-Christian-Syndrom* fast nur bei Kindern zu finden sind, können der Histiozytose die bei Jugendlichen und Erwachsenen auftretende *eosinophile Granulomatose* bzw. das *eosinophile Granulom* zugeordnet werden. Nachdem als wesentliche zytomorphologische Merkmale der eosinophilen Granulome Anhäufungen von Makrophagen und der ebenfalls dem Monozyten-Makrophagen-System zuzuordnenden Langerhans-Zellen festgestellt wurden, ist heute die Bezeichnung *„Langerhans-Zell-Granulom“* bzw. *„Langerhans-Zell-Granulomatose“* geläufiger. Diese Zellart ist normalerweise nur in der Epidermis der Haut lokalisiert. Oberflächenantigenmäßig sind sie mit dem monoklonalen Antikörper OKT 6 und durch die zytoplasmatischen Einschlußkörperchen (X-Körperchen) erkennbar.

11.3.5.2 Histiozytose X, Langerhans-Zell-Granulomatose

Zur Histiozytose X werden eosinophiles Granulom (chronisch-fokale Histiozytose X, solitäre Histiozytose X ohne Hand-Schüller-Christian-Syndrom) und der Morbus Abt-Letterer-Siwe aufgrund ihrer histologischen Ähnlichkeiten gezählt.

Der Erstbeschreiber der Histiozytose setzte wegen der unklaren Ätiologie ein X zum Krankheitsbegriff. Kennzeichnend sind die pathologisch-histologisch nachweisbaren herdförmigen Ansammlungen proliferierender Histiozyten sowie einzelner mehrkerniger Riesenzellen und wechselnd zahlreichen eosinophilen Granulozyten. Die seltene Krankheit ist durch ausgedehnte fibrotische und destruktive Veränderungen des Lungenparenchyms gekennzeichnet, die mit kleinen zystischen Defekten einhergehen. Umschriebene Anhäufungen von Alveolarmakrophagen und Langerhans-Zellen finden sich um die Bronchioli terminales. Zusätzlich kann es zu Osteolysen und/oder Diabetes insipidus infolge granulomatöser Veränderungen im Hypo-

thalamus und/oder Hauteffloreszenzen kommen.

Symptomatik. Die Krankheit beginnt schleichend mit Husten, Atemnot und Brustschmerzen. Ein Spontanpneu ist eine typische Komplikation.

Die Diagnose ist durch die bildgebenden diagnostischen Verfahren und bronchoalveoläre Lavage zu stellen. Letztere bietet das kennzeichnende Bild zahlreicher Makrophagen, darunter die OKT 6-positiven Langerhans-Zellen.

Die Langerhans-Zell-Granulomatose kann auch ausschließlich zunächst auf das Skelettsystem begrenzt sein. Das eosinophile Granulom Jaffé-Lichtenstein wird heute *unifokales Langerhans-Zell-Granulom* genannt. Der solitäre osteolytische Herd erlaubt eine Diagnosestellung durch Biopsie und histologische Untersuchung.

Therapie. Eine Heilung ist durch umfassende Exzision des Herdes zu erreichen. Weitere Herde sollten vorher ausgeschlossen werden. Eine *multifokale Granulomatose* wird nur bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Fast stets ergeben sich weitere Befunde wie Splenomegalie, generalisierte Lymphknotenschwellungen und Veränderungen von Lungen und Haut.

Verlauf. Es handelt sich um eine langfristig verlaufende Krankheit, bei der eine Rückbildung auch durch Methotrexat, Glucocorticosteroide oder Vinblastin erreicht werden kann.

11.4 Erkrankungen der Lymphozytopoese

11.4.1 Einführung

Der menschliche Organismus verfügt über äußerst komplexe Abwehrmechanismen, um seine eigenen Körperstrukturen zu schützen und dadurch seine Integrität zu bewahren. Dafür stehen spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen mit den verschiedensten Wirkungsspektren, die eng miteinander kooperieren, bereit.

Zur unspezifischen Abwehr sind zu rechnen:

- die mechanischen Barrieren bzw. Filter (u. a. Haut, Schleimhäute, seröse Häute, bindegewebige Kapseln)
- die bakteriziden Stoffe, verschiedene Zytokine (u. a. Interferone)
- Teile des Komplementsystems und
- die phagozytierenden Zellen der Granulozytopoese und des Monozyten-Makrophagen-Systems.

Im Rahmen der unspezifischen Abwehr sind genetische Faktoren wie Konstitution, aber auch Ernährung, Alter, hormonelle Situation u. a. beteiligt.

> Für die spezifische Abwehr ist das lymphatische Zellsystem mit seinen immunkompetenten Zellen sowohl für die humorale als auch für die zellvermittelte Immunität zuständig.

Die damit verbundenen Aufgaben werden im Zusammenwirken mit den phagozytierenden Zellen, insbesondere mit den Makrophagen gemeistert. Erst dadurch ist der Aufbau und die Aufrechterhaltung einer Immunbarriere ermöglicht. Diese schützt den Organismus vor eindringendem Fremdmaterial, insbesondere vor Mikroorganismen und deren Toxinen, ist wirksam gegen Tumorzellen, heterologe Transplantate sowie denaturierte und nekrotische Eigensubstanz (wenn diese nicht mehr als zum eigenen Körper zugehörig befunden wird). Es zeigt sich die Tendenz zur biologischen Selbsterhaltung.

Dem breiten *Aufgabenbereich des lymphatischen Zellsystems* und seiner *Funktion als Immunorgan* sind zuzurechnen:

- die Synthese und die Sekretion von Antikörpern in Form von Immunglobulinen
- das Erkennen von „körpereigen“ und „fremd“
- die Abgabe von verschiedenen Mediatoren bzw. Zytokinen („Lymphokinen“) für die Aktivierung und Hemmung anderer Zellen, speziell anderer Lymphozyten und Makrophagen im Sinne einer Regulierung der Immunprozesse
- eine Kontaktzytotoxizität für virusinfizierte, neoplastische und heterotransplantierte Zellen.

Die Voraussetzungen für das Funktionieren des lymphatischen Systems sind sowohl intensive Proliferation mit Replikation als auch Differenzierung und Reifung zu Effektorzellen.

Dabei leiten sich die lymphatischen Stammzellen, von denen die primären lymphatischen Organe Thymus und Knochenmark besiedelt werden, von den pluripotenten hämopoetischen Zellen ab, die ihren Ursprung in den Blutinseln des Dottersacks haben, sich später im hämopoetischen Gewebe der fetalen Leber und erst postpartal in Thymus und Knochenmark ansiedeln und dort auf Anforderung stark proliferieren.

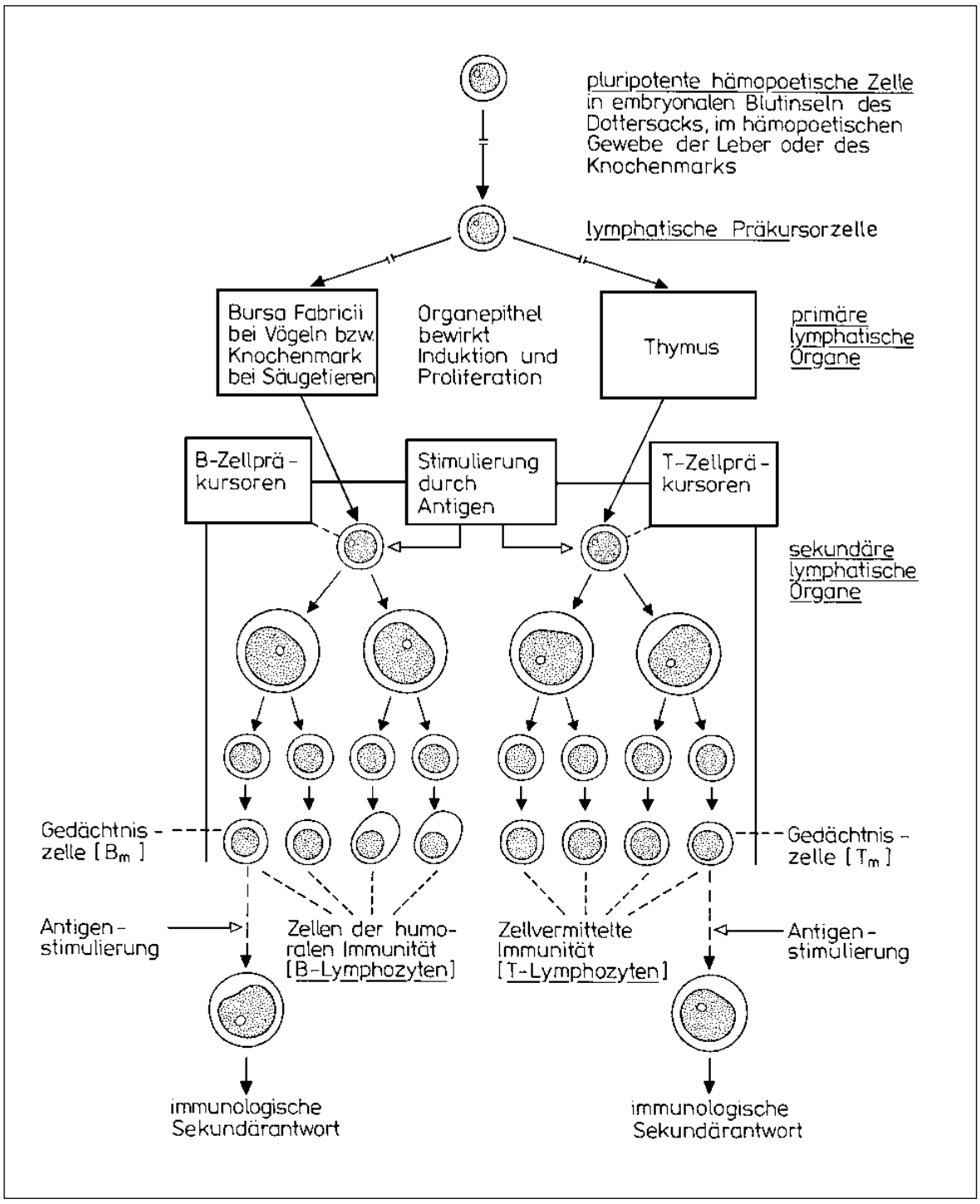


Abb. 11.48 Lymphatisches Zellsystem. Schematische Darstellung nach funktionellen Gesichtspunkten (s. Text)

Im Verlauf ihrer weiteren Entwicklung zu den eigentlichen Effektorzellen des Immunsystems ist eine *antigenunabhängige* und eine *antigenabhängige* Phase zu unterscheiden.

Das zelluläre Immunsystem

Die antigenunabhängige Entwicklung der lymphatischen Zellen erfolgt in den primären lymphatischen Organen (Abb. 11.48). Für einen Teil

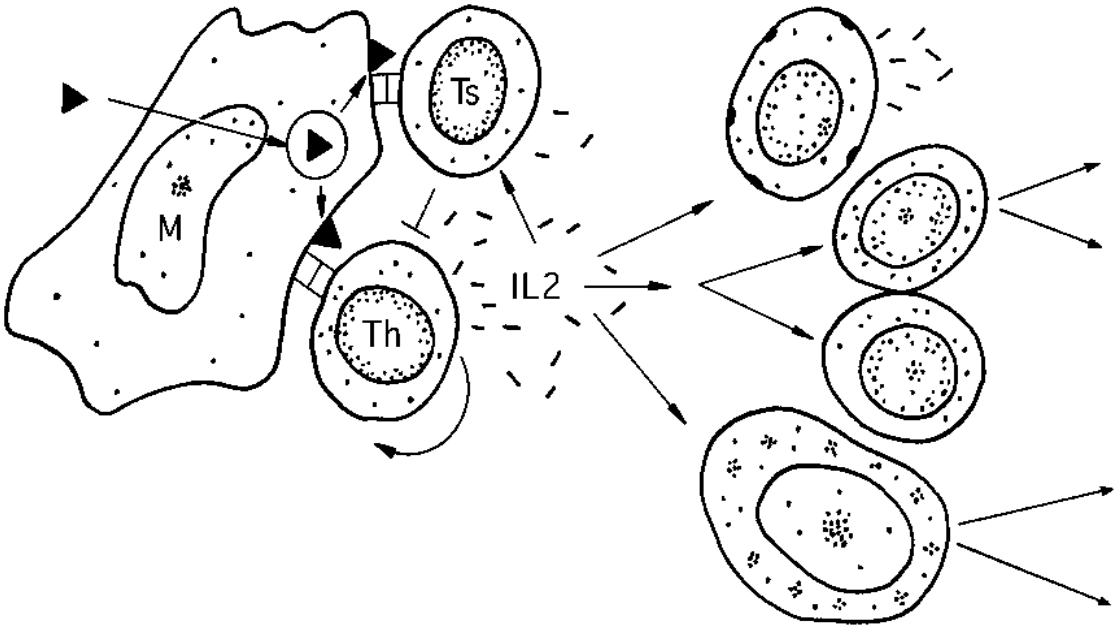


Abb. 11.49 Schematische Darstellung zum Ablauf der T-Lymphozyten-Aktivierung (nach E. Kaiserling).

dieser Zellen vollzieht sich dieser Prozeß im Thymus, wo unter dem Einfluß des Thymusepithels eine starke Proliferation stattfindet und die Lymphozyten für ihre speziellen Aufgaben mit Rezeptoren gegenüber einer außerordentlich großen Zahl von Fremdantigenen ausgestattet werden. Hier erfolgt auch ihre Prägung und Spezialisierung als „Killer-", „Suppressor-" und „Helferzellen". Nach ihrer Entlassung aus dem Thymus und ihrer Übersiedlung in die sekundären lymphatischen Organe vollzieht sich dort ihre antigenabhängige weitere Entwicklung. Die sekundären lymphatischen Organe sind entweder mit einer bindegewebigen Kapsel umgeben wie Lymphknoten, Milz und Tonsillen oder liegen als unscharf begrenzte Anhäufungen in den verschiedensten Geweben des Organismus.

Zur Strategie dieser Thymus-(T-)Lymphozyten gehört ein häufiger Ortswechsel, wodurch sie ihrer Abwehrfunktion besonders gut gerecht werden können. Als Effektorzellen der lymphatischen T-Zellreihe fungieren die antigenspezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten. Diese lagern sich kurzfristig an solche Zellen an, die das entsprechende Antigen an ihrer Oberfläche aufweisen. Ihr Antigenrezeptor (sog. T3/T-Rezeptor) setzt sich aus einem antigenspezifischen dimeren Glycoprotein (CD4- bzw. CD8-Glycoprotein) und drei antigenunspezifischen, d. h. bei allen T-Zellen identischen Proteinen zusammen.

T-Lymphozyten besitzen also im Gegensatz zu den B-Lymphozyten keine oberflächengebundenen Immunglobuline. Bereits ihr kurzer Kontakt mit Fremdzellen führt zu deren Zytolyse, wobei sogar mehrere Fremdzellen von einem T-Lymphozyten ausgeschaltet werden können. Besondere T-Lymphozyten der verzögerten Hypersensitivität wirken vorrangig auf lösliche und partikuläre Antigene. Von T-Helferzellen abgegebenen Zytokine (u. a. Interleukin 2) üben eine Signalfunktion auf B- und T-Lymphozyten sowie Makrophagen aus. So wird eine humorale oder zellvermittelte Immunantwort gegenüber Antigenen überhaupt erst durch T-Helfer-Lymphozyten ermöglicht (Abb. 11.49).

Andererseits können T-Suppressor-Lymphozyten wirksam werden, um überschießende Immunreaktionen zu hemmen, indem sie Aktivi-

täten der T-Helfer-Lymphozyten regulierend unterdrücken bzw. beenden. Ihnen wird eine wichtige Funktion bei der Vermeidung von Autoimmunkrankheiten und Allergien zugeschrieben. Sie beeinflussen offenbar die Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen.

Das humorale Immunsystem

Ein Teil der lymphozytären, geprägten Vorläuferzellen wandert vom Knochenmark direkt in die sekundären lymphatischen Organe, insbesondere in Lymphknoten und Milz.

Diese aus dem Knochenmark stammenden Bone marrow- bzw. Bursa Äquivalent-(B-) Lymphozyten sind gleichfalls auf Fremdantigene geprägt. Sie sind damit fähig, eigene von fremden Antigenstrukturen zu differenzieren und entwickeln sich bei entsprechenden Voraussetzungen zu antikörperbildenden Plasmazellen.

Der menschliche B-Zell-Differenzierungsfaktor (BCDF oder Interleukin 6/IL 6) induziert die abschließende Reifung der B-Zellen zu Immunglobulin sezernierenden Plasmazellen (Abb. 11.50).

In der Regel wird ein Antigen zunächst von Makrophagen phagozytiert, aufbereitet und dann den Lymphozyten präsentiert. Zytokine und Helfer-Lymphozyten werden bei dieser antigenabhängigen Phase benötigt, um die Immunreaktion und die Proliferation einer ausreichenden Menge von Effektorzellen für die vorhandenen Antigene zu stimulieren, wobei zu starke Effekte durch Suppressor-Lymphozyten gebremst und bei Bedarf beendet werden können.

So erklärt sich die Anwesenheit von T-Helfer- und T-Suppressor-Lymphozyten in B-Arealen des lymphozytären Gewebes u. a. in den Keimzentren. Bereits nach 7 Tagen ist ein zellreicher

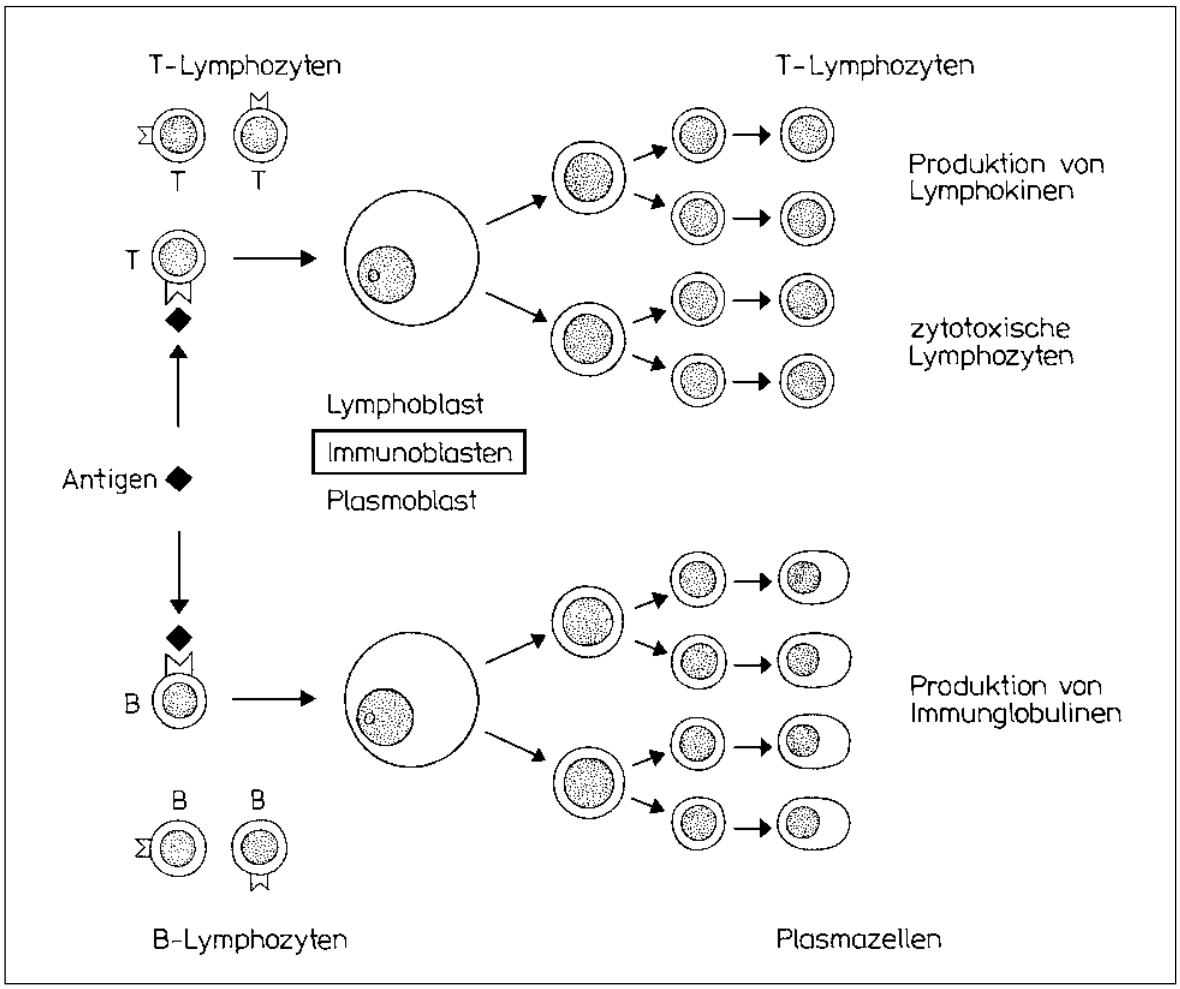


Abb. 11.50 Zytogenese von B- und T-Lymphozyten

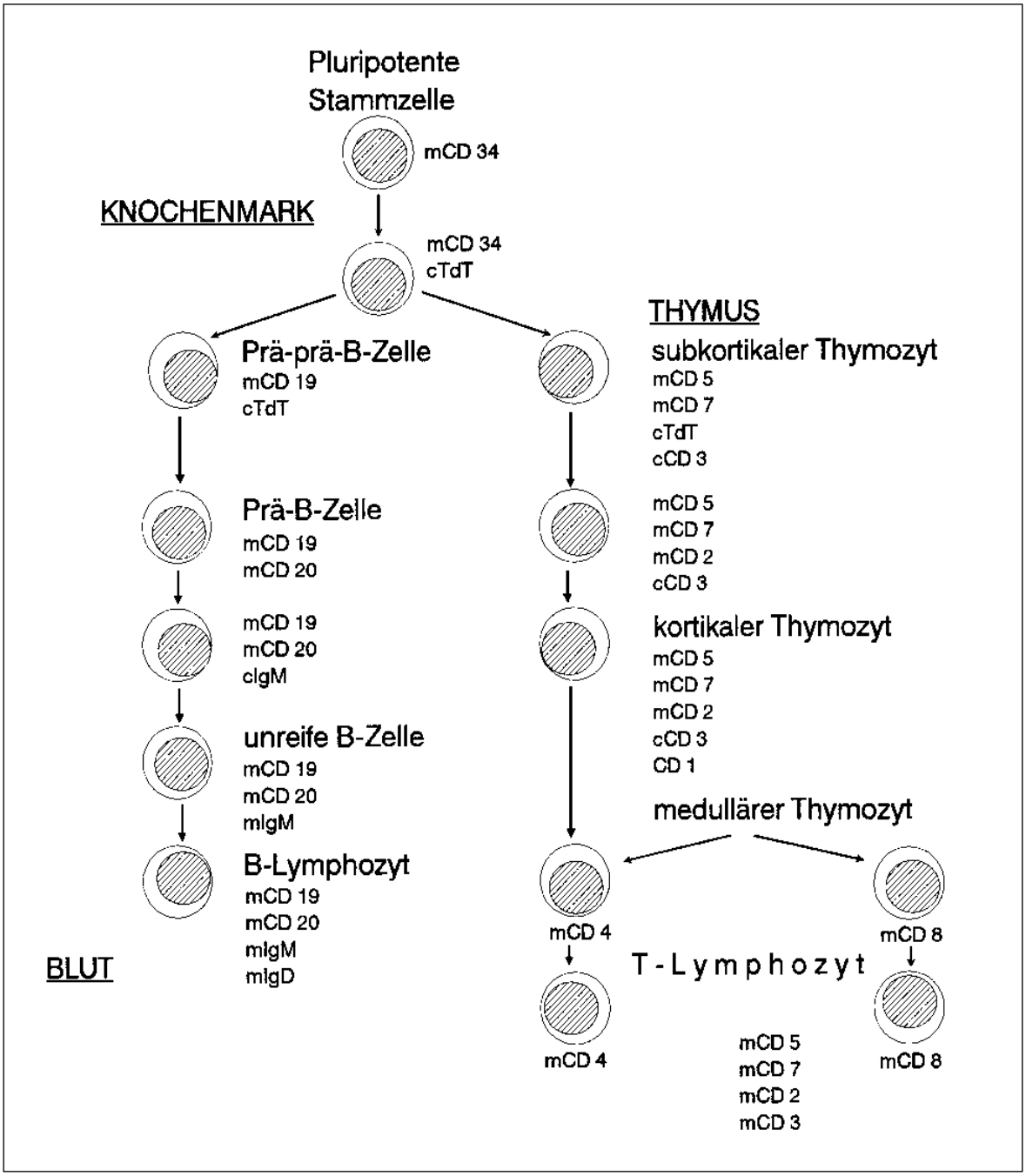


Abb. 11.51 Antigenmuster der Zellreihen der der B- und T-Lymphozyten (c = intrazytoplasmatisch, m = membranständig)

B-Zellklon in der Lage, antigenspezifische Antikörper vom IgM-Typ zu sezernieren. Nach Verlust der μ-Antigenrezeptoren kommt es zur Ausbildung von IgG, IgA, IgD oder IgE-Antigenrezeptoren auf der Lymphozytenoberfläche. Gleichzeitig transformiert sich der ergastoplasmareiche B-Lymphozyt zur Plasmazelle. Diese zeigt schon durch den stets exzentrischen Kern das typische Merkmal einer Drüsenzelle. In Form einer ekkrinen Sekretion gibt sie jeweils ein antigenspezifisches Immunglobulin an die Umgebung, d. h. an Gewebslymphe oder Blut ab. Dieses kann sich dadurch im gesamten Körper verteilen. Das Antigenmuster der B- und T-Zellreihe ist heute gut überschaubar (Abbildung 11.51).

Im Serum lassen sich acht verschiedene Immunglobulinklassen ($IgG_{1–4}$, IgM, IgA, IgD und IgE) nachweisen. Sie finden sich auch an Gewebe gebunden und an Rezeptoren, vor allem an B-Lymphozyten.

Auch im Speichel, im Darmsaft, in der Tränenflüssigkeit und im Kolostrum sind sie nachweisbar.

Antikörper binden sich direkt an die Antigene und bewirken durch diese Bindung bereits deren Inaktivierung oder die beschleunigte Eliminierung des Antigens. Bei einer Bindung der Antikörper an die Oberfläche von Mikroorganismen können diese durch zusätzliche Komplementfaktoren und Properdin so verändert werden, daß ihre Phagozytose beschleunigt wird (Opsonierung).

Nach Anheftung des Immunglobulins an Mikroorganismen kann es in Verbindung mit dem Komplementsystem auch zu einer direkten Zerstörung von Krankheitserregern oder Fremdzellen kommen.

Durch Wechselwirkung zwischen Komplementkomponenten und Membranrezeptoren wird dabei ihre Membranschädigung erreicht.

Das lymphozytäre Zellsystem umfaßt eine außerordentlich große Zahl von geprägten Lymphozyten, wobei sich schätzungsweise die Hälfte bis zwei Drittel in den Lymphknoten und der Milz finden. Dabei sind die B-Lymphozyten in den thymusunabhängigen Regionen und die T-Lymphozyten in den thymusabhängigen Abschnitten von Lymphknoten und Milz angeordnet. Der kleinere Anteil findet sich in Knochenmark, Tonsillen, Darmschleimhaut und anderen Organen. Der geringste Anteil benutzt das strömende Blut als Transportmittel zur Rezirkulation. Dabei sind im Blut etwa 70–80 % T-Lymphozyten und 20–30 % B-Lymphozyten. Im ständig rezirkulierenden Lymphozytenpool herrschen die langlebigen Gedächtniszellen vor. Im Gegensatz zu den kurzlebigen Effektorlymphozyten, die die unmittelbar notwendige Ausschaltung der akutell aufgetretenen Antigene übernehmen, ist diese Gruppe der langlebigen Lymphozyten befähigt, das Antigen, mit dem sie bereits einmal Kontakt hatten, noch nach Monaten oder Jahren wiederzuerkennen. Nach erneuter Kontaktnahme reagieren diese *Gedächtniszellen* mit intensiver Proliferation, so daß kurzfristig eine vervielfachte Zellzahl für eine erneute Immunreaktion mit „ihrem“ Antigen zur Verfügung steht. So garantieren die durch ein *„immunologisches Gedächtnis“* gekennzeichneten Lymphozyten eine rasche und besonders intensive Immunantwort auf das ihnen bereits bekannte Antigen.

Die Wiederholung einer Schutzimpfung nach Jahren nutzt diese *anamnestische Reaktion* zur Auffrischung des Impfschutzes durch vermehrte und beschleunigte Antikörperbildung im Sinne eines „Booster-Effekts“.

Das Schleimhaut-Immunsystem MALT

Im Rahmen des spezifischen Abwehrsystems des Organismus existiert neben humoralem und zellulärem Immunsystem das schleimhautassoziierte Immunsystem, das mit seinen besonderen lymphoepithelialen Strukturen auch mit dem Akronym MALT („mucosa associated lymphoid tissue“) bezeichnet wird.

Die Hauptkomponente des schleimhautassoziierten Immunsystems ist das GALT („gut associated lymphoid tissue“) mit den Peyer-Plaques, der Appendix und den Solitärfollikeln der Darmschleimhaut. Auch das BALT („bronchus associated lymphoid tissue“) sowie Rachen- und Gaumenmandeln und die anderen lymphatischen Gewebe des Waldeyer-Rachenringes sind hier einzuordnen.

Funktionell steht die Versorgung der Schleimhäute durch einen hohen Anteil von Antikörpern vom Typ IgA im Vordergrund. Dieses Immunglobulin wird von Plasmazellen in den Schleimhäuten gebildet, an ein Transportprotein, die sekretorische Komponente (SC) gekoppelt, damit stabilisiert und stellt in Form dieses Doppelmoleküls (IgA – SC – IgA) auf den Schleimhautoberflächen einen wirksamen Schutzmechanismus dar. Das Vorkommen intraepithelialer Zellen mit der Dominanz CD8-positiver Zellen ist ein weiterer funktioneller Aspekt der schleimhautverbundenen Abwehrmechanismen.

Die *Lymphozyten im Blut* sind hinsichtlich Größe, Form und Anfärbbarkeit recht einheitlich (Abb. 11.52). Im Vitalpräparat wird deutlich, daß sie sich wie Granulozyten und Monozyten verformen und amöboid fortbewegen können (Abb. 11.53). Nur ein kleiner Anteil (bis 5 %) sind Lymphozyten mit einem größeren Durchmesser von Zytoplasma und Kern und einer stärkeren Basophilie des Zypoplasmas. Bei diesen handelt es sich um Immunoblasten, also „aktivierte“ Lymphozyten, wie sie sich nach Antigenkontakt aus „ruhenden“ Lymphozyten bilden

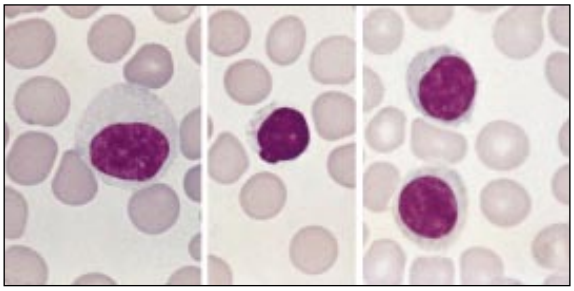


Abb. 11.52 Blutausstrich. Lymphozyten

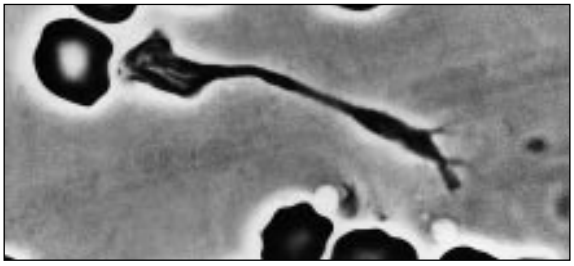


Abb. 11.53 Lymphozyt in amöboider Fortbewegung nach links (Phasenkontrastoptik)

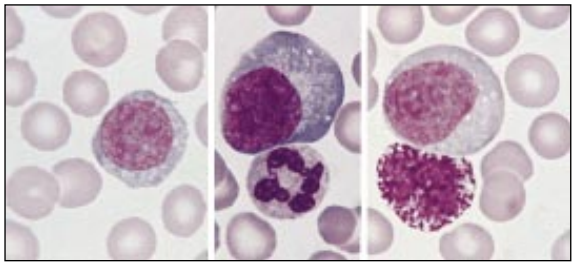


Abb. 11.54 Blutausstrich bei Mononucleosis infectiosa, die oberen Zellen sind Lymphoidzellen = aktivierte Lymphozyten

(Abb. 11.54). Eine solche Umwandlung ist bei T-Lymphozyten auch in der Lymphozyten-Kurzzeitkultur nach Einwirkung von Mitogen zu beobachten.

Zytomorphologisch ist den Lymphozyten eine Zugehörigkeit zur B- oder T-Zellreihe nicht anzusehen. Dies ist nur bei ausgereiften B-Zellen, den Plasmazellen möglich. Eine eindeutige Kennzeichnung von B- und T-Lymphozyten sowie ihrer zugehörigen Stamm-, Vorläufer- und Reifungsstufen ist durch eine immunologische Phänotypisierung mittels monoklonaler Antikörper zu erreichen (Abb. 11.51).

11.4.2 Lymphozytopenie und Lymphozytose

Bei Jugendlichen und Erwachsenen sind 1,5 bis $4{,}0 \times 10^9$/l Lymphozyten im Blut als normal einzustufen. Zahlenwerte unter $1{,}2 \times 10^9$/l sind bereits als Ausdruck einer *Lymphozytopenie* zu werten.

Zu einer solchen Verminderung kann es durch eine unzureichende Bildung, verstärkten Untergang oder Verlust kommen. Bei angeborenen Immundefekten liegt fast immer eine zu geringe Bildung von Lymphozyten vor. Dies findet man auch bei einigen erworbenen Immundefekten wie bei chronischer Niereninsuffizienz, aplastischer Anämie und der selektiven CD4-Lymphozytopenie bei AIDS. Als Ursache für den durch die HIV-Infektion bewirkten Immundefekt ist ein Befall der Helferzellen-Untergruppe der T-Lymphozyten (CD4) erkannt worden. Dagegen sind die Suppressor- und zytotoxischen T-Lymphozyten (CD8) zahlenmäßig normal, leicht erhöht oder erniedrigt. Außer der quantitatien Beeinträchtigung der Lymphozytenzahl bei AIDS wurde eine qualitative bzw. funktionelle Schädigung dieser Zellen, die für die Antigenerkennung zuständig sind, nachgewiesen. Eine solche Dysfunktion der Lymphozyten mit den sich daraus ergebenden Folgen für das Immungeschehen stellt sich auch nach Behandlung mit Glucocorticosteroiden sowie zytotoxisch-antineoplastisch oder antiinflammatorisch wirkenden Medikamenten ein, wodurch es zu verstärktem Untergang oder funktionellem Defizit der Lymphozyten kommt. Auch im Alterungsprozeß des menschlichen Organismus ist eine Verminderung der primären Immunreaktion durch die B-Lymphozyten kennzeichnend. Dabei sind bei alten Menschen besonders diejenigen Zellen vermindert, die auf eine Interaktion mit T-Lymphozyten angewiesen sind. Diese speziellen Veränderungen der Lymphozytenfunktion äußern sich in einer Verminderung der durch Mitogene angeregten Proliferationsintensität, in einer Verminderung der Suppression der B-Lymphozyten durch T-Zellen und in einer reduzierten zytotoxischen Aktivität der T-Zellen. Diese Veränderungen der Immunreaktion lassen das häufigere Auftreten schwerer Krankheiten bei alten Menschen durchaus verständlich erscheinen.

Eine ausgeprägte Lymphozytopenie kann auch durch einen Verlust von Lymphozyten bedingt sein. Zu einem derartigen Befund kommt es bei Fisteln größerer Lymphgefäßstämme sowie intestinaler Lymphangiektasie, einer kongenitalen, generalisierten Erkrankung, bei der es durch hypoplastisch angelegte Lymphgefäße im Darm zu Lymphstauungen, Lymphgefäßektasie und Austritt von Lymphe in das Darmlumen kommt. Außer Proteinen und Fetten gehen da-

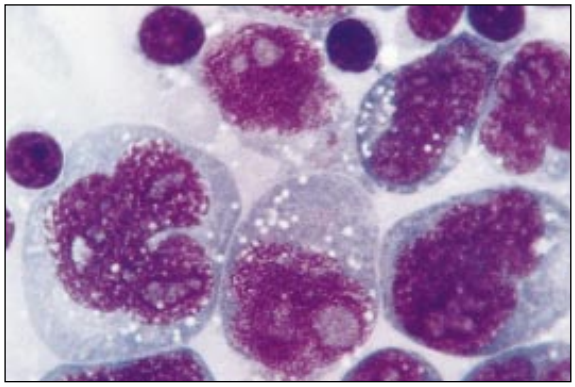


Abb. 11.55 Lymphknotenpunktausstrich. Hodgkin-Zellen
Linke Abbildungsseite: Sternberg-Reed-Zelle

bei auch Lymphozyten in einer Menge verloren, die in diesem Ausmaß nicht ersetzbar ist.

Eine *Lymphozytose* im Blut liegt vor, wenn die absolute Lymphozytenzahl $4{,}0 \times 10^9$/l übersteigt. Reaktive Lymphozytosen finden sich besonders bei virusbedingten Infektionskrankheiten wie Mumps, Röteln, Pertussis, Masern, Windpocken, Zytomegalie, Virushepatitis und Mononucleosis infectiosa.

Auch bei anderen Infektionskrankheiten tritt eine Lymphozytose auf, so bei Tuberkulose, Brucellose und Lues. Häufig ist eine Lymphozytose auch bei Thyreotoxikose, bei rheumatoider Arthritis und Colitis ulcerosa. Da reaktive Lymphozytosen besonders bei Kindern und Jugendlichen durchaus absolute Lymphozytenzahlen von 30×10^9/l und mehr erreichen können, wird eine eindeutige Abgrenzung zu leukämischen Lymphozytosen notwendig. Diese Möglichkeit ergibt sich dadurch, daß reaktive Lymphozytosen stets polyklonal sind, und es sich überwiegend um T-Lymphozyten handelt. Dagegen sind an den neoplastischen Lymphozytosen, die bevorzugt bei den lymphozytischen Non-Hodgkin-Lymphomen der Erwachsenen beobachtet werden, fast immer B-Lymphozyten beteiligt. Während neoplastische Lymphozytosen zytomorphologisch ein jeweils recht monotones Zellbild aufweisen, ergibt sich bei den reaktiven Lymphozytosen durch das Auftreten zahlreicher „aktivierter" Lymphozyten, die durch Antigenkontakt sich gerade zum Immunoblasten transformieren, zytomorphologisch ein recht abwechslungsreiches Bild hinsichtlich Größe, Form und Anfärbbarkeit (Abb. 11.54). Besonders bei der Mononucleosis infectiosa ist eine ausgeprägte reaktive Lymphozytose mit dem Auftreten großer lymphoider Zellen zu beobachten. Der Mononucleosis infectiosa liegt eine primäre Epstein-Barr-Virus-(EBV-)Infektion zugrunde. Das EBV ist ein B-lymphotropes Herpesvirus, das auch mit Karzinomen im nasopharyngealen Bereich und gewissen B-Zellen-Lymphomen (u. a. Burkitt-Lymphom) assoziiert ist (s. Abschnitt 4.4.3.4).

11.4.3 Hodgkin-Lymphome

Bei den Hodgkin-Lymphomen (HL; Syn.: Morbus Hodgkin, Lymphogranulomatose) handelt es sich um mit Fieberschüben verlaufende Krankheiten des lymphatischen Systems wahrscheinlich unifokalen Ursprungs, die sich durch verschiedene Varianten eines Granulationsgewebes auszeichnen.

Unter den beteiligten Zellen sind die Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen als pathognomonische neoplastische Zellen anzusehen (die in den meisten Fällen in weniger als 5 % – oft nicht einmal in 1 % – der Zellen des lymphogranulomatösen Gewebes vorliegen) (Abb. 11.55).

Bei den HL besteht ein eigentümliches, noch nicht erklärbares Miteinander von Tumorprogression und Entzündungsbild.

Bereits in frühen Stadien der HL sind eindeutige Defekte der T-Zellreihe erkennbar. Auch die generelle Lymphozytopenie ist als Folge des Tumorgeschehens aufzufassen. Dagegen ist die humorale Immunität eher stimuliert.

Die Ätiologie der HL ist unklar. Vieles deutet auf die ursächliche Bedeutung exogener Faktoren hin. So ist lediglich bei einem Viertel nicht-neoplastischer Lymphknotenvergrößerungen das Vorkommen des Epstein-Barr-Virus (EBV) nachgewiesen worden, während dies bei zwei Drittel der HL der Fall ist. Die Lokalisation von monoklonalem EBV-Genom und dessen spätem Antigen in praktisch allen (neoplastischen) Reed-Sternberg-Zellen weist auf eine mindestens stimulierende, wenn nicht sogar ätiologische Funktion des EBV, beziehungsweise seines RNA-Transskripts hin. Die Abkunft der neoplastischen Zellen, d. h. der Hodgkin- und der polyploiden Reed-Sternberg-Zellen aus der lymphozytären Reihe ist aufgrund zytogenetischer und immunphänotypischer Befunde naheliegend. Es existieren jedoch auch Hinweise für eine Zytogenese vom Monozyten-Makrophagen-System und zwar von den akzessorischen Zellen vom Typ der interdigitierenden Retikulumzellen

(die für das T-Zellen-System) oder von den follikulären dendritischen Zellen (die für das B-Zellen-System zuständig sind).

Die Epidemiologie weist in den letzten Jahrzehnten (durch verbesserte Diagnostik) eine Zunahme der Kranken mit HL auf. In Mitteleuropa beträgt die Neuerkrankungsrate 3,4 auf 100 000 der männlichen und 2,3 auf 100 000 der weiblichen Bevölkerung. Vom 25. Lebensjahr an nehmen die HL relativ und absolut mit steigendem Alter zu. In Europa und in den USA haben die HL eine bimodale, altersspezifische Inzidenzrate mit einer besonderen Häufung zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und einer weiteren jenseits des 50. Lebensjahres. Letztere Gruppe umfaßt die Hälfte der Erkrankten.

Im Vordergrund der Symptomatik stehen schmerzlose Lymphknotenschwellungen. Vom Patienten wird das Auftreten vergrößerter Lymphknoten am Hals meistens als erstes Symptom registriert. (Beim Gesunden sollten Lymphknoten nicht tastbar sein!).

Mediastinale, abdominale und retroperitoneale Lymphknotenvergrößerungen werden in der Regel erst im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik festgestellt.

Ein weiteres eindrucksvolles Initialzeichen ist das Fieber, das remittierend oder septisch sein kann. Bei einem Teil der Kranken kommt es zu schubweisen Temperaturerhöhungen mit fieberfreien 2–3wöchigen Intervallen (Fieber vom Pel-Ebstein-Typ).

Weitere Symptome sind Appetitlosigkeit, Mattigkeit und Gewichtsverlust. Jeder 3. Kranke klagt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über Pruritus. Nachtschweiß sowie Alkoholschmerzen und -unverträglichkeit sind weitere Allgemeinsymptome. Eine Einflußstauung am Hals und/oder den Armen weist bereits auf umfangreiche mediastinale Lymphome hin, die den venösen Rückfluß behindern. Auch das Vorliegen einer Anämie ist Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums. Husten und Atemnot sind Symptome, die einen Befall der Lunge aufzeigen, der in Form grobknotiger oder disseminierter kleinerer Herde auftreten kann. Ausgangsorte einer hämatogenen Metastasierung sind Gefäßeinbrüche durch das Tumorgewebe. In fortgeschrittenen Krankheitsphasen sind Ergüsse in den serösen Höhlen nicht selten. Bei jedem 5. Kranken mit HL ist früher oder später eine Skelettbeteiligung nachweisbar, wobei eher osteolytische als osteosklerosierende Herde auftreten. So sind durch den Zusammenbruch von Wirbelkörpern Querschnittslähmungen möglich.

Die Diagnose umfaßt zwei Stufen: In einer ersten Stufe ist die Verdachtsdiagnose durch eine histologische Untersuchung von suspektem Gewebsmaterial ausreichender Größe zu sichern.

Grundsätzlich ist die Exstirpation jeder länger als drei Wochen bestehenden, ursächlich ungeklärten Lymphknotenschwellung zwecks histologischer Klärung zu veranlassen.

Eine zytologische Diagnose vom Bioptat einer Lymphknotenpunktion erfordert stets die histologische Bestätigung. Stehen mehrere Lymphknotenareale zur Exstirpation zur Auswahl, so sind die supraklavikulären oder zervikalen Lymphknoten den axillären und inguinalen vorzuziehen. Dem Chirurgen ist der zu exstirpierende Lymphknoten zu bezeichnen!

Die Vielfalt der *histologischen Befunde* bei HL wird entsprechend der Rye-Klassifikation folgendermaßen unterteilt:

1. lymphozytenreiche Form
2. noduläre Sklerose
2.1 Grad 1: geringe Malignität
2.2 Grad 2: höhere Malignität
3. gemischtzellige Form
4. lymphozytenarme Form.

Die häufigste Form der HL bildet mit einem Anteil von 60 % die noduläre Sklerose. Dabei ist die Unterteilung aufgrund des unterschiedlichen Anteils an Lymphozyten und neoplastischen Zellen von prognostischem Wert, da die Überlebenszeiten von Grad 1 günstiger sind. Die lymphozytenreichen HL (etwas 3–5 %) haben eine relativ gute Prognose mit einer Überlebensrate von 90 %, wenn die diffusen Formen unberücksichtigt bleiben. Nicht selten (in 3–10 %) entstehen gerade aus diesen Formen großzellige, hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. Immunhistochemisch ist diese lymphozytenreiche Form von anderen abgrenzbar. Etwa 10 % der HL erlauben keine eindeutige Zuordnung zu einer der erwähnten Formen. Die Schwierigkeiten einer vereinfachenden Klassifikation bei dieser recht variantenreichen Histologie äußern sich darin, daß lymphozytenarme, Hodgkin-Zell-arme Narbenstadien mit den zwar lymphozyten-

armen, jedoch Hodgkin-Zell-reichen Formen in einer Gruppe geführt werden.

Spezifische Laborwerte bei HL existieren nicht, wohl aber Anhaltspunkte für Aktivität und Prognose.

Zuverlässige *Aktivitätszeichen* bei HL sind:

- Erythrozytensenkungsreaktion (erhöht)
- alkalische Serumphosphatase (erhöht)
- α_2-Immunglobulinvermehrung im Serum
- Lymphozytopenie und Eosinophilie im Differentialblutbild.

Aminotransferasenbestimmung und Kreatininclearance sollten im Untersuchungsprogamm enthalten sein.

Wesentlicher als die histologische Zuordnung eines HL für seine Prognose – und damit auch für die einzuschlagende Therapie – ist die möglichst umfassende Feststellung der Ausbreitung des neoplastischen Geschehens als 2. Stufe der Diagnostik („staging").

Entsprechend der Ann-Arbor-*Klassifikation* (1971) werden folgende 4 Stadien unterschieden:

Stadium I: Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I_N) oder nur eines extralymphatischen Organs (I_E).

Stadium II: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfell (II) oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II_E).

Stadium III: Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), der auch von einem lokalisierten Befall extralymphatischer Organe begleitet sein kann (III_E) oder Beteiligung der Milz (III_S) oder von beiden (III_{ES}).

Stadium IV: Disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Geweben mit oder ohne Lymphknotenvergrößerung. Der Grund für die Einordnung des Patienten in das Stadium IV soll durch Angabe der Lokalisation der Erkrankung mit dem entsprechenden Symbol bezeichnet werden.

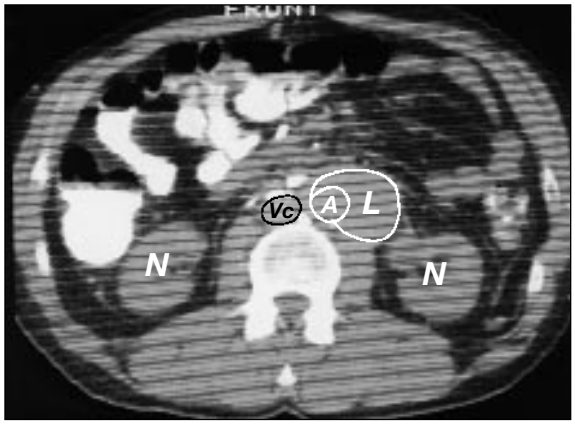


Abb. 11.56 Computertomographie. Darstellung paraaortaler Lymphknotenschwellungen bei Hodgkin-Lymphom (L). A = Aorta, Vc = Vena cava, N = Niere

Den lymphatischen Geweben werden zugeordnet: Lymphknoten, Milz, Thymus, Rachenring, Peyer-Plaques, Appendix. Ein Hodgkin-Herd in der Leber bedingt stets eine Zuordnung zum Stadium IV.

Wegen therapeutischer Konsequenzen wird das Stadium III wie folgt unterteilt:
Stadium III_1: Befall lymphatischer Organe kranial vom Truncus coeliacus einschließlich Milz,
Stadium III_2: zusätzlicher oder ausschließlicher Befall tiefer paraaortaler sowie iliakaler und inguinaler Lymphknoten.

Alle Stadien werden mit dem *Zusatz „B"* versehen, wenn wenigstens eines der folgenden drei Allgemeinsymptome vorhanden ist:

- *Fieber* über 38 °C ohne anderweitig erklärbare Ursache
- sonst nicht erklärbarer *Nachtschweiß* und
- sonst nicht erklärbare *Gewichtsabnahme* von mehr als 10 % des Körpergewichts in den zurückliegenden 6 Monaten.

Bei Fehlen dieser Symptome wird der *Zusatz „A"* dem Stadium zugeordnet.

Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik sind folgende Untersuchungen obligat:

- Bildgebende diagnostische Verfahren: Röntgen-Untersuchung des Thorax in 2 Ebenen und Computertomographie (CT) des Thorax sowie Sonographie und CT des Abdomens (Abb. 11.56, 11.57) Eine bipedale Lymphangiographie ist bei diskrepanten Sonographie- und CT-Befunden, bei unauffälligem CT-Befund des Abdomens sowie bei geplanter Bestrahlung vorzunehmen (Abb. 11.58). (Die



Abb. 11.57 Ultraschall-Untersuchungsbefund mit Compound-Gerät. Längsschnitt. Darstellung paraaortaler Lymphknotenschwellungen (LKS) bei Hodgkin-Lymphom



Abb. 11.58 a Lymphographie. Normalbefund: unauffällige Lymphknoten lumbal und iliakal (Ausschnitt)



Abb. 11.58 b Lymphographie bei Hodgkin-Lymphom, Stadium IIIB. (Zustand nach wiederholter Polychemotherapie) Befall der Lymphknoten links iliakal und beiderseits lumbal, Speicherphase (Ausschnitt)

histologische Kontrolle paraaortaler Lymphknoten ergab jedoch in 50 % falsch-negative Befunde durch die Lymphangiographie. Für die Therapieplanung sind besonders falsch-positive Lymphographiebefunde bedeutungsvoll, da sie eine fehlerhafte Einordnung in ein generalisiertes Stadium veranlassen.)

- *Knochenmarkdiagnostik* mit einer Stanzbiopsie zur histologischen Untersuchung.
- *Skelettszintigramm*, wenn nicht bereits mit bildgebenden Verfahren Hodgkin-Herde nachgewiesen wurden. Szintigraphische Untersuchungen von Milz und Leber sind nicht notwendig.
- *EKG und Echokardiographie.*
- *Lungenfunktionsbefund.*

Wenn bis zu diesen Untersuchungsschritten zunächst eine Zuordnung zu den Stadien I bis III erfolgte, so ist eine

- *Leberbiopsie* als Blindpunktion, besser eine
- *Laparoskopie mit gezielter Leberpunktion (wenn keine explorative Laparotomie vorgesehen ist)*

vorzunehmen.

Organspezifische Untersuchungen werden bei entsprechendem Verdacht notwendig.

Die bisherigen Untersuchungen begrenzen als klinische Verfahren die Diagnostik („clinical

staging“ CS), wobei u. a. ein miliarer Befall der Milz durch die zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren nicht erkannt werden kann. Um derartige Befunde aufzuspüren bzw. auszuschließen ist eine *explorative Laparotomie mit Splenektomie* erforderlich („pathological staging“ PS). Eine derartige invasive diagnostische Maßnahme ist nur dann angemessen, wenn alle vorangegangenen Untersuchungsergebnisse eine ausschließliche Strahlentherapie rechtfertigen würden (CS I oder II)!

Das Ziel dieser invasiven erweiterten Diagnostik ist die den bildgebenden diagnostischen Verfahren entgehenden Tumormanifestationen (insbesondere miliare Herde der HL in der Milz) auszuschließen und dadurch nur sichere Stadien I und II (PS I und II) der Strahlentherapie zuzuführen und diesen Patienten die Chemotherapie zu ersparen.

Die explorative Laparotomie mit Splenektomie ist heute hinsichtlich ihres chirurgischen Vorgehens weitgehend standardisiert. Unter der Operation kann eine Inspektion und Palpation der abdominalen Organe erfolgen. Aus paraaortalen und iliakalen Regionen werden Lymphknoten exstirpiert und histologisch untersucht. Bei der Splenektomie besteht ein niedriges Operationsrisiko, jedoch kommt es postoperativ zu einem ungünstigen Immunverhalten, so daß wegen der Gefahr einer Pneumokokkensepsis präoperativ eine Pneumokokkenvakzination notwendig ist.

Die Differentialdiagnose der unilokulären, multitopen oder generalisierten Lymphknotenschwellung ohne Exanthem hat zunächst die entzündlichen Lymphadenitiden zu berücksichtigen, von denen die Toxoplasmose in Mitteleuropa am häufigsten ist. Bei jedem Fieber unbekannter Ursache (FUU) ist besonders auch nach malignen Lymphomen zu fahnden.

Die Therapie der HL kann als ein Musterbeispiel einer effektiven Tumortherapie mit ionisierender Strahlung und/oder zytostatisch wirkenden Chemotherapeutika angesehen werden. Die Annahme einer unilokulären Entstehung der Krankheit und ihre Ausbreitung mit dem Lymphstrom ist eine der Prämissen der Behandlung, die dieses biologische Verhalten zu berücksichtigen hat. Entscheidend ist das gute Ansprechen des lymphogranulomatösen Gewebes auf die ionisierende Strahlung. Jede Verzögerung des Therapiebeginns ist unbedingt zu vermeiden!

Allgemeine Therapiestrategien bei Hodgkin-Lymphomen:

Günstige Prognose PS I und II ohne Risikofaktoren	Strahlentherapie „extended field irradiation“ 40–45 Gy
Intermediäre Prognose I und II mit Risikofaktor, III A	Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie
Ungünstige Prognose III B, IV A und IV B	Polychemotherapie, eventuell additive Strahlentherapie

Günstige Prognosegruppe:

Durch eine alleinige Strahlentherapie können nur lokalisierte Krankheitsstadien (Stadien I und II) mit entsprechender Sicherheit geheilt werden.

Offenbar erlaubt nur ein „pathological staging“ eine hinreichend sichere Ausbreitungsdiagnostik als Voraussetzung für eine kurative Strahlentherapie. Die Analyse großer Patientenkollektive ergab, daß sich bei Vorliegen von Risikofaktoren in den Stadien I und II die Behandlungsergebnisse nach alleiniger Strahlentherapie verschlechtern.

Intermediäre Prognosegruppe:
In den letzten Jahren wurden Risikofaktoren beschrieben, die die Rezidivgefahr bei alleiniger Strahlentherapie erhöhen. Diesen *Riskofaktoren* sind zuzurechnen:

- großer Mediastinaltumor
- isolierter extralymphatischer Befall („E-Stadium“)
- hohe Erythrozytensenkungsreaktion
- Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen
- massiver Milzbefall (mehr als 3 Knoten oder diffuser Befall)

Ein Stadium I oder II mit mindestens einem dieser Risikofaktoren ist daher mit einer Chemotherapie (von reduzierter Dauer, 2 Zyklen = 3 Monate) zu behandeln. Bei Patienten im Stadium III A besteht bei alleiniger Strahlentherapie ein Rezidivrisiko von etwa 50 %, so daß auch bei dieser Gruppe eine initiale Kombinationsbehandlung vorzunehmen ist.

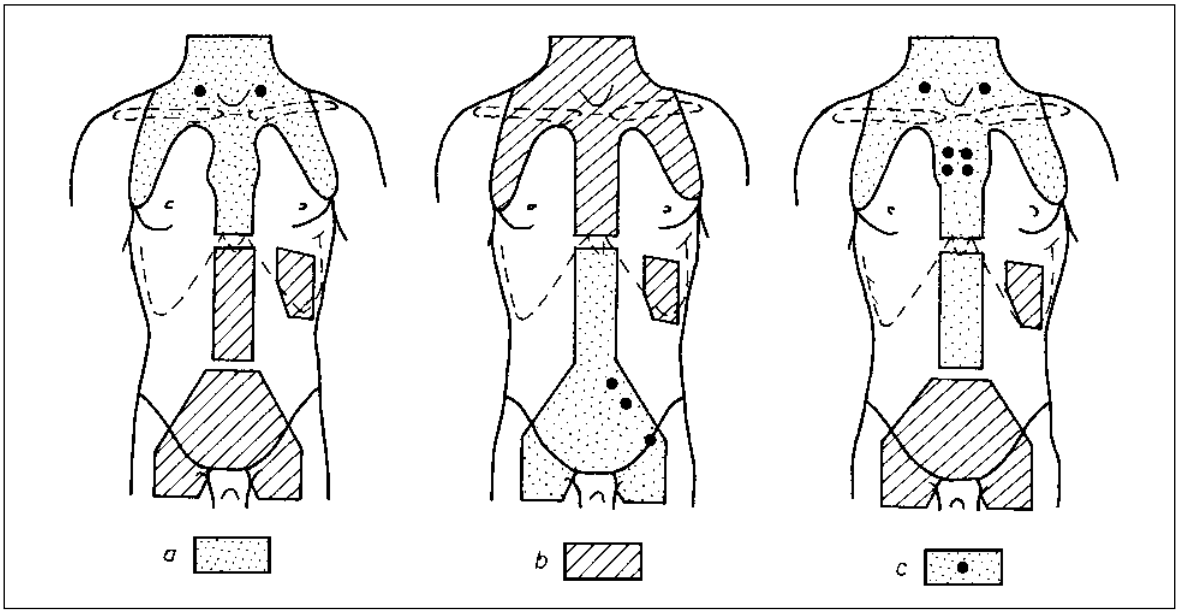


Abb. 11.59 Strahlentherapie bei Hodgkin-Lymphomen
a) bestrahlte Bezirke bei Bestrahlung eines erweiterten Feldes („extended field irradiation")
b) zusätzlich bestrahlte Bezirke bei Bestrahlung aller Lymphknotenregionen („total nodal irridiation")
c) primär vom Hodgkin-Lymphom befallene Lymphknotenregionen

Ungünstige Prognosegruppe

Für die Stadien III B und IV kommt als geeignete Initialbehandlung eine intensive Polychemotherapie in Betracht.

In Studien wird derzeit überprüft, ob bei Vorhandensein großer Tumormassen je nach deren Lokalisation eine Bestrahlung und/oder eine Hochdosis-Chemotherapie mit Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation angewendet werden sollte.

Strahlentherapie
Die Strahlentherapie erfordert ausreichende Strahlendosen (40–45 Gy) in Großfeldtechnik (oberes Mantelfeld bzw. „umgekehrtes Y-Feld" [Abb. 11.59]). Im Vergleich zur Einzelfeldtechnik hat sich die Großfeldtechnik als überlegen erwiesen, wobei die Gefahr einer Unter- bzw. Überdosierung in den Feldgrenzen vermieden werden kann. Individuell angefertigte Bleiblöcke schützen strahlensensible Organe wie Lunge, Herz und Rückenmark. Moderne Therapiegeräte (Linearbeschleuniger) ermöglichen eine homogene Durchstrahlung mit einer exakten Begrenzung und akzeptabler Hautbelastung.

Nur solche Patienten mit HL, die nach Laparotomie den Stadien PS I A oder PS II A zugeordnet wurden und bei denen keine Risikofaktoren vorliegen, sollten ausschließlich eine Strahlentherapie erhalten.

Auch bei diesen lokalisierten Stadien werden alle Lymphknotenareale einer Körperhälfte (d. h. ober- oder unterhalb des Zwerchfells) einer Bestrahlung unterzogen. Oberhalb des Zwerchfells sind dies die Lymphknoten des Halses, der Supra- und Infraklavikulargruben, der Axillen und des Mediastinums. Infradiaphragmal werden die aortalen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten bestrahlt. Bei einem Befall der mediastinalen oder paraaortalen Lymphknoten im Stadium I oder II sind auch die angrenzenden Regionen eines „extended field" zu bestrahlen, wenn sie außerhalb des ursprünglichen Bestrahlungsfeldes liegen. Die Rezidivbestrahlung sollte möglichst mit der gleichen, d. h. wie für die Primärbestahlung verwendeten Referenzdosis, erfolgen.

Chemotherapie
Die Chemotherapie der HL stützt sich auf die Anwendung mehrerer Zytostatika, so auf die Alkylanzien Mustargen, bzw. Stickstofflost oder Chlormethin, das meist durch Cyclophosphamid ersetzt wird, auf die Vinca-Alkaloide Vincristin (Oncovin®) oder Vinblastinsulfat, auf Procarbacin und Prednisolon in folgenden Mengen

und zeitlicher Anwendung als *COPP-(oder CVPP-)Schema* (Abb. 11.60):

Cyclophosphamid	650 mg/m² i.v.	Tag 1 + 8
Vincristin (Oncovin®)	1,4 mg/m² i.v. (max. 2 mg)	Tag 1 + 8
Procarbacin	100 mg/m² p.o.	Tag 1 bis 14
Prednisolon	40 mg/m² p.o.	Tag 1 bis 14

Vincristin wird wegen seiner Neurotoxizität vielfach durch Vinblastin ersetzt.

Derzeit erhalten Patienten mit einer intermediären Prognose 2 Zyklen (3 Monate), Patienten mit ungünstiger Prognose insgesamt 4 Zyklen (6 Monate) einer derartigen Kombinationstherapie, die ambulant durchgeführt werden kann.

Ein quantitativer Abstrich an den Dosierungen sollte nicht erfolgen. Auch ist der vorgesehene Zeitraum nicht zu verlängern, d. h. eine hohe Dosisintensität (Dosis/Zeiteinheit) ist einzuhalten. Die Applikation der vorgesehenen Zytostatikadosierung im vorgegebenen Zeitraum verhindert am ehesten die Ausbildung zytostatikaresistenter Klone.

Das COPP- bzw. CVPP-Schema bewirkt bei initialer Anwendung bei mehr als 60 % der Patienten eine komplette Remission. Bei mehr als 30 % der Kranken mit Vollremission kommt es allerdings innerhalb von 5 Jahren zu einem Rezidiv, zumeist schon 18 Monate nach Abschluß der Initialbehandlung.

Ein zyklischer Wechsel zwischen CVPP-Schema und der folgenden Zytostatikakombination mit einem Anthracyclin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (Dimethyl-Triazeno-Imidazol-Carboxamid, DTIC) als ABVD-Schema erhöht die Remissionsrate und führt zu einem längeren kranksheitsfreien Überleben.

ABVD-Schema (im Wechsel mit CVPP):

Adriamycin (Doxorubicin)	25 mg/m² i.v.	Tag 29 + 43
Bleomycin	10 mg/m² i.v.	Tag 29 + 43
Vinblastinsulfat	6 mg/m² i.v.	Tag 29 + 43
Dacarbacin (DTIC)	375 mg/m² i.v.	Tag 29 + 43
Wiederholung		Tag 57

Die Behandlung der Patienten mit malignen Lymphomen ist eine verantwortungsvolle, komplizierte Betreuungsaufgabe, die einen hochspezialisierten Arzt erfordert. Dem Hausarzt kommen im Rahmen der Betreuung verschiedene Aufgaben zu, wobei seine Einstellung zur Therapie die Motivation des Patienten zur Tumortherapie wesentlich beeinflussen kann. *Unerwünschte Wirkungen der Therapie* sollten vom Hausarzt frühzeitig erkannt werden. Interaktionen der Therapie zu Zweitkrankheiten wie Diabetes mellitus oder Hypertonie erfordern seine besondere Aufmerksamkeit. Sowohl eine erhöhte Akuttoxizität als auch Auswirkungen einer Langzeittoxizität einschließlich Sekundärneoplasien beeinträchtigen die Prognose und die Lebensqualität im Krankheitsverlauf.

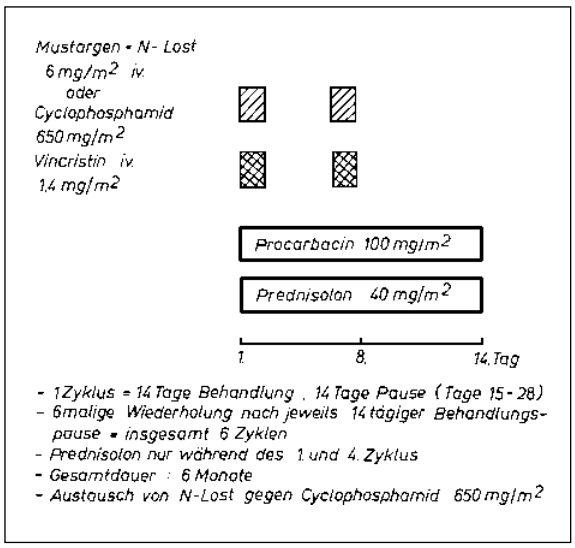


Abb. 11.60 Polychemotherapiechema zur Remissionsinduktion nach de Vita, MOPP- bzw. CVPP-Schema

Während der Strahlen- und Zytostatikabehandlung sollten wöchentlich Laborwertkontrollen (Hämoglobin, Leukozyten) und Untersuchungen zur Erfassung von Blutungs- und Infektionssymptomatik erfolgen.

Später sind diese in größeren Abständen vorzunehmen.

Die unerwünschten Wirkungen von Strahlen und Zytostatikatherapie in Form von Übelkeit und Erbrechen lassen sich durch Antiemetika unterdrücken. Reichliche Flüssigkeitsaufnahme und die prophylaktische Gabe von Uromitexan (Mesna®) verhindern das Auftreten einer hämorrhagischen Zystitis. Die ersten Anzeichen einer Neurotoxizität sind vielfach Parästhesien an Fingern und/oder Zehen sowie eine Tendenz zu Obstipation (infolge intestinaler Neurotoxizität),

so daß ein Wechsel von Vincristin zu Vinblastin zweckmäßig ist. Durch Vitamin-B-Substitution gehen die Parästhesien eher zurück. Eine temporäre Störung ist das *Lhermitte-Syndrom*, das bei etwa 10 % der Patienten, die eine Mantelfeldbestrahlung erhalten haben bis 6 Monate nach Abschluß der Strahlentherapie auftritt. Dabei kommt es zu einschießenden elektrisierenden Mißempfindungen in den Armen bei Nackenbeugung. Es verschwindet ohne Therapie. Lokalisierte radiogene Neuropathien durch eine starke Fibrose treten lediglich nach hohen Dosen im Rahmen von Rezidivbestrahlungen auf.

Die recht seltene *radiogene Myelopathie* sollte bei korrekter Technik und Dosierung zu vermeiden sein. Symptomatische pulmonale Strahlenreaktionen sind bei einer Mantelfeldbestrahlung ohne ein stark verbreitertes Mediastinum bei üblicher Dosierung selten. Bei starker Mediastinalverbreiterung steigt jedoch das Risiko einer symptomatischen pulmonalen Reaktion. Ein bis drei Monate nach Bestrahlung auftretende Symptome wie Husten, Belastungsdyspnoe und Fieber erfordern die Verabfolgung von Corticosteroiden. Die nach Bleomycin selten zu beobachtende *Alveolitis* ist ebenfalls mit Corticosteroiden zu behandeln, um eine Fibrosierung aufzuhalten. Mit mikrobiell bedingten Infektionen infolge einer durch die Therapie provozierten Immuninsuffizienz ist zu rechnen. Die Tendenz zu *Herpes-zoster-Infektionen* ist bei HL erhöht. Hier ist frühzeitig eine antivirale Behandlung angezeigt (Aciclovir-Na). Anthracycline wirken dosisabhängig kardiotoxisch, wobei Mediastinalbestrahlung und Cyclophosphamidtherapie das *Risiko eines Myokardschadens* noch erhöhen. Unter einer Anthracyclinbehandlung sind deshalb wiederholte Kontrollen von EKG und Echokardiographie auch bei klinisch unauffälligen Patienten notwendig. Während der zytostatischen und aktinischen Behandlung ist eine zuverlässige Kontrazeption notwendig.

Das *Rezidiv* eines HL erfordert erneute Behandlung. Kommt es erst nach 12 Monaten zum Wiederauftreten der Erkrankung und zeigt sich diese ohne B-Symptomatik sowie mit einem begrenzten nodalen Befall, so kann bei kurativer Zielsetzung durchaus eine Bestrahlung oder eine Chemotherapie mit nicht kreuzresistenten Zytostatika angebracht sein.

Bei einem Frührezidiv ist mit einer hochdosierten Chemotherapie und autologer Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation bei einem relativ großem Anteil dieser Kranken eine langanhaltende Remission zu erreichen.

Insbesondere sind durch die Anwendung von Zytokinen nach Verabfolgung von Zytostatika Blutstammzelltransplantate zu gewinnen, mit denen eine rasche hämopoetische Rekonstitution nach Hochdosistherapie zu erzielen ist. Das Risiko einer Transplantation kann dadurch gesenkt werden. Nach Abschluß der Behandlung sind Kontrollen des primär pathologischen Lymphadenogramms sowie aller primären pathologischen Befunde mit den entsprechenden Untersuchungsmethoden notwendig. In regelmäßigen Abständen sind vom Hausarzt in Abstimmung mit dem Spezialisten Nachsorgeuntersuchungen vorzunehmen. Bei Verdacht auf ein Erkrankungsrezidiv ist eine erweiterte Diagnostik wie im primären Untersuchungsprogramm einzuleiten.

Prognose. Die Therapieergebnisse bei fortgeschrittenen malignen Lymphomen – dies gilt für HL und für Non-Hodgkin-Lymphome – sind weiterhin unbefriedigend. Insgesamt konnten jedoch durch ein stadienadaptiertes Vorgehen Verbesserungen der Langzeitüberlebensraten erzielt werden. Diese liegen für Patienten der Stadien I und II A derzeit zwischen 80 und 90 %. Ergeben sich Risikofaktoren bei den Stadien I und II A, so werden Vollremissionsraten von 80 % erreicht (Deutsche Morbus-Hodgkin-Studie). Die Patienten mit den Stadien III B und IV erreichen nur in 63 % eine Vollremission. Noch immer sind Rezidive häufig, so daß dauerhafte Heilungen nur bei höchstens der Hälfte der Kranken mit HL derzeit möglich sind. Die relativ günstige Entwicklung der Langzeitüberlebensraten in den letzten Jahrzehnten bei Patienten mit HL hat zur Folge, daß therapiebedingte Zweit-Neoplasien (als solide Tumore und akute Leukämien) vermehrt auftreten und zwar in den verschiedenen Statistiken zwischen 3 und 15 %.

11.4.4 Non-Hodgkin-Lymphome

11.4.4.1 Vorbemerkungen

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Neoplasien des lymphatischen Gewebes, wobei davon ausgegangen wird, daß jedes der NHL von bestimmten physiologisch vorhandenen Vor- und Differenzierungsstufen der Lymphozytopoese abzuleiten ist (Abb. 11.61).

Dadurch ergibt sich eine Vorgabe für ihre Klassifizierung. Zytomorphologische, histopathologische, zytochemische und in jüngster Zeit beson-

Tabelle 11.12 Aktualisierte Kiel-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (1988), ergänzt 1992

B	T
Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad	
Lymphozytisch chronische lymphozytische Leukämie Prolymphozytenleukämie Haarzellenleukämie	Lymphozytisch chronische lymphozytische Leukämie Prolymphozytenleukämie
Lymphoplasmozytisch/-zytoid (Immunozytom) Plasmozytisch	Kleinzellig zerebriform Mycosis fungoides, Sezary-Syndrom Lymphoepitheloid (Lennert-Lymphom)
Zentroblastisch-zentrozytisch follikulär ± diffus diffus	Angioimmunoblastisch (AILD, LgrX) T-Zonenlymphom
Zentrozytisch Monozytoid, einschl. Marginalzonenzellen	Pleomorph, kleinzellig (HTLV1 ±)
Lymphome von hohem Malignitätsgrad	
Zentroblastisch	Pleomorph, mittelgroßzellig und großzellig (HTLV1 ±)
Immunoblastisch Großzellig anaplastisch (CD30+) Burkitt-Lymphom	Immunoblastisch (HTLV ±) Großzellig anaplastisch (CD30+)
Lymphoblastisch	Lymphoblastisch
Seltene Typen	Seltene Typen

ders auch immunologische Analysen von Differenzierungsantigenen auf der Zelloberfläche mittels monoklonaler Antikörper ermöglichen Zuordnungen zu den verschiedenen Entitäten der B- und T-Zellreihen (Abb. 11.61).

Entsprechend dem klinischen Verhalten wird zwischen niedrigmalignen und hochmalignen NHL unterteilt.

Außer der Erfassung begrenzter Cluster of Differentiation (CD) als Beleg für ein monoklonales Wachstum lassen sich auch Chromosomenanomalien als Marker nutzen.

Schwerkettenrearrangements von Immunglobulinen oder Rezeptorgenumlagerungen von T-Zellrezeptoren können durch molekulargenetische Verfahren als klonale Tumorzellmarker erkannt werden. Zytogenetische Untersuchungen lassen bei NHL Translokationen erkennen, die als genetische Marker von Tumoren anzusehen sind. In Verbindung mit einer Translokation steht die Aktivierung bzw. Deregulierung bestimmter zellulärer Onkogene. Klonale Chromosomenanomalien wurden in 76–100 % der NHL nachgewiesen, wobei die Aberration im Genom nicht zufallsverteilt, sondern mit dem histologischen Typ, dem Immunphänotyp und dem klinischen Verlauf korrelieren. So wird die Translokation t(14,18) (q32, q21) bei 55 % der NHL niedriger Malignität festgestellt. Bei dem sich von den Keimzellen ableitenden NHL, dem zentroblastisch-zentrozytischen malignen Lymphom, liegt die Translokation t(14,18) sogar mit einer Inzidenz von 85 % vor. Die Burkitt-Lymphom-Zellen und die ALL-Zellen vom Burkitt-Typ sind durch die Translokation t(8,14) ausgezeichnet. Gelegentlich werden in Familien zwei oder drei gleichartige NHL beobachtet, so daß eine hereditäre Disposition in Betracht kommt. Die Beteiligung einer viralen Infektion an der Pathogenese von NHL ist bisher lediglich für die Zellen des endemischen Burkitt-Lymphoms bestätigt, bei dem das Genom und virusspezifische Antigene des Epstein-Barr-Virus gefunden wurden.

Klassifikation. Für die verschiedenen Entitäten der NHL existieren nebeneinander unterschiedliche Bezeichnungen. Da für die Nomenklaturvorschläge keine einheitlichen Kriterien, sondern zytomorphologische, zytogenetische, immunologisch-funktionelle oder histologisch-strukturelle Verfahren Anwendung fanden, wurde bei der Namensgebung nicht von einheitlichen Prämissen ausgegangen. Im deutschsprachigen Raum hat sich die von Lennert 1978 eingeführte *Kiel-Klassifikation* durchgesetzt, die verschiedentlich aktualisiert wurde (Tab. 11.12).

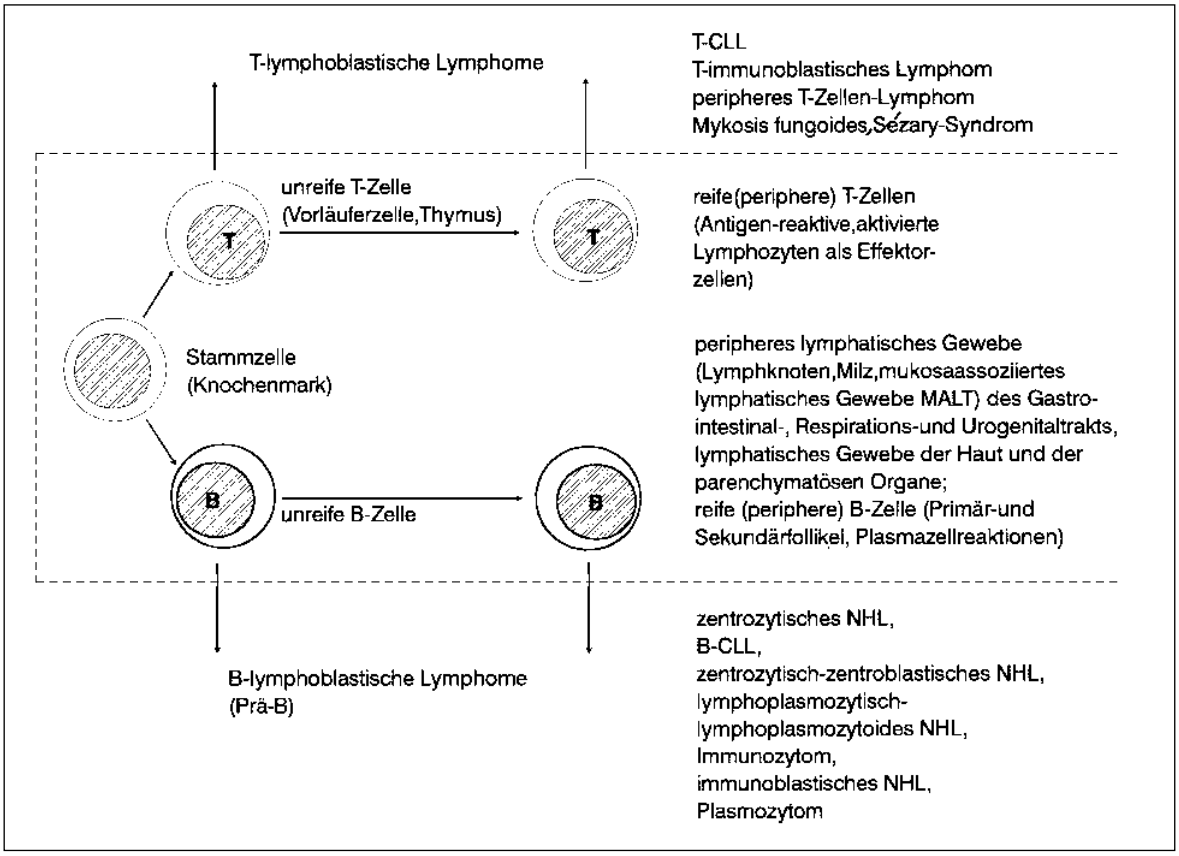


Abb. 11.61 Morphologische und funktionelle Aspekte des normalen und pathologisch veränderten lymphatischen Gewebes (nach E. Kaiserling, in: Földi & Kubik, Lehrbuch der Lymphologie, Fischer, Stuttgart, 1991)

Die „New Working Formulation" einer internationalen Expertengruppe dient der besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Nomenklaturen.

Die Kiel-Klassifikation gründet sich auf folgende Merkmale der NHL:

- Die zelluläre Zusammensetzung des Lymphoms steht im Vordergrund; das Wachstumsmuster ist lediglich sekundäres Kriterium.
- Die Trennung von niedrig- und hochmalignen Lymphomen erfolgt nach zytologischen Kriterien, d. h. bei einem Überwiegen von „Zyten" erfolgt eine Zuordnung zu den niedrigmalignen, von „Blasten" zu den hochmalignen NHL.
- Die Abgrenzung von niedrig- und hochmalignen NHL gilt auch für die sekundären (meist hochmalignen) Lymphome.
- Mittels immunologischer Methoden wurden weitere Lymphomentitäten als B- bzw. T-Zellen-Lymphome bestimmt.

Die Kiel-Klassifikation schließt neben den nodalen, d. h. auf das lymphatische System begrenzte NHL, auch kutane Lymphome ein. Außerhalb des lymphatischen Gewebes sind deshalb die von den nodalen Lymphomen morphologisch abweichenden *extranodalen Lymphome als eigene Entitäten* definiert worden. Diesen werden zugerechnet:

- Lymphome des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes („mucosa associated lymphoid tissue" MALT) der Darm-, Urogenital- und Bronchialgewebe,
- mediastinale B-Zellen-Lymphome,
- Granuloma gangraenosum (letales Mittelliniengranulom),
- lymphomatoide Granulomatose („Liebow's disease"),
- polymorphe B-Zellen-Lymphome bei Immunsuppression (HIV, Transplantation).

Im Unterschied zum Hodgkin-Lymphom liegen bei einem Kranken mit NHL häufiger aufgrund von Biopsien unterschiedlicher Lokalisation

verschiedene NHL-Entitäten vor (20–33 %, je nach Untersucher). Neben simultanem Vorkommen verschiedener Histologien von unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen sind auch differente histologische bzw. zytologische Befunde in *einer* Lymphknotenregion möglich.

B- und T-Zellen-NHL liegen etwa in einem Verhältnis von 80:20 vor. Das Verhältnis von niedrig- zu hochmalignen Lymphomen innerhalb der B-Zellreihe beträgt etwa 2,2:1.

Das zweithäufigste NHL der B-Zellreihe ist das zentroblastisch-zentrozytische Lymphom. Bei den T-Zellen-Lymphomen ist das Verhältnis von niedrig- zu hochmalignen Lymphomen etwa gleich, wobei die relativ häufigen kutanen T-Zellen-Lymphome nicht berücksichtigt sind. Unter den niedrigmalignen Lymphomen dominiert das angioimmunoblastische Lymphom, das auch die Bezeichnungen „angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia“ (AILD) bzw. Lymphogranulomatose X führt. Das lymphoblastische Lymphom sowie das pleomorphe, mittelgroßzellige und großzellige Lymphom sind die häufigsten hochmalignen NHL.

Bereits die Zuordnung zu niedrig- bzw. hochmalignen Lymphomen entspricht einer *Aussage zur Prognose*. Diese ist ohne eine Behandlung für die niedrigmalignen Lymphome mit einer Überlebensrate von 90 % im ersten Jahr und 60 % im fünften Jahr deutlich unterschieden von den NHL mit hohem Malignitätsgrad, bei denen die Überlebensrate 45 % im ersten und 15 % im fünften Jahr nach Diagnosestellung beträgt. Ein leukämisches Verhalten oder eine monoklonale Gammopathie sind für bestimmte NHL kennzeichnende Kriterien.

Ein *kurativer Therapieanspruch* ist auch bei Anwendung neuer Behandlungsstrategien nur bei einem kleinen Anteil der Kranken mit einem NHL gegeben.

Die Zuordnung zu bestimmten histopathologischen Subtypen ist bei den NHL in der Regel von größerer prognostischer Bedeutung als bei HL. Die Einstufung der NHL in unterschiedliche Ausbreitungsstadien besitzt wiederum einen anderen Stellenwert als bei HL, da ein sehr hoher Prozentsatz der NHL bei Diagnosestellung bereits in einem Stadium III oder IV ist. In diesen fortgeschrittenen Stadien bestehen jedoch noch durchaus wesentliche prognostische Unterschiede, die vom Ausmaß des Organbefalls, insbesondere von Leber und Milz sowie von der Be-

Tabelle 11.13 Non-Hodgkin-Lymphome. Stadieneinteilung im Ergänzung zur Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation von Peters et al.

Stadium		
	Primär nodaler Befall	*Primär extranodaler Befall*
I	Befall einer Lymphknotenregion	Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes
II_1	Befall von zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II_1) oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (I_{1E})	Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten (II_1) oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs (II_{1E}) ober- oder unterhalb des Zwerchfells
II_2	Befall von mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II_2), einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II_{2E})	Befall eines extralymphatischen Organs (oder Gewebes) und ein Lymphoknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II_{2E})
III	Befall von Lymphoknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (III), einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III_E), oder der Milz (III_S) oder beider (III_{SE})	Befall eines extralymphatischen Organs und Gewebes mit Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells, einschl. eines weiteren lokalisierten extralymphatischen Organs oder Gewebes (III_E) oder der Milz (III_S), oder beider (III_{SE})
IV	Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe	diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

Jedes Stadium in A- und B-Kategorien unterteilt, B für diejenigen mit definierten Allgemeinsymptomen, A für diejenigen ohne solche Symptome. Die B-Klassifikation wird gegeben (a) bei Verlust von mehr als 10% der Körpermasse in den letzten 6 Monaten, (b) bei Fieber über 38 °C und (c) bei Nachtschweißen.

einträchtigung des Knochenmarks bzw. der Störung der Myelopoese abhängen. Diese generalisierten Stadien werden aus praktischen Gesichtspunkten nach bestimmten prognostischen Risikogruppen unterteilt, wie sich dies u. a. bei der chronischen lymphatischen Leukämie mit der Einteilung in 5 Stadien (nach Rai) eingebürgert hat.

Ebenso wie bei den HL ist auch bei den NHL nach Diagnosestellung und vor Therapiebeginn eine *umfassende Ausbreitungsdiagnostik* vorzunehmen. Dabei ist streng zwischen einem „primär nodalen Befall" und einem „primär extranodalen Befall" zu unterscheiden (Tab. 11.13).

11.4.4.2 Non-Hodgkin-Lymphome niedriger Malignität

Vorbemerkungen

Diese relativ umfangreiche Gruppe ist mit ihren Erkrankungen vorwiegend im höheren Lebensalter vertreten. Die Entitäten leiten sich meist von den Reifungsstufen der B-Zellreihe ab.

Die lymphozytischen Lymphome verlaufen überwiegend leukämisch, so die chronische lymphatische Leukämie, die Prolymphozyten-Leukämie, die Haarzellenleukämie und das Sézary-Syndrom.

Bei den zentroblastisch-zentrozytischen Lymphomen und den zentrozytischen Lymphomen steht der Lymphknotenbefall im Vordergrund. Beim Immunozytom, dem lymphoplasmozytisch-lymphoplasmozytoiden Lymphom, werden sowohl leukämische als auch nodale Verläufe beobachtet. Ein Teil der Immunozytome geht mit Ausbildung eines monoklonalen IgM-Gradienten in der Serumelektrophorese einher. Klinisch und zytomorphologisch umfaßt die Gruppe der lymphozytischen Lymphome gut abgrenzbare Krankheitsbilder, da die für die verschiedenen NHL kennzeichnenden Zellpopulationen und immunphänotypischen Merkmale eine eindeutige Diagnose erlauben.

Chronische lymphatische Leukämie

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL), ein Hauptvertreter der lymphozytischen Lymphome, ist überwiegend als eine Erkrankung der B-Zellen aufzufassen.

Bei nur 5 % der Kranken lassen sich die leukämischen Zellen der T-Zellenreihe zuordnen.

Die B-CLL ist gekennzeichnet durch einen relativ langsamen Verlauf, in dem es zu einer fortschreitenden Akkumulation kleiner, „reifer" Lymphozyten im Organismus kommt.

Die Einwanderung ins Blut ist unterschiedlich ausgeprägt. Die Beeinträchtigung der Hämopoese im Knochenmark verstärkt sich im Krankheitsverlauf. Defekte der humoralen Immunmechanismen sind häufig.

Die Ätiologie ist noch unklar. Bei Rindern beruht ein analoges Krankheitsbild auf einer Virusgenese.

Die Epidemiologie weist die CLL als zweithäufigste Leukämie (nach den akuten Leukämien) in Europa und Nordamerika aus. In Asien und Afrika ist die Erkrankung ausgesprochen selten. In Mitteleuropa liegt die jährliche Inzidenz bei 2,5 auf 100 000 der männlichen und 1,2 auf 100 000 der weiblichen Bevölkerung, d. h. Männer sind mehr als doppelt so häufig betroffen. 85 % der Erkrankten sind bei Diagnosestellung älter als 50 Jahre. In den ersten drei Lebensdekaden tritt die Erkrankung kaum auf.

In der Anamnese werden von den Patienten vorwiegend Allgemeinsymptome, insbesondere Leistungsabfall, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und Hautjucken angegeben. Letztlich veranlassen vergrößerte Lymphknoten den ersten Arztbesuch.

Die Symptomatik ist bestimmt durch indolente, meist generalisierte *Lymphknotenschwellungen*, die mäßig derb sind, eine glatte Oberfläche aufweisen und sich auf der Unterlage und auch gegeneinander („wie Nüsse in einem Sack") verschieben lassen.

Bei manchen Kranken sind die Lymphknoten bei Diagnosestellung von Apfelgröße. Nur bei jedem 6. Kranken sind bei der ersten stationären Aufnahme keine vergrößerten Lymphknoten festzustellen. Die *Milz* ist meist nur wenig vergrößert. Bei der Erstuntersuchung wird sie nicht selten (noch) nicht palpiert. Im späteren Verlauf ist eine *Hepatosplenomegalie* die Regel. Tonsillenvergrößerungen bei alten Menschen sollten die Diagnostik auf ein NHL lenken. Leukämiebedingte Infiltrate in der Haut können eindrucksvolle Entstellungen verursachen (Abbildung 11.62, Facies leontina).

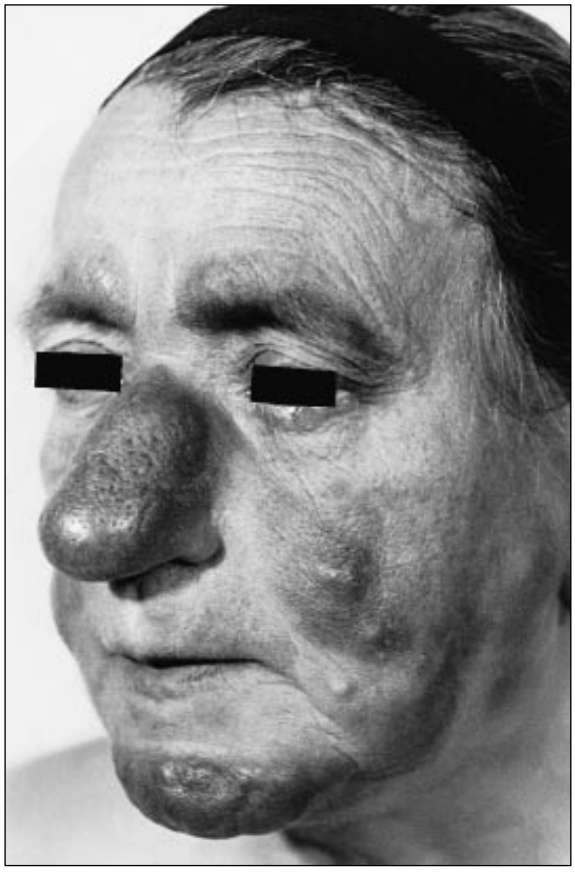


Abb. 11.62 Chronische lymphatische Leukämie, ausgedehnte leukotische Hautinfiltrate

Die Diagnose ist durch Blut- und Knochenmarkuntersuchungen zu sichern. Bei den meisten Kranken liegt bei der Erstuntersuchung eine Leukozytose von 100–200 × 10^9/l vor. Im Differentialblutbild sind fast ausschließlich kleine, reifzellige Lymphozyten vorhanden (Abb. 11.63).

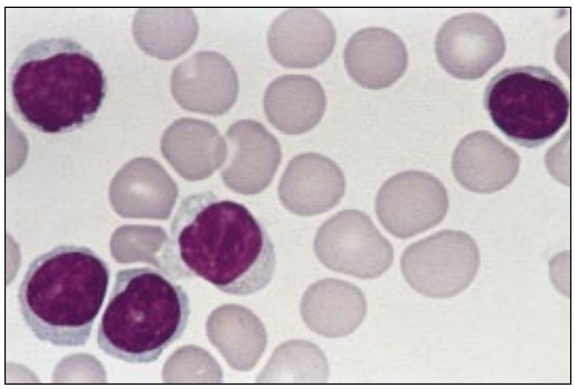


Abb. 11.63 Blutausstrich von Patient mit chronischer lymphatischer Leukämie: mehrere kleine Lymphozyten

Als Artefakte durch das Ausstreichen des Blutstropfens sind die sogenannten Gumprecht-Kernschatten zu werten. Die histologische Untersuchung einer Knochenmark-Stanzbiopsie gibt Auskunft über noduläre oder bereits diffuse lymphozytäre Infiltration. Im Krankheitsverlauf ist zeitig eine Thrombozytopenie mit mäßiger Blutungsbereitschaft festzustellen. In späteren Krankheitstadien verstärkt sich eine Hypogammaglobulinämie. Bei 10 % der Erkrankten liegt ein hämolytisches Syndrom durch antierythrozytäre Autoantikörper vor, die durch den Antihumanglobulin-(Coombs-)Test erfaßt werden. Bei diesen Kranken ist die sonst niedrige Erythrozytensenkungsreaktion stark erhöht. Außer Blut-, Knochenmark- und Serumeiweißuntersuchungen kann zur besseren Abgrenzungen gegen andere niedrigmaligne NHL die Exstirpation von Lymphknoten zur histologischen Untersuchung und Immunphänotypisierung erforderlich werden. Kennzeichnend ist eine Expression von monoklonalen Leicht- und Schwerketten-Immunglobulinen sowie die Koexpression von CD23 und CD5 bzw. CD11 und CD5.

Die folgende *Stadieneinteilung nach Rai* berücksichtigt Kriterien des bereits generalisierten Stadiums, die erfahrungsgemäß die Prognose beeinflussen.

Einteilungskriterien: Klinik, Blut- u. KM-Befunde

Stadium 0	Lymphozytose im peripheren Blut über 15 × 10^9/l, im Knochenmark über 40 %
Stadium I	Zusätzlich Lymphknotenvergrößerung
Stadium II	Stadium 0 oder I, zusätzlich Hepato- und/oder Splenomegalie
Stadium III	Stadium 0, I oder II, zusätzlich Anämie (Hb <110 g/l)
Stadium IV	Stadium 0, I, II oder III, zusätzlich Thrombozytopenie (< 100 × 10^9/l)

Der Verlauf der CLL ist von Patient zu Patient recht unterschiedlich. Manche Kranke lassen über Monate offenbar keinen Krankheitsfortschritt erkennen. Andere weisen sogar vorübergehende Rückbildungen von Krankheitsmanifestationen auf. Bei vielen Kranken ist jedoch der durch die Grundkrankheit bedingte Verlauf rasch progredient und Komplikationen häufen sich.

Prognose. Bei Kranken mit CLL beträgt die mediane Überlebenszeit kaum 5 Jahre. Überlebens-

zeiten von mehr als 10 Jahren sind recht selten. Der Nachweis chromosomaler Veränderungen bedeutet bei der CLL eine ungünstige Prognose. Dies gilt besonders für die Trisomie 12.

Mit der Therapie muß nach gesicherter Diagnose bei jedem Patienten nicht unmittelbar begonnen werden. Zur Behandlung der niedrigmalignen NHL werden Chlorambucil und Prednisolon in Form des Knospe-Schemas bevorzugt.

Medikament	Dosis	Gabe	Dauer
Chlorambucil	0,4 mg/kgKG	p.o.	verteilt auf Tag 1–3
Prednisolon	75 mg	p.o.	Tag 1
	50 mg	p.o.	Tag 2
	25 mg	p.o.	Tag 3

Wiederholt ab Tag 15, ist je nach Toleranz eine Erhöhung der Chlorambucildosis um 0,1 mg/kg KG pro Zyklus möglich (Knospe 1974).

Bei etwa der Hälfte der Kranken ist eine Teilremission zu erwarten. Bei einem ungenügendem Ansprechen ist mit einer Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin / Oncovin und Prednisolon im Rahmen des folgenden COP-Schemas ein Behandlungseffekt zu versuchen:

Medikament	Dosis	Gabe	Dauer
Cyclophosphamid	400 mg/m^2	i.v.	Tag 1–5
Vincristin/ Oncovin	1,4 mg/m^2 max. 2 mg/m^2	i.v.	Tag 1
Prednisolon	100 mg/m^2	p.o.	Tag 1–5
	Wiederholung ab Tag 22		

Die *Dauer der Behandlung* richtet sich nach ihrer Wirkung, d. h. sie bei den Patienten nicht schematisch zu handhaben. Im Prinzip wird sie intermittierend durchgeführt. Finden sich größere Lymphome oder eine Splenomegalie, so kann eine Palliativbestrahlung vorgenommen werden. Eine *Milzbestrahlung* wirkt infolge der starken Durchblutung auch auf die Gesamtzahl der Lymphozyten und führt dadurch zu deren Verminderung. Im Rahmen der Induktionstherapie bewirkt Interferon-alpha in Kombination mit Chlorambucil oder COP gegenüber dem Knospe-Schema keine verbesserte Remissionsrate. Bei fortgeschrittenenen Krankheitsstadien sollte eigentlich eine aggressivere Therapie erforderlich werden. Infolge der jedoch bereits geschädigten Hämopoese, die sich durch starke Granulo- und Thrombozytopenie erkennen läßt, ist eine zu intensive Therapie schwer zu realisieren und auch mit einem Einsatz von Wachstumsfaktoren der Granulozytopoese äußerst begrenzt.

Bei der CLL begünstigen Granulozytopenie und Hypogammaglobulinämie das Auftreten von Infekten, so daß Antibiotika rasch einzusetzen sind, und bei ausgeprägter Hypogammaglobulinämie eine Substitution mit polyvalentem Immunglobulin erfolgen sollte. In jüngster Zeit sind günstige Remissionsraten bei Patienten mit CLL durch die kombinierte Verabreichung von Prednimustin und Mitoxantrone erzielt worden. Fludarabin (F-ara), ein fluoriertes Analogon vom Cytosin-Arabinosid, weist einen starken antileukämischen Effekt auf. Neuere Therapiestudien setzen Interleukin 2 ein, wodurch längerdauernde Remissionen durch Stimulierung der Immunantwort erreicht werden sollen, sowie Deoxycoformicin (DCF, Pentostatin) und monoklonale Antikörper.

Das meist hohe Alter der Kranken mit CLL schließt eine Knochenmarktransplantation aus. Da bei Diagnosestellung der überwiegende Teil der Kranken bereits das 60. Lebensjahr überschritten hat, und dadurch die Verträglichkeit der Zytostatika gemindert ist, besteht eine Alternative der Behandlung in Form einer intermittierenden Anwendung eines *Zellseperators.*

Sonderformen der chronischen lymphatischen Leukämie

Den Sonderformen der chronischen lymphatischen Leukämie sind zuzurechnen:

- die *chronische lymphatische Leukämie vom T-Zell-Typ* (T-CLL) und
- die *Prolymphozyten-Leukämie* (PLL).

Unter den Kranken mit CLL finden sich in weniger als 5 % auch solche, deren Lymphozyten bei der Untersuchung T-Zellmerkmale besitzen.

Symptomatik. Die *T-CLL vom Helferzelltyp* ist bevorzugt bei jungen Erwachsenen zu beobachten. Es findet sich stets eine ausgeprägte generalisierte Lymphknotenschwellung. Im Blutausstrich sind – wie bei der B-CLL – kleine, reifzellige Lymphozyten stark vermehrt. Ein extranodaler Befall von Haut und ZNS ist relativ häufig.

Die ebenfalls recht seltene *T-CLL mit Lymphozyten vom Suppressortyp* ist durch eine nur mäßige Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl und durch große Lymphozyten mit azurophilen Granula gekennzeichnet. Anämie, Granulo- und Thrombozytopenie sind typische Befunde. Die T-CLL weist mit ihrer Symptomatik viele

Übereinstimmungen mit der B-CLL auf, doch sind rezidivierende Infekte und Autoimmunphänomene wie antinukleäre Antikörper, zirkulierende Immunkomplexe und ein positiver Rheumafaktor relativ häufig. Im Gegensatz zu den meist kurzen Krankheitsverläufen der T-CLL vom Helferzelltyp sind bei der T-CLL vom Suppressortyp die Krankheitsverläufe überwiegend langfristig.

Die sehr seltene *Prolymphozyten-Leukämie* (PLL) hat im Vergleich zur CLL deutlich größere Lymphozyten, die ein Kernkörperchen besitzen. Bei Immunphänotypisierung werden bei 80 % Merkmale von B-Zellen, bei 20 % von T-Zellen erkannt. Die Gesamtleukozytenzahl im Blut liegt meist hoch. Die ausgeprägte Leukozytose läßt Therapieansätze mit Milzbestrahlung und Zellseperator zweckmäßig erscheinen, zumal die Chemotherapie kaum effektiv ist. Insgesamt ist die Prognose ungünstig und die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung liegt unter einem Jahr.

Haarzellenleukämie

Dieses durch frühe Knochenmarkinfiltration und Splenomegalie gekennzeichnete NHL wird den lymphozytischen Lymphomen zugeordnet. Es wird bei älteren Männern häufiger als bei Frauen beobachtet. Seinen Namen Haarzellenleukämie (HZL) erhielt das NHL aufgrund der haarartigen Zytoplasmaausläufer der lymphozytenähnlichen Zellen.

In der Anamnese finden sich Hinweise auf Leistungsabnahme, Fieber infolge bronchopulmonaler Infekte und Beschwerden im linken Oberbauch durch die große Milz.

Die Symptomatik ist stets gekennzeichnet durch die ausgeprägte Splenomegalie, die wenig vergrößerte Leber und – seltener – durch eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung.

Die Diagnose ergibt sich durch den Nachweis der pathognomonischen Haarzellen (Abb. 11.64, 11.65). Ist die Zytomorphologie nicht eindeutig, so kann die HZL immunologisch durch den Nachweis membranständiger Immunglobuline (häufig mehrere Isotypen) sowie die für Haarzellen charakteristischen Antigene erkannt werden. Zytochemisch ist im Zytoplasma der Haarzellen eine tartratresistente, starke Saure-Phosphatase-Reaktion nachzuweisen. Granulo- und Thrombozytopenie sind bereits bei Diagnosestellung ausgeprägt und, ebenso wie die Anämie, teilweise wohl am ehesten als Hypersplenie-Syndrom zu werten. Bei einer Knochenmarkpunktion ist infolge der verstärkten Faserbildung nicht bei jedem Patienten Mark zu aspirieren, so daß bei Verdacht auf Vorliegen einer HZL stets eine Knochenmarkbiopsie mittels Stanze vorzunehmen ist.

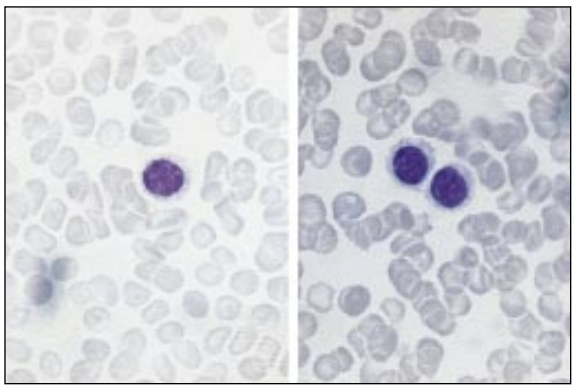


Abb. 11.64 Blutausstrich von Patient mit Haarzellenleukämie: typische Haarzellen

Differentialdiagnostisch sind aufgrund von Knochenmarkbefund und Splenomegalie die Osteomyelofibrose, die CLL und das Felty-Syndrom abzugrenzen.

In der Therapie sind aggressive Zytostatikaregime zu vermeiden. Milzbestrahlung und Glucocorticosteroide haben nur einen begrenzten therapeutischen Effekt. Durch eine Splenektomie ist bei zwei Drittel der Kranken eine Remission, fast stets eine Teilremission zu erzielen. Im Hinblick auf diese unbefriedigenden Ergebnisse wird heute die Behandlung meist mit Interferon-alpha begonnen. Die initial notwendige Dosierung (2×10^6 U/m^2 s.c. 3×/Woche) kann später reduziert werden, ist jedoch dauerhaft durchzuführen. Jeder 3. Kranke spricht auf die Interferon-alpha-Therapie nicht oder nur kurzfristig an. Neue Chemotherapeutika, mit denen eine höhere Rate von Remissionen erreicht werden, sind derzeit in Erprobung. In jüngster Zeit sind langanhaltende Vollremissionen mit dem Adenosin-Desaminase-Inhibitor Chloroxyadenosin bereits nach kurzfristiger Therapie induziert worden.

Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom

Bei der Mycosis fungoides handelt es sich um ein T-Zellen-Lymphom, das von der Haut ausgeht, wobei die Lymphknoten erst sekundär infiltriert werden.

Es zeigt sich das Bild einer dermatopathischen Lymphadenitis, so daß sich durchaus diagnostische Probleme ergeben können.

Das seltene Sézary-Syndrom ist als leukämische Verlaufsform der Mycosis fungoides aufzufassen.

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch Erythrodermie, Lymphknotenschwellungen und Infiltrationen verschiedener Organe, u. a. auch durch eine Hepatosplenomegalie.

Die Leukozytose wird durch pathognomonische lymphozytenartige Zellen, den Sézary-Zellen, bewirkt. Diese Zellen weisen eine Faltenstruktur ihres Kerns auf, die an einen makroskopischen Gehirnschnitt erinnert. Der Nachweis dieser kleinzelligen Lymphome mit den zerebriformen Kernen ist für die Abgrenzung gegenüber dem kleinzellig pleomorphen T-Zellen-Lymphom, das ebenfalls in der Haut vorkommen kann, nicht ausreichend.

Besonders schwere Infekte infolge der starken Immunabwehrschwäche bedingen eine relativ kurzfristige Überlebenszeit.

Immunozytom, Lymphoplasmozytoides/lymphoplasmozytisches Lymphom, Makroglobulinämie Waldenström

Die das Immunozytom (IC) kennzeichnenden lymphoplasmozytoiden und lymphoplasmozytischen B-Zellen bilden Immunglobuline und zwar IgM.

Dieses verbleibt entweder im Zytoplasma und ist dann immunologisch nachweisbar oder es wird von den Zellen an die Umgebung sezerniert und ist dann immunelektrophoretisch im Serum erfaßbar. Bei einem Drittel der Kranken mit einem Immunozytom ist der monoklonale maligne Zellklon Produzent eines M-Gradienten. Dieser prägt die Symptomatik des Krankheitsbildes, das von Waldenström 1970 als Makroglobulinämie beschrieben wurde.

Nach der Symptomatik wird beim Immunozytom ein okulokutaner, ein lymphonodulärer und ein splenomegaler Typ unterschieden. Bei etwa 10–20 % der Kranken liegt ein lokalisierter Befund im Sinne eines Stadium I bzw. II vor, wobei diese Immunozytome auch extralymphatisch

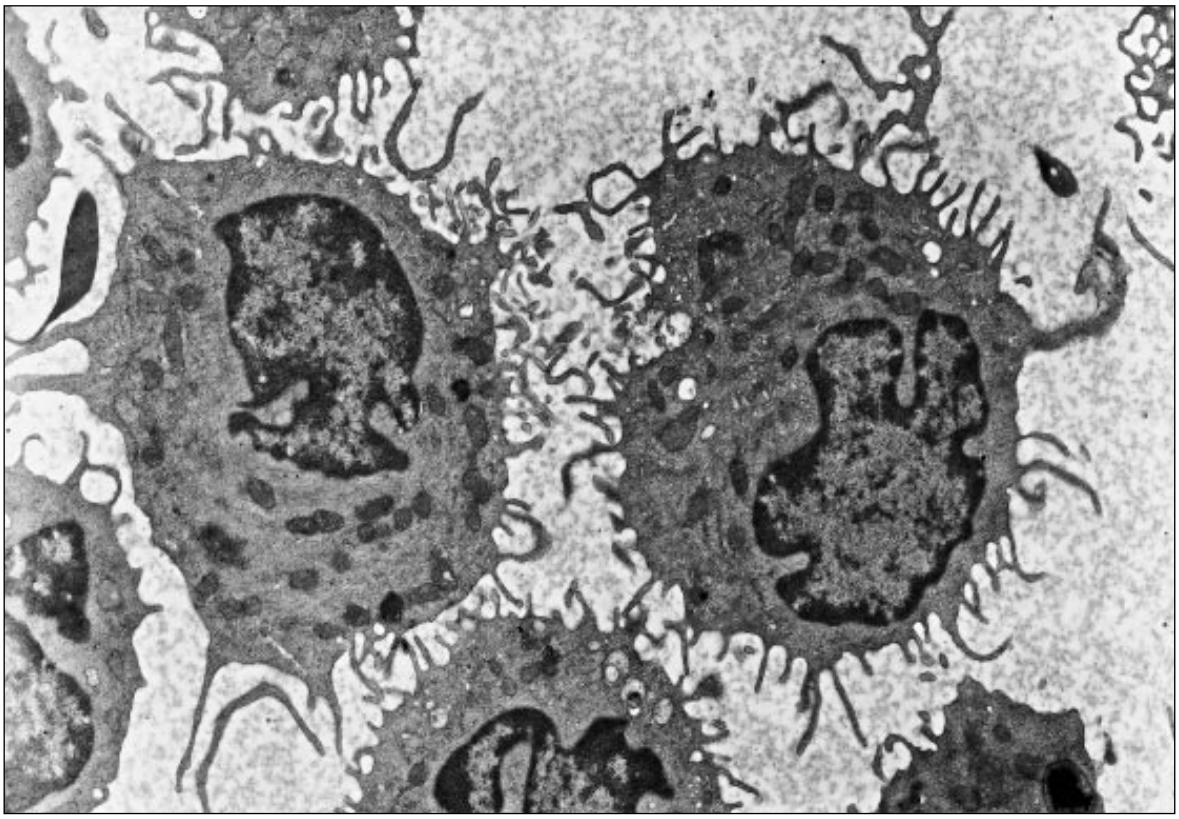


Abb. 11.65 Haarzellen bei Haarzellenleukämie, Elektronrnmikroskopie

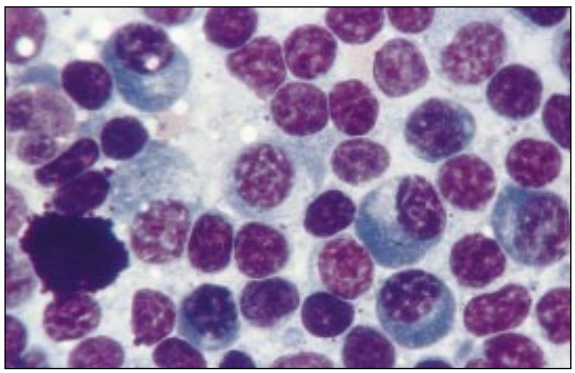


Abb. 11.66 Knochenmarkpunktatausstrich von Patient mit Makroglobulinämie Waldenström: Außer zahlreichen Lymphozyten und „lymphoplasmozytoiden Zellen" mehrere Plasmazellen sowie eine Gewebsmastzelle

im Bereich von Augen, Nasen-Rachen-Raum, Haut oder Magen-Darm-Trakt vorkommen. Sowohl von den nodulären als auch von den extranodulären Immunozytomen geht eine generalisierte Infiltration, insbesondere auch des Knochenmarks aus. Damit liegt ein Stadium IV vor.

Bei anderen Kranken steht die durch Proliferation maligner Zellen hervorgerufene Splenomegalie im Vordergrund. Letztlich kommt es bei jedem dritten Patienten mit einem Immunozytom im Krankheitsverlauf zu einer Ausschwemmung der malignen lymphoplasmozytoiden Zellen ins Blut, d. h. es liegt damit ein leukämischer Prozeß vor.

Bei der *Makroglobulinämie Waldenström* findet sich eine monoklonale Gammopathie sowie die kennzeichnenden Merkmale des Immunozytoms wie generalisierte Lymphknotenschwellungen und Splenomegalie, häufig auch eine Blutungsneigung, die durch Mangel an Gerinnungsfaktoren und/oder eine Thrombozytopenie bedingt ist.

Ein Hyperviskositätssyndrom durch Zunahme von IgM im Blut kann zu Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, seltener zu Krämpfen und neurologischen Störungen führen, die als Vorzeichen von Benommenheit und Bewußtlosigkeit gelten müssen (Coma paraproteinaemicum). Diese sind auf reversible Mikrozirkulationsstörungen infolge Erythrozytenverklumpungen (sludged blood) zurückzuführen.

Die Diagnose des Immunozytoms stützt sich auf zytomorphologische und histopathologische Befunde von Lymphknoten bzw. Biopsien aus extranodalen Tumorbereichen. Kennzeichnend ist der Nachweis intrazytoplasmatischer Immunglobuline.

Bei der *Makroglobulinämie Waldenström* liegen eine stark beschleunigte Erythrozytensenkungsreaktion und ein hoher Gesamteiweißwert im Serum vor. Nachdem ein M-Gradient mittels Serumelektrophorese im Bereich der Gamma- weniger häufig der Beta-Globuline festgestellt wurde, ist die Diagnose durch den Nachweis einer IgM-Präzipitationslinie mittels Immunelektrophorese zu sichern. Im Knochenmark findet sich eine lymphoplasmazelluläre Infiltration sowie einzelne Gewebsmastzellen (Abbildung 11.66). Im Blutausstrich sind lymphoplasmozytoide Zellen erkennbar. Kennzeichnend ist die Geldrollenbildung der Erythrozyten infolge der verstärkten reversiblen *Aggregationstendenz*. Ein häufiger Befund ist die Zunahme thermolabiler Proteine, insbesondere der Kryoglobuline. Bei der Makroglobulinämie ist mit unspezifischen Serumreaktionen wie (falsch) positive Lues-Reaktion, hohem Rheumafaktortiter und (häufig) mit einem positiven C-reaktiven Protein zu rechnen. Da nur 20 % der Kranken mit Morbus Waldenström Leichtketten mit dem Urin ausscheiden, sind Nierenerkrankungen relativ selten. Der Kälteagglutinintiter ist gelegentlich erhöht, so daß sich fließende Übergänge zur chronischen Kälteagglutininkrankheit ergeben. Dieses Krankheitsbild ist als eine besondere Form der Makroglobulinämie zu werten. Die Symptomatik ist bestimmt durch Akrozyanose und die Kriterien eines hämolytischen Syndroms.

Der Verlauf entspricht in der Variabilität der B-CLL, jedoch ist die Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 3 Jahren in der Regel ungünstiger. Manche Kranke können sich mehrere Jahre in einem symptomenarmen Stadium befinden. Bei anderen Kranken ist der Verlauf jedoch kurz und schwer, so daß es wenige Monate nach Auftreten der ersten Symptome bereits zur Therapieresistenz kommt und eine terminale Phase durch starke Blutungen, schwere Anämie und nicht beherrschbare Infektionen bestimmt ist.

Die Differentialdiagnose hat symptomatische Makroglobulinämien bei Neoplasien, Kollagen- und Lebererkrankungen zu berücksichtigen.

Die Therapie des lokalisierten Immunozytoms (Stadien I und II) erfordert eine „extended field" Bestrahlung. Da meistens eine Generalisierung nachzuweisen ist, ergibt sich die Indikation für eine zytostatische Therapie, die der bei CLL bzw. Plasmozytom entspricht.

Ein Hyperviskositätssyndrom bessert sich durch wiederholte *Plasmapheresen*. Bei einer splenomegalen Form kann eine *Splenektomie* hilfreich sein, besonders bei Vorliegen einer autoimmunhämolytischen Anämie oder eines Hypersplenie-syndroms.

Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom

Das zentroblastisch-zentrozytische (cb-cc) NHL ist als ein malignes Lymphom aktivierter B-Zellen aufzufassen.

Der Anteil an den NHL niedriger Malignität beträgt etwa 15 %. Es ist bei Frauen häufiger als bei Männern. Als Neoplasie der Keimzentrumszellen ist es histologisch zumeist follikulär strukturiert, d. h. es werden Keimzentren imitiert. Nur bei einem Viertel dieser Lymphome, die früher als follikuläre Lymphome bzw. als Morbus Brill-Symmers bekannt waren, ist ein follikuläres und diffuses Wachstum vorhanden. Bei 85 % dieser NHL wird die Translokation t(14;18)(q32;q21) nachweisbar.

Symptomatik. Bei Diagnosestellung ist nur bei etwa 20 % der Kranken ein lokalisiertes Stadium (I bzw. II) vorhanden, bei etwa 80 % ist die Erkrankung bereits fortgeschritten und äußert sich in multiplen Lymphknotenvergrößerungen und Splenomegalie.

Die Diagnostik umfaßt Untersuchungen des Nasen-Rachenraums, des Thorax und Abdomens mittels Computertomographie sowie eine Knochenmark- und Lymphknotenhistologie, um die Ausbreitung des Lymphoms stadiengerecht zu erfassen.

Im Verlauf ist ein Übergang in das prognostisch ungünstigere zentroblastische Lymphom häufig. Dagegen wird ein leukämisches Verhalten selten beobachtet.

Die Prognose des zentroblastisch-zentrozytischen Lymphoms ist mit einer medianen Überlebenszeit der Stadien III und IV von 5 Jahren relativ günstig.

Therapie. Im Vordergrund der Behandlungsstrategie steht bei den lokalisierten Lymphomen die Strahlentherapie. Ebenso wie beim Immunozytom werden die Stadien I und II mit einem „extended field“ bestrahlt. Auch im Stadium III sind mittels einer Strahlentherapie anhaltende Remissionen möglich. Erst bei generalisierten Erkrankungen ist eine Chemotherapie indiziert, wobei das COP-Schema bevorzugt wird. Aggressivere Therapieregime (u. a. CHOP) enttäuschen besonders bei den Kranken, bei denen ein Übergang in ein (sekundäres) Zentroblastom festgestellt wurde.

Zentrozytisches Lymphom, Zentrozytom

Blasten sind beim zentrozytischen (cc) Lymphom im Gegensatz zum zentroblastisch-zentrozytischen Lymphom nicht auffindbar. Die Zellpopulation dieses niedrigmalignen NHL zeigt von Fall zu Fall eine breite Variabilität, die von den Formen mit kleinen Zentrozyten bis zu denen mit großzelligen anaplastischen Zentrozyten reicht. Es handelt sich insgesamt um ein NHL, das von „ruhenden“ B-Lymphozyten des Primärfollikels und des Follikelmantels ausgeht („mantle cellderived lymphomas“) und zeigt enge Beziehungen zur B-CLL.

Symptomatik. Der Anteil der Kranken mit einem lokalisierten Stadium ist sehr klein. Bei Diagnosestellung sind bei 90 % der Patienten Lymphknotenvergrößerungen nachweisbar. Vier Fünftel sind bereits dem Stadium IV zuzuordnen. Dabei ist auch das Knochenmark bei mehr als 60 % schon infiltriert.

Die Diagnose hat nach Sicherung durch Histologie und Immunphänotypisierung besonders die Ausbreitung des Lymphoms mit bildgebenden Verfahren festzustellen, um lokalisierte Stadien als solche festzustellen. Diese sind durch eine „extended field“-Bestrahlung noch heilbar.

Prognose. Die mediane Überlebenszeit der fortgeschrittenen Stadien beträgt trotz eines primären Einsatzes von COP- oder CHOP-Schemata kaum drei Jahre, so daß die Prognose des Zentrozytoms insgesamt ungünstiger als die des zentroblastisch-zentrozytischen Lymphoms ist. Auch eine Kombination von Bestrahlung des Hauptmanifestationsortes mit einer Chemotherapie, die sich bei ausgedehntem Befall anbietet, kann die Prognose nicht verbessern.

11.4.4.3 Non-Hodgkin-Lymphome hoher Malignität

Vorbemerkungen

Bei den NHL hoher Malignität lassen sich in den befallenen Regionen vorwiegend Tumorzellen von sehr unreifer, „blastärer“ Zytomorphologie und hoher Teilungsrate finden.

Im Gegensatz zu den niedrigmalignen NHL zeigen diese Lymphome ein rasches, aggressives und infiltrierendes Wachstum.

Häufiger als bei den niedrigmalignen NHL liegt auch in den nichtgeneralisierten Tumorstadien I bis III ein extranodaler Befall vor. Für die gesamte Gruppe ist dieses Verhalten bei etwa 40 % der Kranken der Fall. Möglich sind Lymphommanifestation im Gastrointestinaltrakt, in der Haut, in den endokrinen Drüsen, in den Gonaden, den Bronchien, den Knochen, im Gehirn und in den Kieferhöhlen.

Eine hohe Proliferationsrate und schnelle Generalisation kennzeichnen diese hochmalignen NHL, die ohne eine Behandlung mit einer Zweijahres-Überlebensrate von weniger als 10 % in wenigen Monaten zum Tode führen. Die hohe Proliferationsrate begründet die damit verbundene günstige Chemosensitivität und damit die Heilungsquote von etwa 50 %, die durch eine intensive Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erreicht wird. Kranke mit NHL hoher Malignität haben deshalb heute eine bessere Prognose als diejenigen mit niedriger Malignität.

Die Prognose bei Patienten mit hochmalignen NHL wird beeinflußt von einer Reihe von *Risikofaktoren* wie

- Lymphommassen („bulky“) mit über 7 cm Durchmesser
- Stadium IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand
- B-Symptomatik
- LDH erhöht.

Für die Einteilung in Hochrisiko- und Standardrisikogruppe sind weitere Risikofaktoren relevant (Tab. 11.14).

Bei der Zuordnung der hochmalignen NHL nach dem Befallmuster (Ann-Arbor-Klassifikation) befindet sich bei Diagnosestellung jeweils ein Drittel der Kranken im Stadium II bzw. im Stadium III, der Rest verteilt sich auf die Stadien I und IV. Bei etwa einem Drittel der Kranken mit hochmalignen Lymphomen liegt eine B-Symptomatik vor.

Nach Zytomorphologie und Immunphänotyp lassen sich die hochmalignen NHL folgenden vier Gruppen zuordnen:

- die zentroblastischen Lymphome
- die immunoblastischen Lymphome
- die lymphoblastischen Lymphome und
- die großzelligen anaplastischen Lymphome (Ki-1-Lymphome).

Zentroblastisches Lymphom

Das zentroblastische (cb) Lymphom stellt die größte Gruppe unter den hochmalignen NHL.

Sie läßt sich in einen monomorphen und einen polymorphen Subtyp (mit einem Anteil von mehr als 10 % Immunoblasten) unterteilen. Überschreitet der Immunoblastenanteil 50 %, so liegt ein Immunoblastom vor. Die Zentroblasten stammen von den B-Zellen des Keimzentrums. So lassen sich beim zentroblastischen Lymphom Merkmale follikulärer Strukturen in einem Netzwerk follikulärer dendritischer Retikulumzellen feststellen. Stets handelt es sich bei zentroblastischen Lymphomen um B-Zell-Lymphome.

Symptomatik. Beim überwiegenden Anteil der meist älteren Patienten liegt eine Lymphknotenvergrößerung vor. Nur bei jedem dritten Kranken findet sich eine Splenomegalie. Die meisten Kranken sind bei Diagnosestellung bereits in den Stadien III oder IV.

Tabelle 11.14 Relevante Risikofaktoren für die Prognose maligner NHL

	Prognostisch relevante Risikofaktoren gesichert[a]	vermutet[b]
Niedrig-maligne NHL	Alter Stadium	chromosomale Aberrationen
Hochmaligne NHL	Alter > 60 Jahre Stadium III–IV (Ann Arbor) Zahl extranodaler Manifestationen > 1 Karnofsky Index < 70% Serum-LDH > obere Normgrenze	Serum-Albumin chromosomale Aberrationen T-Zell-Subtyp

[a] Gesichert durch die Ergebnisse mehrerer Therapiestudien, einschließlich des International NHL Prognostic Factors Project für hochmaligne NHL

[b] Belegt durch Einzeluntersuchungen, Überprüfung an großen Studienkollektiven noch ausstehend

Die Diagnostik konzentriert sich nach histologischer Sicherung des Lymphomtyps und einer immunologischen Bestätigung mittels monoklonaler Antikörper auf das Ausmaß der Ausbreitung. Ist bereits eine Knochenmarkinfiltration nachzuweisen, so sind weitere Untersuchungen zu begrenzen, um möglichst zeitig mit der Behandlung zu beginnen. Da bei Diagnosestellung bei etwa 10 % der Kranken eine ZNS-Beteiligung zu erwarten ist, sollten im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik eine Liquorpunktion und ein CT bzw. eine Magnet-Resonanz-Tomographie des Schädels nicht versäumt werden.

Prognose. Auch bei einem Vorliegen bereits fortgeschrittener Stadien ist ein Teil dieser Kranken heilbar. Für das Stadium I sind die Heilungsaussichten sehr gut. Insgesamt sind Tumorausdehnung und Tumormasse die wesentlichen, die Prognose bestimmenden Risikofaktoren. Das Alter der Patienten ist dabei nur wegen der häufigen Zweitkrankheiten ein mitbestimmender Faktor. Sekundäre zentroblastische Lymphome, die sich von zentroblastisch-zentrozytischen Lymphomen ableiten, sind prognostisch ungünstiger zu beurteilen.

Immunoblastisches Lymphom

Symptomatik, Diagnostik und Therapie des immunoblastischen (ib) Lymphoms entsprechen weitgehend dem zentroblastischen Lymphom. Die immunologische Phänotypisierung ergibt bei 80 % der Kranken B-Zell-Lymphome, bei 20 % T-Zell-Lymphome. Zytomorphologisch ist eine Abgrenzung kaum möglich. Immunoblastische Lymphome haben gegenüber dem zentroblastischen NHL eine schlechtere Prognose. Sowohl immunoblastische als auch zentroblastische Lymphome sind Erkrankungen bei alten Menschen.

Lymphoblastisches Lymphom

Das lymphoblastische (lb) Lymphom stimmt zytomorphologisch mit der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) überein, wobei die ALL die generalisierte Ausbreitungsform des lymphoblastischen Lymphoms darstellt.

Lymphoblastisches Lymphom und ALL entsprechen Neoplasien von niedrigen Differenzierungsstufen der normalen B- und T-Zellreihe. So sind bei den T-lymphoblastischen Lymphomen unreife und reifere Formen, d. h. präthymische und thymische Zellgruppen zu unterscheiden. Bei Kindern und Jugendlichen ergibt sich ein reifer Phänotyp (thymisch), während ältere Patienten mit T-lymphoblastischem Lymphom präthymische Merkmale bei Immunphänotypisierung aufweisen. Bei Mediastinaltumoren werden überwiegend reife Differenzierungsformen beobachtet, während präthymische Formen fehlen (ALL s. Abschnitt 4.5).

Bei Kindern und Jugendlichen sind lymphoblastische Lymphome, entsprechend auch ALL, relativ häufiger als bei Erwachsenen. Bei den Erwachsenen kommt es erst mit zunehmendem Alter zu relativer Häufung.

Ein lokalisierter nodaler oder extranodaler Befall entspricht einem lymphoblastischen Lymphom. Ein leukämisches Verhalten ist das Kennzeichen der ALL. Eine (willkürliche) Abgrenzung kann nach hämatologischen Laborparametern vorgenommen werden: Ein Knochenmarkbefall unter 25 % Lymphoblasten wird dem lymphoblastischen Lymphom zugeordnet, über 25 % Lymphoblasten als Markbefund werden als ALL eingestuft.

Symptomatik. 80 % der Kranken sind bei Diagnosestellung im Stadium IV. In diesem Stadium liegt in der Regel eine Beteiligung der Lymphknoten vor. Knochenmark und Milz sind nur bei jedem zweiten Patienten infiltriert. Eine extranodale Beteiligung ist häufig (Abb. 11.67). Ein großer Mediastinaltumor ist besonders beim lymphoblastischen Lymphom vom T-Zelltyp zu beobachten.

Eine spezielle Form des lymphoblastischen Lymphoms ist das *Burkitt-Lymphom*, das in einer endemischen (Äquatorial-Afrika) und einer sporadischen Form auftritt. Bei der endemischen Form



Abb. 11.67 Lymphoblastisches Lymphom; neoplastische Vergrößerung beider Tonsillen. 55jähriger Patient

sind extranodale Manifestationen, insbesondere im Bereich der Kiefer, des Retroperitoneums, der Nieren und Ovarien bevorzugte Lokalisationen dieser B-Zell-Lymphome. Diese sind auf eine Epstein-Barr-Virus-Infektion zurückzuführen. Die sporadischen Epstein-Barr-Virus-negativen Formen („Burkitt-like-Formen") werden in Europa und Nordamerika beobachtet. Bei Anwendung einer aggressiven Chemotherapie bilden sich die Burkitt-Lymphome unter Gewebszerfall zurück.

Diagnostik. Die Staging-Untersuchungen entsprechen denen bei den anderen NHL. Die häufige ZNS-Beteiligung erfordert bereits bei Diagnosestellung eine Liquorsedimentkontrolle und die Schädeluntersuchung mit bildgebenden diagnostischen Verfahren. Immunologische und molekulargenetische Verfahren ermöglichen eine spezielle Einordnung.

Prognose. Bei älteren Patienten liegt die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei etwa einem Jahr.

Großzelliges anaplastisches Lymphom

Die Zellen dieses hochmalignen Lymphoms exprimieren an der Zelloberfläche meistens den Marker CD30 (= Ki-1), so daß sie vielfach auch als Ki-1-Lymphome bezeichnet werden. Morphologisch sind sie recht heterogen und haben offenbar eine Beziehung zu Hodgkin-Lymphomen. Es bestehen Ähnlichkeiten mit Hodgkin-Zellen, d. h. mit dem lymphozytenarmen Hodgkin-Lymphomen. Die Infiltrate bestehen meistens aus großen polymorphen Tumorzellen.

Therapie der hochmalignen NHL

Während früher die Strahlentherapie nur palliativ wirksam und lediglich für die lokalisierten Stadien kurativ war, ist erst durch die Möglichkeit einer zytostatischen Polychemotherapie ein kurativer Effekt auch bei den fortgeschrittenen Ausbreitungsstadien gegeben. Jüngste Untersuchungen erlauben Aussagen über Prognosefaktoren, wodurch sich Subgruppen abgrenzen lassen, bei denen mit bestimmten Therapieprotokollen Remissionsraten von über 80 % mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 70 % erzielt werden. Bei anderen Subgruppen werden trotz intensiver Behandlung lediglich Remissionsraten von unter 50 % und 5-Jahres-Überlebensraten von unter 30 % erreicht.

In den klinischen Stadien I und II ist mit einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie ein krankheitsfreies Langzeitüberleben in 60 bis 90 % aller Fälle möglich (bei etwas schlechteren Ergebnissen für das Stadium II).

Während die ausschließliche Strahlentherapie des Stadium I noch ausreichend sein kann, ist für das Stadium II eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie obligat, wenn nicht überhaupt – wie dies für die fortgeschrittenen Stadien III und IV der hochmalignen NHL gilt – eine Kombinations-Chemotherapie durchgeführt, und die Radiotherapie nur noch konsolidierend oder adjuvant nach mehreren Zyklen Chemotherapie eingesetzt wird.

Für die mit der Polychemotherapie erreichten Fortschritte war die Einführung des Anthracyclins Doxorubicin (Adriamycin) entscheidend. Die Ergebnisse mit der Zytostatikakombination aus Cyclophosphamid, Vincristin/Oncovin und Prednisolon (COP) sind mit der Kombination aus Cyclophosphamid, 14-Hydroxydaunomycin (Doxorubicin) Vincristin und Prednisolon (CHOP) verbessert worden. Die Stadien II bis IV erhalten eine sequentielle Chemotherapie mit CHOP (6–8 Zyklen), eventuell nur 4 Zyklen, wenn eine Radiotherapie ergänzt wird. Die Rate der erzielten Vollremissionen liegt mit CHOP bei etwa 60–65 %, die Langzeitüberlebensrate bei 30 %. Eine weitere Entwicklung ist die alternierende Anwendung mit bis zu 9 verschiedenen Wirkstoffen, die die Grundlage mehrerer Therapieprotokolle für hochmaligne NHL mit dem Ziel bilden, die Vollremissionsrate zu steigern und die Stabilität der erreichten Remission zu erhöhen (Havemann et al. 1993). Durch das Aufzeigen prognostischer Risikofaktoren ist die Abgrenzung von Risikogruppen mit ungünstiger Prognose *vor* Therapiebeginn möglich geworden, bei denen dann eine gesteigerte Dosisintensität bis zur myeloablativen autologen Knochenmark- oder peripheren Progenitorzelltransplantation, teilweise unterstützt durch hämopoetische Wachstumsfaktoren, angewendet wird.

11.4.4.4 T-Zell-Lymphome

Von den lymphozytischen Lymphomen wurden T-CLL, T-PLL und die kleinzellig-zerebriformen Lymphome unter Abschnitt 4.4.2 behandelt. *Alle T-Zell-Lymphome* wie

- lymphoepitheliales Lymphom (Lennert-Lymphom)

- T-Zell-Lymphom vom AILD-Typ (angioimmunoblastic lymphoma with dysproteinaemia)
- T-Zonen-Lymphom
- pleomorphes kleinzelliges T-Zell-Lymphom

verhalten sich eher wie hochmaligne Lymphome. Dies betrifft ihre Tendenz zur sekundären Entwicklung eines großzellig-anaplastischen Lymphoms und ihre relativ kurze Überlebenszeit. Entsprechend kommen die gleichen Behandlungsstrategien wie bei hochmalignen Lymphomen zur Anwendung.

Auch für die Klassifikation der seltenen *peripheren T-Zell-Lymphome* ist das zytomorphologische Bild und die zelluläre Zusammensetzung ausschlaggebend für ihre Definition. Darüber hinaus haben molekulargenetische Untersuchungen zu neuen Entitäten geführt. Teilweise findet sich bei den peripheren T-Zell-Lymphomen eine bunte Mischung verschiedener Zellpopulationen, so daß eine Systematik Schwierigkeiten bereitet. Immunhistochemische Analysen weisen zwar auf den zellulären Ursprung dieser Zellen hin, jedoch gibt es kein für die einzelne Entität pathognomonisches immunhistochemische Reaktionsmuster.

11.4.4.5 Primär extranodale Non-Hodgkin-Lymphome

Mehr als ein Drittel aller extranodalen Manifestationen der NHL entfallen auf *primäre Lymphome des Gastrointestinaltrakts.* Ihre Sonderstellung hat zu einer eigenständigen Klassifikation entsprechend dem MALT- (mucosa associated lymphoid tissue) Konzept geführt (Kap. 11.4.1).

MALT-Lymphome sind durch Merkmale des Mukosa-assoziierten Immunsystems gekennzeichnet. Sie sind histologisch, immunphänotypisch und molekulargenetisch von den sekundären Schleimhautinfiltraten nodaler Lymphome abzugrenzen und entwickeln sich primär extranodal. Von den primären NHL des Gastrointestinaltrakts sind 50–80 % im Magen lokalisiert, gefolgt von primären Ansiedlungen im Dünn- und Dickdarm. Unter den extranodalen HIV-assoziierten Lymphomen findet sich ein Viertel im Gastrointestinaltrakt.

Typische MALT-Lymphome sind das IPSID (immunproliferative small intestinal disease) und das primäre Magenlymphom. Beide Neoplasien zeigen zentrozytoide und monozytoide Tumorzellen, die Marginalzonenzellen der Peyer-Plaques entsprechen, weiterhin eine plasmozytische Komponente, die beim IPSID stärker ausgeprägt ist. Kennzeichnende Kriterien sind auch lymphoepitheliale Läsionen und ein Ansprechen der frühen Lymphomstadien auf Antibiotika, so daß sich pathogenetische Bezüge zu einer Infektionskrankheit ergeben. Das Auftreten primärer Magenlymphome wird in Zusammenhang mit einer chronischen Helicobacter-pylori-Gastritis gebracht, die eine Aktivierung autoimmuner Lymphozytenklone bewirkt und so zum Ausgangspunkt für das Magenlymphom wird. Die primären gastrointestinalen Lymphome leiten sich überwiegend von den B-Zellen des MALT ab.

Symptomatik. Uncharakteristische Beschwerden wie Völlegefühl, Schmerzen und Gewichtsverlust weisen zunächst nicht auf ein lokalisiertes Geschehen hin, so daß Monate bis zur Diagnosestellung vergehen können. Dramatische Ereignisse wie Magen- oder Darmblutungen, Perforation und Ileussymptomatik verkürzen die Latenzzeit bis zur Diagnose.

Die Stadienzuordnung erfolgt nach der Einteilung der extranodalen Lymphome (Tab. 11.13).

Diagnostik. Bei einem Befall eines Organs des Gastrointestinaltraktes ist wegen der Möglichkeit einer multifokalen Lokalisation stets auch eine Untersuchung der anderen Abschnitte zu fordern. Ösophagogastroduodenoskopie und Magen-Darm-Passage sollten einen Magenbefall ausschließen. Die endoskopische Diagnostik nimmt bei Magenlymphomen eine Schlüsselstellung ein, wobei eine subtile endoskopisch-bioptische Technik aus makroskopisch auffälligen und normal imponierenden Schleimhautbezirken notwendig ist. Mit dem endoskopischen Ultraschall besteht die Möglichkeit einer Differenzierung der Magenwandschichten. Ein Kolon-Kontrasteinlauf und eine endoskopische Untersuchung von Rektum und Kolon verhelfen in diesen Abschnitten zu den nötigen Erkenntnissen. Von lymphomverdächtigen Geweben ist aus verschiedenen Bereichen einer Läsion Material zur histologischen Untersuchung zu entnehmen.

Verlauf. Bei einer entsprechenden Tumorausweitung treten die kennzeichnenden histologischen Strukturen auch in den zugehörigen Lymphknoten auf. Ein Übergang niedrigmaligner MALT-Lymphome in hochmaligne ist möglich.

Zur Therapie der MALT-Lymphome werden Operation, Strahlen- und Chemotherapie selektiv oder kombiniert herangezogen.

Bei niedrigmalignen Lymphomen im Stadium I_{1E} ist die Operation indiziert, die bei festgestellter Befundausweitung durch eine Strahlen- bzw. Chemotherapie zu ergänzen ist.

Hochmaligne Lymphome und fortgeschrittene Stadien sind entsprechend den nodalen NHL primär mit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie zu behandeln.

Primäre NHL-Lymphome des ZNS sind selten, jedoch ist diese Lokalisation durch die Zunahme der HIV-Infektionen häufiger geworden. *Ein sekundärer Befall* des ZNS ist bei etwa jedem 10. Kranken mit einem malignen Lymphom zu beobachten, wobei bevorzugt die Meningen (hämatogen oder per continuitatem von der Schädelkalotte her) betroffen sind.

11.4.5 Akute lymphatische Leukämie

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist als generalisierte Ausbreitungsform eines lymphoblastischen Lymphoms aufzufassen (s. Abschnitt 4.4.3.2.).

Da bei beiden Erscheinungsformen zytomorphologisch und immunphänotypisch eine Identität der Tumorzellen besteht, kann von einer Krankheit mit zwei verschiedenen biologischen Verhaltensmustern ausgegangen werden.

Der Tumorzellklon der ALL hat einen solchen Wachstumsvorteil gegenüber der normalen Hämopoese und eine derartig ausgeprägte Tendenz zur Generalisation, daß eine stetige und rasche Einschränkung der normalen Blutbildung mit Anämie, Agranulozytose und Thrombozytopenie resultiert, wodurch lebenswichtige Funktionen kurzfristig immer weniger aufrechterhalten werden können.

Epidemiologie. Die ALL tritt in allen Altersstufen auf, wobei eine besondere Häufung bei Kindern zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr besteht. Mit steigendem Lebensalter erfolgt eine relative Zunahme bis ins hohe Alter, d. h. alte Menschen erkranken relativ häufiger als jüngere Erwachsene. Eine besondere Geschlechtsdisposition besteht nicht. Während bei Kindern etwa 80 % aller Leukämien der ALL zuzuordnen sind, liegt der Anteil der ALL bei Erwachsenen nur um 15 % aller akuten Leukämien. Werden absolute Zahlen herangezogen, so erkranken mehr Erwachsene als Kinder an ALL. Die gesamte Gruppe der akuten Leukämien ist die häufigste Leukämie in den Industriestaaten (s. auch Abschnitt 2.4.6).

Eine französich-amerikanisch-britische (FAB-)-Arbeitsgruppe gliederte die ALL in die *Subtypen L1 bis L3* nach vorwiegend zytomorphologischen und zytochemischen Aspekten (wobei der L1-Subtyp überwiegend kleine Lymphozyten, der L2-Subtyp überwiegend pleomorphe Blasten, die denen bei Burkitt-Lymphomen ähneln, und der L3-Subtyp große Blasten einheitlicher Größe umfaßt).

Für eine *zytochemische Kennzeichnung der Blasten der ALL*, die ihr zytochemisches Muster im gesamten Krankheitsverlauf nicht ändern, eignen sich:
- ▶ die Myeloperoxidase-Reaktion (POX), da alle ALL-Zellen stets POX-negativ sind,
- ▶ die Periodsäure-Schiff-(PAS-)Reaktion (die PAS-positive Granula oder Schollen im Zytoplasma der Blasten erkennen läßt),
- ▶ die Saure Phosphatase-Reaktion (die in 30–60 % aller T-ALL positiv ausfällt).

Die *Immunphänotypisierung mit monoklonalen Antikörpern* erlaubt die Zuordnung zur B- oder T-Zellreihe sowie eine Gruppierung der Tumorzellen der ALL entsprechend den physiologischen Vor- und Differenzierungsstufen der Lymphozytopoese. So werden entsprechend unterschieden:
- ▶ prä-prä B-ALL (25 % aller ALL) = 0-ALL)
- ▶ c-ALL (=Common-ALL, CD10+, mit etwa 50 % der häufigste Subtyp, entspricht bei Kindern etwa dem FAB-L1-Subtyp)
- ▶ prä-B-ALL (IgM im Zytoplasma nachweisbar)
- ▶ B-ALL (1–2 % aller ALL)
- ▶ prä-T-ALL (intrazytoplasmatisch CD3+ und CD7+)
- ▶ T-ALL (CD5+ und CD2+)
- ▶ kortikale T-ALL
- ▶ reife T-ALL (vom Helfer- oder Suppressortyp).

Die Anamnese der ALL ist meistens kurz. In wenigen Wochen, oft nur innerhalb weniger Tage, sind Infekte aufgetreten und haben sich verschlimmert. Zunächst harmlose Zahnfleischblutungen wandeln sich zu starker Blutungsneigung. Der Kranke berichtet von Schüttelfrost, hohem Fieber, Knochenschmerzen und Inappe-

tenz. Bereits bei der 1. Untersuchung liegt ein schweres Krankheitsbild vor.

Die Symptomatik umfaßt schon bei der Erstuntersuchung meist eine Blutungsbereitschaft mit Hämatomen, Epistaxis oder Teerstuhl, hohem Fieber, ausgeprägter Tonsillitis und Stomatitis mit stark fötidem Mundgeruch.

Knochen- oder Gliederschmerzen sind seltener vorhanden. Lymphknotenschwellungen, Milz- und Lebervergrößerung können schon bei Diagnosestellung eindrucksvoll sein. Bei der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen fehlen letztere Symptome meistens. Bei starker Blutungstendenz kann es zur zerebralen Massenblutung kommen, ehe überhaupt mit der Therapie begonnen wurde.

Die Diagnose „akute Leukämie“ ist aus Blutausstrich und Knochenmarkbefund durch die kennzeichnenden Zellen und das „monotone zytologische Bild“ ohne Schwierigkeiten zu stellen. Eine voreilige Diagnosestellung aus dem Blutausstrich bei normaler Granulozytenzahl und nur wenigen Blasten kann sich leicht als Fehlinterpretation erweisen! Bei Zweifeln an der Diagnose ALL erfolgt die sichere Zuordnung durch die zytochemische und/oder immunphänotypische Untersuchung (Abb. 11.68).

Die Differentialdiagnose (s. auch Abschnitt 2.4.7) hat aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Agranulozytose verschiedenster Ursache, myelodysplastisches Syndrom und Mononucleosis infectiosa zu berücksichtigen.

Die Prognose der ALL hat sich bei Kindern durch konsequente Therapiemaßnahmen wesentlich verändert:

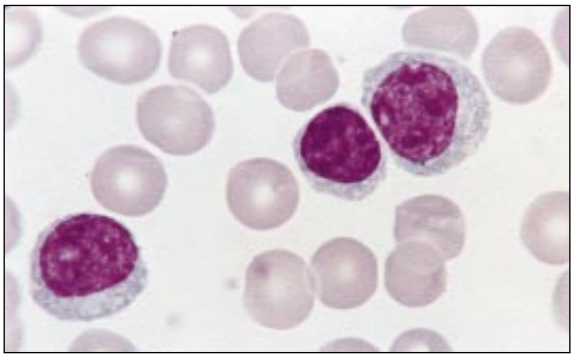


Abb. 11.68 Akute lymphatische Leukämie, Blutausstrich mit zwei Lymphoblasten

Mehr als 50 % der Kinder mit ALL erreichen eine 5-Jahresremission, so daß von einer Heilung gesprochen werden kann.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der erwachsenen Patienten mit ALL ist jedoch noch immer äußerst unbefriedigend: Der mediane Überlebenszeitraum beträgt 27 Monate. Die Wahrscheinlichkeit 7 Jahre zu überleben liegt bei 36 %, d. h. daß bei einem Drittel der kranken Erwachsenen eine Heilung möglich ist. Diejenigen Patienten, die in eine komplette Remission gebracht werden können, haben einen Überlebenszeitraum von 57 Monaten zu erwarten und deren Wahrscheinlichkeit 5 Jahre zu überleben liegt bei 50 % (bundesdeutsche ALL-Therapiestudie).

Auch bei Nutzung aller therapeutischen Möglichkeiten ist die Prognose von einer Reihe von Risikofaktoren abhängig. So ist mit einer ungünstigen Prognose zu rechnen bei

- der B-ALL
- hoher Leukozytenzahl im Blut
- bestimmten Chromosomenanomalien [t (9;22), t (4;11), t (8;14)] und
- längerem Zeitraum von Therapiebeginn bis zur Remission.

Die Therapie zielt auf eine Vernichtung möglichst vieler Leukämiezellen in möglichst kurzer Zeit, so daß nach stärkster Reduzierung die körpereigenen Immunmechanismen noch verbliebene, von der Therapie schlecht angreifbare Tumorzellen (ohne Teilungstendenz, weil in ruhender G_0-Phase) vernichten können.

Im Prinzip entspricht die Therapiekonzeption bei der ALL der bei akuter myeloischer Leukämie (s. Abschnitt 2.4.7):

Mit der *Induktionstherapie*, einer aggressiven Polychemotherapie, ist beabsichtigt, alle Leukämiezellen auszurotten. Nach Erreichen einer kompletten Remission folgt die *Konsolidierungstherapie* mit dem Ziel, verbliebene Leukämiezellen zu eliminieren sowie einer ZNS-Prophylaxe.

Eine *Erhaltungstherapie* versucht, mit einer milderen Behandlung die eingetretene Remission zu halten.

Tabelle 11.15 Konzentration, Funktion und pathophysiologische Bedeutung der menschlichen Proteine des Blutplasmas (Auswahl)

Protein	Konzentration (g/l Serum)		Funktion	Pathophysiologie (Auswahl)	
	Mittelwert	Variationsbreite		Vermehrung	Verminderung
Präalbumin	0,25	0,1–0,4	Thyroxinbindung		schwere Leberleiden, proteinkalorische Unterernährung
Albumin	41,0	35,0–46,0	kolloidosmotischer Druck, Transportfunktion (Bilirubin, Hormone Pharmaka usw.), Eiweißreserve		chron. Eiweißmangel, Eiweißverlust beim nephrotischen und Proteinverlust-Syndrom; Leberzirrhose; Analbuminämie (erblich)
Saures α_1-Glycoprotein (Oroso-)mucoid, α_1-Seromucoid)	0,9	0,5–1,4		akute und chron. Entzündungen, maligne Neoplasmen, Rheumatoid-Arthritis	chron. Hepatitis, alkohol. Zirrhose
α_1-Antitrypsin	2,6	2,0–3,0	Proteinase-Inhibitor (Trypsin, Chymotrypsin)	entzündliche Prozesse, Akute-Phase-Protein	hereditärer Mangel (kombiniert mitLungenemphysem)
α_1-thyroxinbindendes Globulin (TBG)	0,01–0,02		Thyroxinbindung		
α_1-Antichymotrypsin	0,5	0,4–0,6	Enzym-Inhibitor	Akute-Phase-Protein	
Coeruloplasmin	0,3	0,2–0,45	Kupferbindung (Oxydase)	M. Hodgkin. Entzündungen, Schwangerschaft, Kontrazeptiva	hereditärer Mangel bei Wilson-Krankheit
Haptoglobin	♂1,3 ♀1,2	0,5–2,5 0,5–2,1	Bindung von freiem Hämoglobin im Plasma, Peroxidase	Entzündungen Akute-Phase-Protein	Lebererkrankungen, Hämolysen
α_2-Makroglobulin	♂2,4 ♀2,9	1,5–3,5 1,75–4,2	Proteinase-Inhibitor, Bindung von Hormonen	nephropathisches Syndrom, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen	
Hämopexin	1,0	0,8–1,2	Hämbindung		schwere intravasale Hämolyse, Leberzirrhose
C3 (β_1C-Globulin)	1,0	0,6–1,3	Komplementfaktor	Akut entzündliche Prozesse	Autoimmunerkrankungen (Glomerulonephritis, Lupus erythematodes)
Transferrin	3,0	2,0–4,0	Eisenbindung und Transport		Nephrotisches Syndrom, maligne Tumoren; hereditär: A-transferrinämie
Fibrinogen	3,0 (Plasma!)	2,0–4,5 (Plasma!)	Gerinnungsfaktor	Entzündungen, Neoplasien	Hyperfibrinolyse, Leberparenchymerkrankungen; hereditär: A-fibrinogenämie
Immunglobulin G	12,5	8,0–18,0	Antikörper	Lebererkrankungen, Plasmozytom, chron. Infektion	Antikörper-Mangelsyndrom
Immunglobulin A	2,0	1,4–4,2	Antikörper (auch in Sekreten)	Leberzirrhose, Plasmozytom	chron. respirat. Infekte, Malabsorptionssyndrome, Ataxia teleangiectatica, Plasmozytom
Immunglobulin M	♂1,25 ♀1,6	0,6–2,5 0,7–2,8	Antikörper	chron. Infekte, Makroglobulinämie Waldenström, Lebererkrankungen	Antikörper-Mangelsyndrom, Plasmozytom

Tabelle 11.15 Konzentration, Funktion und pathophysiologische Bedeutung der menschlichen Proteine des Blutplasmas (Auswahl) – Fortsetzung

Protein	Konzentration (g/l Serum)		Funktion	Pathophysiologie (Auswahl)	
	Mittelwert	Variationsbreite		Vermehrung	Verminderung
Immunglobulin D	0,03	0,003–0,40	Antikörper	Plasmozytom	
Immunglobulin E	0,0003	0,0001–0,00014	Antikörper (Reagine)	Allergien, Plasmozytom	

So können mit einer Induktionstherapie mit Prednisolon, Vincristin, Daunoblastin und Asparaginase 65–85 % der Kranken mit ALL in eine komplette Remission gebracht werden.

Etwa 35 % bleiben nach Konsolidierung, Reinduktions- oder Erhaltungstherapie anhaltend krankheitsfrei. Die Konsolidierung erfolgt mit den gleichen oder mit kreuzresistenten Medikamenten. Schwere Infektionen oder leukämischer ZNS-Befall führen zum Therapieversagen. Die meisten Medikamente passieren nicht die Blut-Liquor-Schranke, so daß auch nach Eintritt einer kompletten Remission eine *Meningiosis leucaemica* auftreten kann. Eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung (24 Gy) wird mit einer intrathekalen Applikation von Methotrexat kombiniert. Die Erhaltungstherapie besteht in Weiterführung der systemischen Behandlung meist in Kombination von Methotrexat und Mercaptopurin. Die Dauer der Erhaltungstherapie ist problematisch. Bei einem Absetzen – auch nach Jahren – kann es zum Rezidiv kommen.

Die *Behandlung des Rezidivs* entspricht der Erstbehandlung. Das Rezidiv ist im Knochenmark oder extramedullär erfaßbar, wobei die Meningiosis leucaemica eine der häufigsten Manifestationen eines extramedullären Rezidivs ist. Zweitremissionen sind stets im Vergleich zur ersten von kürzerer Dauer.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit ALL nach allogener KMT in 1. Vollremission liegt zwischen 20% und 60 %. Im Vergleich zur konsolidierenden oder erhaltenden Chemotherapie der 1. Vollremission ergibt sich kein erkennbarer Vorteil. Bei Durchführung der allogenen KMT in der 2. Vollremission wurden krankheitsfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen 20% und 40 %, in weiter fortgeschrittenen Stadien noch zwischen 10 % und 30 % erzielt. Aus dieser Sicht ergibt sich bei einem Rezidiv für Patienten bis zum 50. Lebensjahr durch die allogene KMT durchaus noch eine Chance, vorausgesetzt, es bestehen keine Kontraindikationen und HLA-kompatible Spender sind verfügbar.

11.5. Pathoproteinämien

11.5.1 Einführung

Die Analyse der Bluteiweiße ist für Diagnostik und Verlaufskontrolle der vielfältigsten Krankheitsprozesse notwendig. Aus der großen Zahl der im Plasma vorhandenen Eiweißkörper sind die wesentlichsten in Tabelle 11.15 zusammengestellt. Aus dieser Tabelle werden die großen Unterschiede ihrer Konzentration, ihrer verschiedenen Funktionen und ihrer möglichen pathophysiologischen Abweichungen deutlich.

Die *Trennung der Serumeiweiße* erfolgt aufgrund ihrer unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld. Bei dem üblichen standardisierten Verfahren der Serumelektrophorese auf Celluloseacetatfolie werden in einem Densitogramm fünf Fraktionen, und

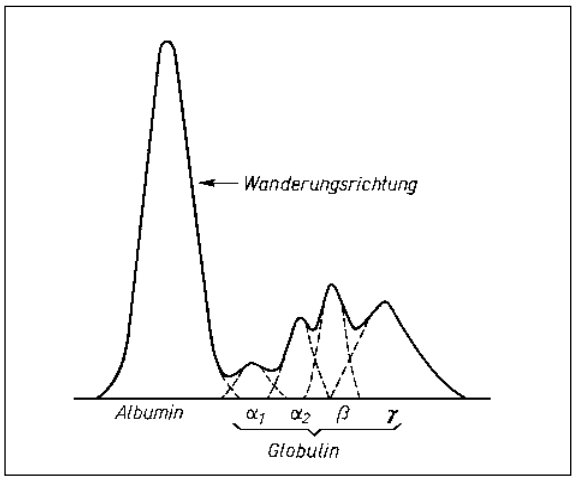


Abb. 11.69 Serumproteinfraktionen im Elektropherogramm eines Normalserums

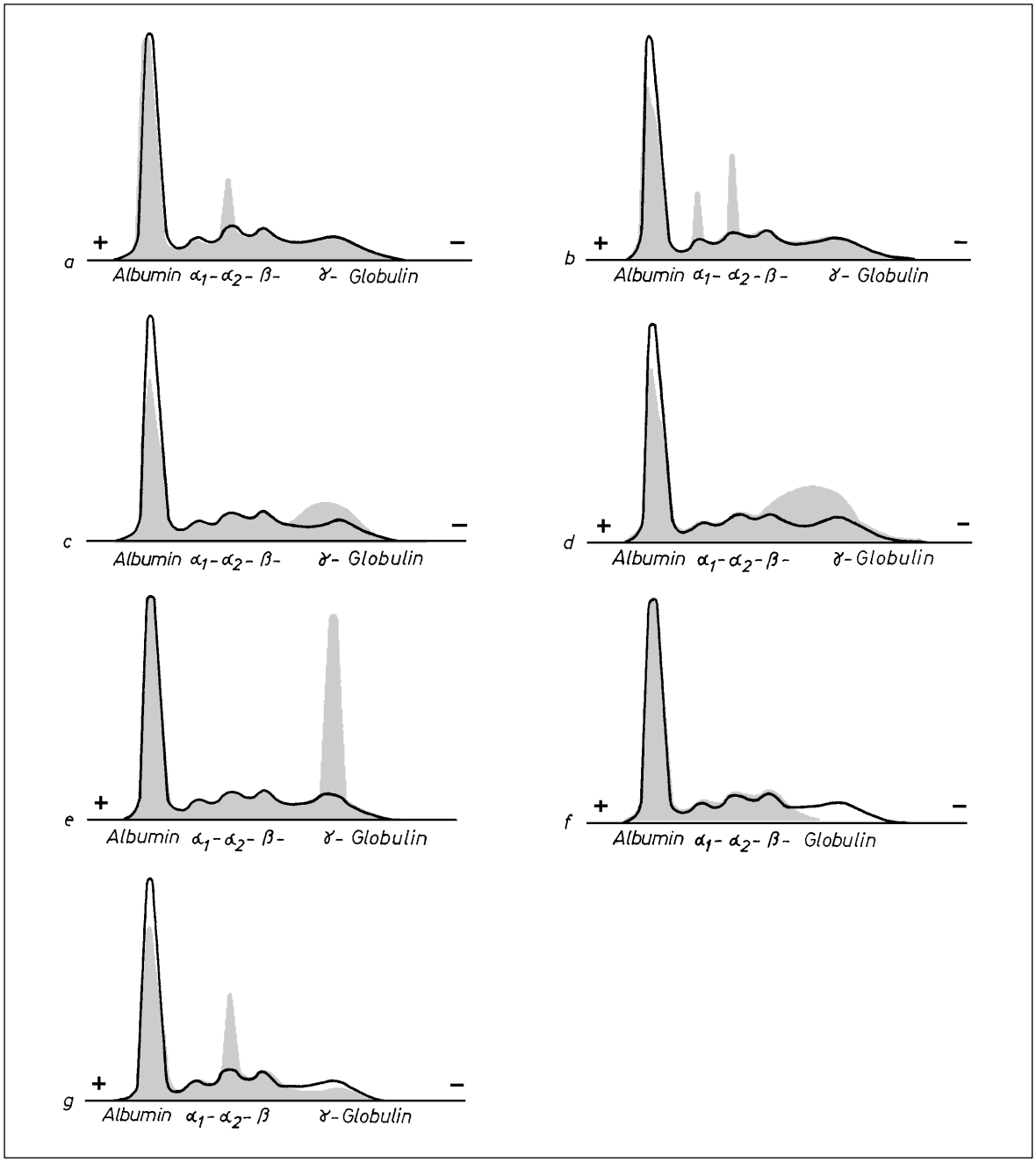


Abb. 11.70 Mittels Serumelektrophorese von Patienten mit verschiedenen Krankheiten erhaltene Befunde. Der Normalbefund ist bei jedem Fall als schwarze Linie dargestellt.
a) akute Bronchopneunomie
b) maligner Tumor
c) chronische Hepatitis
d) Leberzirrhose
e) Plasmozytom
f) hereditäre Hypogammaglobulinämie
g) nephrotisches Syndrom

zwar Albumin, α_1-, α_2-, β- und γ-Globulin erfaßt (Abb. 11.69). Dieses mehr oder minder charakteristische Elektropherogramm ist durch weitere gezielte Untersuchungen wie die quantitiative Bestimmung eines oder mehrerer Proteine bzw. die Klassifizierung und Typisierung eines M-Gradienten mittels Immun- oder Immunfixationselektrophorese ergänzbar. Weitere Mög-

lichkeiten der Erkennung bzw. Darstellung von Plasmaproteinen ergeben sich durch Verwendung anderer Trägermedien, durch ihr chemisches Verhalten, ihre unterschiedliche Sedimentation in der Ultrazentrifuge und aufgrund ihrer jeweiligen biologischen Funktionen (Transportaufgaben, Enzym-, Antikörper-, Gerinnungsaktivitäten).

Die mit der Serumelektrophorese erhaltenen fünf Fraktionen sind uneinheitlich, d. h. sie enthalten verschiedene Proteine. Die bei den Erkrankungen auftretenden Veränderungen der Konzentration der einzelnen Proteinfraktionen äußern sich in Dysproteinämien (Abb. 11.70), d. h. Abweichungen von der Norm.

Die vermehrte Produktion eines einzigen Idiotyps bewirkt bei ausreichender Konzentration eine schmale Extrabande als zusätzlichen Peak oder als Peakdeformation im Elektropherogramm. Dieses, einen M-Gradienten bewirkende autochthon produzierte Immunglobulin eines Idiotyps, wird auch als *Paraprotein* bezeichnet. Extragradienten, die nicht durch Paraproteine bedingt sind, können auch auf im Serum in dieser Dichte untypische Proteine wie den Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex (bei hämolytischen Anämien) oder auf Fibrinogen (bei Verwendung von Plasma) zurückgeführt werden. Weitere Extragradienten können durch Bisalbuminämie, α_2-Makroglobulinämie, Hyperlipoproteinämie u. a. verursacht werden.

Eine gezielte diagnostische Fragestellung ist Voraussetzung für die Auswahl des geeigneten eiweißanalytischen Verfahrens. Mit der *Immunelektrophorese* werden etwa 30 Proteinfraktionen differenziert. Sie stellt die Kombination eines physikalisch-chemischen mit einem immunchemischen Verfahren dar. Ihr Prinzip beruht auf der elektrophoretischen Trennung des Blutplasmas bzw. -serums auf dem Trägermedium und der nachfolgenden Immunpräzipitation der einzelnen Proteine durch geeignete Antiseren. Treffen das Protein (als Antigen) auf das jeweilige Antiserum (als Antikörper), so bilden sich die entsprechenden Präzipitationslinien. Hierdurch ist eine sichere Zuordnung von qualitativen Veränderungen der 8 Immunglobulinklassen $IgG_{1\text{-}4}$, IgA, IgM, IgD und IgE möglich. Für die praktische Diagnostik ist das Verfahren zur Analyse monoklonaler Immunglobuline und von Proteindefekten in Serum, Harn und anderen Körperflüssigkeiten brauchbar (Abb. 11.71 a, b).

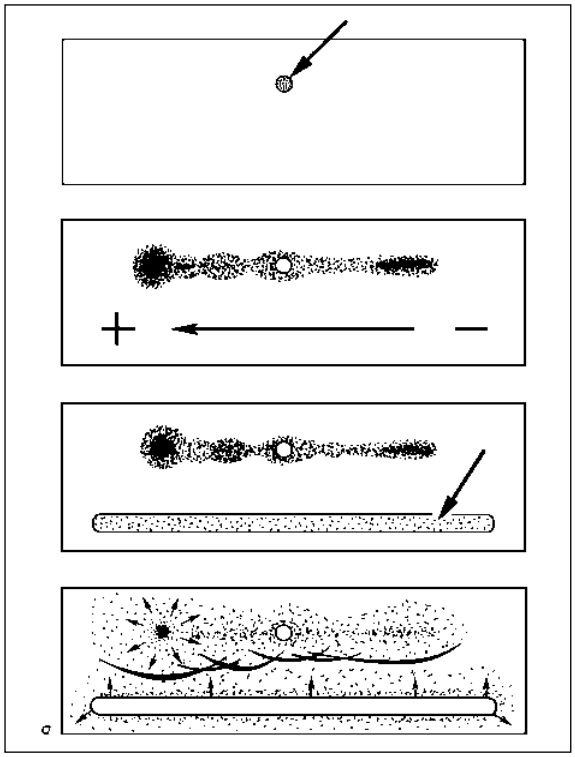


Abb. 11.71 Immunelektropherogramm
a) Prinzip. Darstellung der elektrophoretischen Auftrennung eines Serums auf mit Agargel beschichtetem Objektträger. Einbringen eines Antiserums sowie Immundiffusion und -präzipation

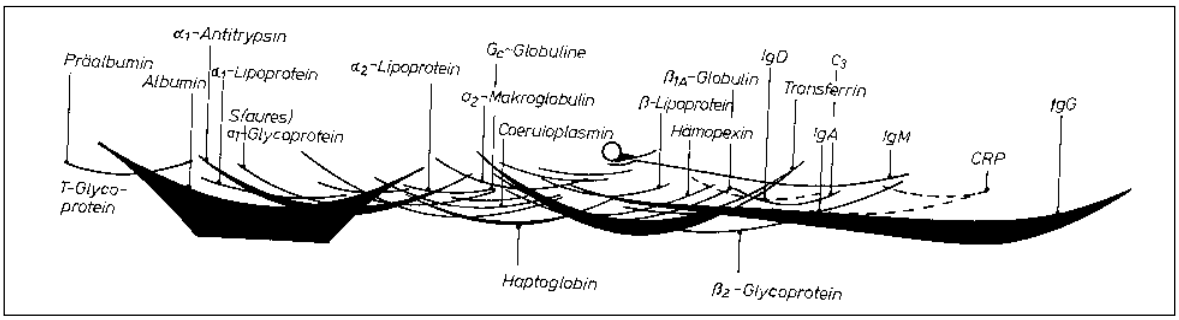


Abb. 11.71 b) Immunelektrophoretische Analyse eines normalen Blutserums

Die Analysen der Bluteiweiße ist für die Diagnostik und Verlaufskontrolle der vielfältigsten pathologischen Prozesse notwendig.

Die Immunglobuline sind von besonderer Bedeutung für die humorale Immunität.

Als Immunglobulin (Ig) werden Serumglobuline mit Antikörperaktivität bezeichnet. Sie werden als Reaktion auf Antigene von hochdifferenzierten Zellen aus der Gruppe der B-Zellreihe, den Plasmazellen, gebildet.

Ig setzen sich aus je zwei schweren Ketten (molekulare Masse etwa 50 000) und zwei leichten Ketten (molekulare Masse etwa 25 000) zusammen. Schwere und leichte Ketten sind durch Disulfidbrücken verbunden. Im Bereich der Aminosäurensequenz bilden beide Kettentypen jeweils eine konstante und eine variable Region. Die variablen Regionen der schweren und der leichten Ketten sind stets nebeneinander angeordnet und sind zuständig für die Erkennung des Antigens.

Die *Kennzeichnung und Klassifizierung der Immunglobuline* erfolgt aufgrund von drei Kategorien von Strukturvarianten, welche die antigenen Determinanten bestimmen: So sind *Isotypen* genetisch bedingte Determinanten, welche die spezifischen Hauptklassen der Ig unterscheiden. Sie sind bei allen Individuen einer Spezies gleich. Die schweren Ketten der menschlichen Ig zeichnen sich durch acht verschiedene Klassen von Isotypen aus: γ (bei $IgG_{1–4}$), μ (bei IgM), α (bei IgA), δ (bei IgD) und ε (bei IgE). Bei den leichten Ketten sind es die beiden Isotypen kappa und lambda.

Die *Allotypen* der Ig sind umschriebene Determinanten, die sich durch eine Strukturdifferenz innerhalb der Aminosäurensequenz der sonst identischen Proteine auszeichnen und dadurch von Antikörpern der gleichen Spezies erkannt werden.

Weitere Strukturvarianten, die *Idiotypen*, sind erkennbar an Differenzen der variablen Region, d. h. des antigenbindenden Abschnitts. Damit sind sie spezifisch für alle von einem Klon Antikörper produzierender Zellen gebildeten Ig-Moleküle.

Die acht Immunglobulinklassen weisen aufgrund unterschiedlicher Iso-, Allo- und Idiotypen jeweils bestimmte Strukturen und biologische Merkmale auf.

Die vier verschiedenen *IgG-Moleküle* (IgG_1, IgG_2, IgG_3 und IgG_4) bestehen jeweils aus vier Polypeptidketten, und zwar aus zwei identischen H-Ketten (mit etwa 450 Aminosäuren) und zwei L-Ketten (mit etwa 217 Aminosäuren). Die Molmasse beträgt jeweils 150 000. Kennzeichnend ist der niedrige Kohlenhydratgehalt. Die IgG-Fraktion ist im menschlichen Serum das dominierende Ig und Träger der meisten zirkulierenden Antikörper (und auch vieler Autoantikörper). IgG_1, IgG_2, IgG_3 und IgG_4 zeichnen sich durch verschiedene biologische Funktionen aus, u. a. durch unterschiedliche Komplementsystemaktivierung.

Das normale *IgM-Molekül* entspricht einem Pentamer der 4-Ketten-Grundstruktur des IgG-Moleküls. Die Verknüpfung zum Pentamer erfolgt über Disulfidbrücken. Die Polymerstruktur erfordert eine zusätzliche J-(joining chain)-Kette. Die Struktur des IgM-Moleküls ermöglicht eine hohe Bindungsvalenz an mehrere Antigendeterminanten. Die Molmasse beträgt 900 000.

Das *IgA-Molekül* liegt überwiegend in einer monomeren Struktur (2 H- und 2 L-Ketten) und in einem geringeren Anteil in unterschiedlichen Polymerformen vor. Seine Molmasse als Monomer beträgt 160 000. Bei den polymeren Formen liegt jeweils eine zusätzliche J-Kette vor.

Das *IgE-Molekül* besteht aus zwei jeweils paarweise identischen klassenspezifischen H- und L-Ketten. Es liegt als Glucoprotein vor. Die Molmasse beträgt 195 000. IgE entspricht dem Reaginantikörper.

Die Struktur des *IgD-Moleküls* entspricht der Grundstruktur der Immunglobuline (s. IgG). Seine Molmasse liegt bei 70 000. Da es normalerweise im Serum nur in sehr geringer Menge (0,3–0,4 g/l) vorkommt, sind seine biologischen Eigenschaften noch unbestimmt.

Auch für die Bluteiweiße gilt das Bestreben des Organismus, ihren Anteil und ihre Zusammensetzung in der Blutflüssigkeit innerhalb bestimmter Grenzen konstant zu halten.

Veränderungen, die außerhalb dieser Grenzen liegen, bedürfen der Einordnung in Diagnostik und Krankheitsverlauf, d. h. der kritischen Wertung.

Die Einteilung von der Norm abweichender Plasmaproteinveränderungen wird nicht einheitlich gehandhabt. Im folgenden sind die gebräuchlichsten Begriffe zusammengestellt.

Das Verhalten der Bluteiweiße im Plasma bzw. im Serum wird durch Ergänzungen des Begriffs „Proteinämie“ gekennzeichnet. Nach der Menge des Gesamteiweißes gilt folgende Gruppierung:

Normoproteinämie:	normaler Gesamteiweißgehalt zwischen 60–85 g/l
Hypoproteinämie:	Verminderung des Gesamteiweißes unter 60 g/l
Hyperproteinämie:	Vermehrung des Gesamteiweißes über 85 g/l.

Entsprechend der Zusammensetzung des durch elektrophoretische Auftrennung des Serums gewonnenen Proteinogramms werden unterschieden:

Euproteinämie:	normale Zusammensetzung der Serumeiweißfraktionen
Pathoproteinämie:	pathologisch veränderte Zusammensetzung einer oder mehrerer Serumeiweißfraktionen.

Die Pathoproteinämien werden unterteilt in:

Dysproteinämien:	reaktiv bedingte quantitative Verschiebungen der Serumeiweißfraktionen
Defektpathoproteinämien:	genetisch bedingter oder erworbener teilweiser oder kompletter Mangel an einzelnen oder mehreren Serumeiweißfraktionen.
Monoklonale Gammopathie	(Paraproteinämie): von einem einzigen B-Zellklon vermehrt sezerniertes Immunglobulin, das einer einzigen Klasse und einem einzigen Idiotyp zugehörig ist.

11.5.2 Gesamteiweißveränderungen im Serum

Jede Verminderung oder Vermehrung des Gesamteiweißes im Serum ist nur als Befund verwertbar. Bei einer Reihe von Erkrankungen ergeben sich jedoch häufig charakteristische Abweichungen von der Normoproteinämie, die nachfolgend zusammenfassend dargestellt sind.

11.5.2.1 Hypoproteinämie

Exogene und endogene Ursachen können eine deutliche Erniedrigung des Gesamteiweißes im Serum unter den Referenzbereich (bei Erwachsenen 60–85 g/l) bewirken.

Den exogenen Ursachen ist ein lang anhaltender Eiweißmangel in der Nahrung wie bei extremem *Hunger* zuzurechnen.

Endogen bedingte Hypoproteinämien finden sich bei ungenügender Eiweißabsorption durch eingeschränkte Digestion (u. a. zu rasche Passage), schwere chronische Verdauungsstörungen (wie bei Sprue), durch unzureichende Eiweißproduktion (wie bei Leberzirrhose) und durch einen enteralen (bei exsudativer Enteropathie, intestinaler Lymphangiektasie), renalem (beim nephrotischen Syndrom infolge großer Proteinurie) oder anderweitigem Eiweißverlust (Verbrennungen, Eiterungen, nekrotische Tumoren, rezidivierende starke Blutungen). Die *Folgen einer Hypoproteinämie* sind:

- ein verminderter kolloidosmotischer Druck
- eine Reduktion der Transportfunktion der Serumeiweiße und
- ein Auftreten hypoproteinämischer Ödeme.

11.5.2.2 Hyperproteinämie

Bei einer Vermehrung des Gesamtserumeiweißes handelt es sich um eine Zunahme mehrerer oder einzelner Fraktionen der Globuline, insbesondere der Immunglobuline. Bei einer Auftrennung des Serums mittels Elektrophorese kommt es bei einem vermehrten Vorliegen verschiedener Immunglobuline zur Ausbildung breitbasiger Gipfel in der Gammaregion. Bei einer Vermehrung in Form eines schmalen, hohen Gipfels in dieser Region handelt es sich um einen monoklonalen bzw. M-Gradienten. Durch die Immunfixationselektrophorese ist zu sichern, ob es sich wirklich um einen einzigen Typ eines Immunglobulins handelt.

Eine Vermehrung der Serumeiweiße findet sich bei Leberzirrhose, Kollagenosen, Autoimmunerkrankungen und chronischen Infektionen. Hyperproteinämie aufgrund eines M-Gradienten ist Ausdruck einer monoklonalen Gammopathie, einer Gruppendiagnose, die eine weitere Klärung erfordert. Im Extremfall kann hierbei eine Hyperproteinämie bis zu 120 g/l vorliegen, so daß dann ein Hyperviskositätssyndrom resultiert (Abschnitt 4.4.2.6).

11.5.3 Dysproteinämien

Bei zahlreichen Krankheiten wird die Konzentration der verschiedenen Serumproteine verändert. Etwa 95 % aller Pathoproteinämien sind dieser Gruppe zuzuordnen. Eine Unterteilung der Dysproteinämie wird von den Autoren nach

verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen. Die praktische Bedeutung derartiger Unterteilungen („Konstellationstypen") wird vielfach überschätzt. Der relative Anteil der einzelnen Fraktionen ist im Elektropherogramm dann unterschiedlich. Bei akuten Entzündungen findet sich im allgemeinen eine Vermehrung der α-Globuline, bei chronischen Entzündungen sind hauptsächlich die Bereiche der β- und γ-Globuline vermehrt (Abb 11.70 c).

Für die Beurteilung der verschiedenen Dysproteinämietypen sind folgende Hinweise wichtig:

- Das Ausmaß der Dysproteinämie geht häufig mit dem Schweregrad der Erkrankung parallel.
- Der Dysproteinämietyp hat für sich allein keine sichere diagnostische Aussagekraft.
- Die gleiche Krankheit kann zu verschiedenen Graden und Typen der Dysproteinämie führen.
- Nur wenige Erkrankungen weisen einen fast regelmäßig wiederkehrenden charakteristischen Dysproteinämietyp auf.

Zur letzten Gruppe gehören das nephrotische Syndrom mit einer deutlichen Albuminverminderung, einer relativen α- und β-Globulinvermehrung und einer Verminderung der γ-Globuline (Abb. 11.70 g) sowie chronische Lebererkrankungen, die meistens mit einer deutlichen Vermehrung der γ- bzw. der β- und γ-Globuline einhergehen. Eine Befunderweiterung kann auch durch gezielte Einzelproteinbestimmung erreicht werden. Weitere diagnostische Aussagen bei Dysproteinämien sind stets nur im Zusammenhang mit anderen klinischen Befunden möglich.

11.5.4 Defektpathoproteinämien

11.5.4.1 Vorbemerkungen

Bei dieser Gruppe von Erkrankungen handelt es sich überwiegend um einen angeborenen Mangel bzw. das Fehlen von bestimmten Eiweißfraktionen, wobei durch den Ausfall der jeweiligen Funktionen (u. a. Transport, Infektabwehr) umschriebene Folgen für den Organismus resultieren. Während der völlige Defekt meistens genetisch bedingt ist, finden sich bei den erworbenen, symptomatischen Formen nur Verminderungen bestimmter Eiweißfraktionen. Zu den genetisch bedingten Pathoproteinämien gehören u. a. Anomalien der Plasmaproteine wie die extrem seltene Doppelalbuminämie und die Ahaptoglobulinämie, die keinen Krankheitswert haben.

Den Defektpathoproteinämien sind das *Immunglobulinmangelsyndrom* bzw. die *Immundefekte* zuzuordnen. Diese können kongenital, spontan erworben oder iatrogen bedingt sein. Bei ihrer Klassifizierung spielt eine Rolle, ob der Defekt die T-Zellen, die B-Zellen oder beide Zellgruppen betrifft. Bei einer Zusammenstellung der kongenitalen Formen ist dies zu berücksichtigen (Tab. 11.16).

Eine Reihe primärer schwerer Immundefektzustände wird bereits im frühen Kindesalter manifest und hat eine ungünstige Prognose (s. Lehrbücher der Pädiatrie). Einige kongenitale Immunglobulinmangelsyndrome treten später auf, und diese Patienten erreichen vielfach das mittlere Lebensalter.

11.5.4.2 x-chromosomal vererbte (Hypo- bzw.) Agammaglobulinämie

Dieses primäre Immunglobulindefektsyndrom wird rezessiv (x-chromosomal) vererbt. Es zeichnet sich durch einen hochgradigen Mangel an immunglobulintragenden B-Lymphozyten im Blut sowie ein Fehlen der primären und sekundären Lymphfollikel aus. Die ausgeprägte Infektanfälligkeit und der Typ der Infektion weisen vielfach auf die Art des Immundefektes hin.

Ätiologie. Bei der Erkrankung wurde ein Differenzierungsblock der Prä-B-Zellen zu B-Zellen

Tabelle 11.16 Einteilung der verschiedenen Formen angeborener Immundefekte (Auswahl)

Defekte der B-Zellreihe	Defekte der T-Zell-Reihe	Kombinierte T-B-Zell-Defekte
– Infantile, geschlechtsgebundene Hypogammaglobulinämie (Bruton), – Isolierter IgA- bzw. IgM-Mangel	– autosomal rezessive Lymphozytopenie – mit normalem peripherem Immunglobulinspiegel (Nezelof), – Thymushypoplasie mit Hypoparathyreoidismus (DiGeorge), – chronische mukokutane Candidiasis	– Immuninsuffizienz mit Thrombozytopenie und Ekzem (Wiskott-Aldrich), – Ataxia telangiectatica (Louis-Bar), schwerer kombinierter Immundefekt, – variable, nicht klassifizierbare Immunmangelkranheiten

erkannt. Bei einer Reihe von Kranken mit geschlechtsgebundener Agammaglobulinämie findet sich abweichend eine normale Zahl hochdifferenzierter Zellen der B-Zellreihe, d. h. Plasmazellen. Dies läßt darauf schließen, daß es mindestens zwei verschiedene Formen der Krankheit gibt. Das Immunmangelsyndrom bei der zweiten Form dürfte am ehesten in einem Defekt der Synthese oder der Freisetzung des Immunglobulins zu suchen sein.

Das Manifestationsalter der x-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie ist unterschiedlich. Das erste Lebensjahr wird durch die mütterliche Leihimmunität meist gut überstanden. Die erste bakterielle Infektion kann im 2. Lebensjahr, aber auch erst viel später, je nach Exposition im Kindergarten- oder Schulalter, auftreten. Oftmals kommt es erst bei den männlichen Jugendlichen bzw. jugendlichen Erwachsenen zum Ausbruch der Krankheit.

Die Symptomatik ist durch gehäufte bakterielle Infekte gekennzeichnet. Rezidivierende Entzündungen der Luftwege in Form eitriger Bronchitis und Bronchopneumonie sowie eitrige Entzündungen der Nasennebenhöhlen gehören zum Erscheinungsbild.

Bei diesem *oto-sinu-bronchialem Syndrom* treten als irreparable Folgen Bronchiektasien und Pleuraempyem auf.

Sprueähnliche Durchfälle mit schweren Verdauungs- und Absorptionsstörungen bei chronischer Enterokolitis werden als *gastrointestinales Syndrom* beschrieben. Dabei findet sich auch eine Hepatosplenomegalie.

Meistens sind es pyogene Erreger wie Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae und Staphylokokken, die bei Blutkulturen gefunden werden. Beim *bakteriämischen* bzw. *septischen Syndrom* treten Komplikationen wie Meningitis, Osteomyelitis oder Gelenkempyeme in den Vordergrund. Dabei kommt es durch Einbruch von Bakterien in Lymph- und Blutbahn zu einem schubweise intermittierenden (Pyämie) oder permanenten (Sepsis) Bakterienbefall des Blutes. Virusinfekte werden von den Patienten ebenso beherrscht wie von Gesunden. Sie werden nur dann für die Kranken problematisch, wenn diese die Leitschiene für einen bakteriellen Superinfekt bilden. Bei sehr lang überlebenden Männern werden jedoch selten ECHO-Virus-Infektionen beobachtet, die einen ungewöhnlichen, progressiv ungünstigen Verlauf nehmen und auf keine Behandlung ansprechen. Als Spätkomplikation kann es zu einer chronischen Arthritis kommen. Treten bei den Patienten anhaltende Durchfälle auf, so liegt die Ursache vielfach in Infestation des intestinalen Parasiten Giardia lamblia.

Die Diagnose kann gut durch eine eingehende Anamneseerhebung vorangebracht werden, da bereits eine gezielte Befragung des Patienten klären kann, ob der Immundefekt das humorale System (Antikörper-Komplement-Phagozyten-System) oder die zellvermittelte Immunität betrifft. So weisen beispielsweise rezidivierende Infekte mit Candida auf einen T-Zelldefekt hin. Gezielte Laboruntersuchungen sichern die Verdachtsdiagnose. Dabei stehen in vorderer Reihe

- komplettes Blutbild einschließlich Differentialleukozytenzählung und
- Elektropherogramm und Immunelektropherogramm des Serums.

Obwohl die *Untergrenzen der Immunglobulinmengen* durch Schwankungen des Referenzbereichs nur bedingt festzulegen sind, können die folgenden *Referenzwerte* und die Werte für die untere Grenze des Referenzbereichs diagnostisch hilfreich sein:

	Referenzwert	untere Grenze des Referenzbereiches
IgM (ab 2. Lebensjahr)	1,2 g/l	0,6 g/l
IgG (ab 5. bis 6. Lebensjahr)	12,0 g/l	6,0 g/l
IgA (ab Pubertät)	2,0 g/l	1,0 g/l

Als Untersuchung zur Kontrolle der *B-Zellfunktion* eignet sich der Nachweis des Fehlens oder stark erniedrigter Titer der Isohämagglutinine, der „febrilen Hämagglutinine“ und der Antikörpertiter nach früheren Impfungen (Masern, Röteln, Diphtherie). Die *T-Zellfunktion* läßt sich vorteilhaft durch Hauttests überprüfen. Untersuchungen des Komplementsystems und der Phagozytenfunktion sollten sich anschließen.

Weitere spezielle Laborverfahren zur Klärung eines B-Zell- oder T-Zelldefekts werden an entsprechenden Zentren vorgenommen.

Der Verlauf der angeborenen Formen des Antikörpermangelsyndroms ist bei den sich spät manifestierenden Formen relativ günstig, während besonders die bereits im Säuglingsalter auftretenden Formen prognostisch meist schlecht verlaufen.

Die Differentialdiagnose der geschlechtsgebundenen Agammaglobulinämie hat besonders den isolierten IgA-Mangel zu berücksichtigen. Dieser ist mit einer Inzidenz von 1:600 bei den Menschen europäischer Abstammung der häufigste primäre Immundefekt.

Das *Krankheitsbild* ist recht unterschiedlich ausgeprägt. Überwiegend fehlen die IgA_1- und IgA_2-Subklassen in Serum und mukösen Sekreten, in denen sie die vorherrschenden Immunglobuline sind. Im Vordergrund stehen rezidivierende und chronische Infekte der Atemwege. Diese entwickeln sich im weiteren Krankheitsverlauf zu schweren Lungenerkrankungen. Asthma und andere atopische Krankheiten werden weit häufiger als in der Normalbevölkerung gesehen. Dies gilt auch für verschiedene Autoimmunkrankheiten. Bei den Patienten mit IgA-Mangel kann es bereits nach Übertragung kleinster Blutmengen zu schwersten Transfusionsreaktionen kommen. Diese anaphylaktischen Reaktionen sind auf das Vorliegen präzipitierender Antikörper gegen IgA zurückzuführen.

Weitere primäre Immunglobulinmangelsyndrome wie der *isolierte IgM-Mangel*, der *geschlechtsgebundene Immundefekt mit erhöhter IgM-Konzentration* (bei ausgeprägtem IgG- und IgA-Mangel) sowie der *„gewöhnliche gemischte Immundefekt“* sind differentialdiagnostisch auszuschließen. Letzterer umfaßt wiederum eine heterogene Gruppe von Syndromen, deren klinische Erscheinungsbilder weitgehend übereinstimmen.

Wesentlich häufiger als die primären werden die *sekundären Formen des Immunglobulindefekts* beobachtet, bei denen der Immunglobulinmangel meistens nicht extrem ausgebildet ist. In diesem Zusammenhang sind als Grundkrankheiten chronische lymphatische Leukämie, Plasmozytom und Makroglobulinämie Waldenström besonders zu nennen. Auch bei Proteinverlust über den Darm (exsudative Enteropathie) und über die Nieren (nephrotisches Syndrom) kann ein Antikörpermangelsyndrom auftreten.

Die systemische Behandlung generalisierter maligner Geschwulsterkrankungen, insbesondere der akuten Leukämien und malignen Lymphome, mit hohen Zytostatikadosierungen und/oder Ganzkörperbestrahlung vernichtet auch die für die Immunität zuständigen Zellen, so daß ein Immunglobulinmangel resultiert. Ein iatrogener Immundefekt ist als Folge massiver Immunsuppression bei Knochenmark- und anderen Organtransplantationen erwünscht, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern.

Die Behandlung von Immunglobulinmangelkrankheiten sowohl des zellulären als auch des humoralen Immunsystems gestaltet sich noch immer äußerst problematisch. Bei rezidivierenden bakteriellen Infekten ist eine Substitution mit gut verträglichem menschlichen Gammaglobulin angezeigt. Die Infusionen werden alle 2 bis 4 Wochen verabreicht.

Es sollte versucht werden, einen Serumspiegel von IgG von über 6 g/l im Blut zu halten. Fehlen auch andere Immunglobuline, wird die Infusion von Frischplasma in monatlichen Abständen erforderlich. Die bakteriellen Infekte sind mit einer gezielten Antibiotikabehandlung zurückzudrängen. Verschiedene experimentelle Therapieansätze wie die Verabfolgung von Immunmodulatoren, Wachstumsfaktoren oder Thymushormonen werden in Studien geprüft.

11.5.4.3 Coeruloplasmindefekt (hepatolentikuläre Degeneration, Morbus Wilson)

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um ein rezessives Erbleiden, bei dem das für Kupferbindung und -transport erforderliche Serumeiweiß Coeruloplasmin stark vermindert ist oder gänzlich fehlt. Da die Kupferabsorption gleichzeitig gesteigert ist, kommt es zu einer vermehrten Ablagerung von Kupfer in der Leber, den Basalganglien des Gehirns und in der Kornea (erkennbar als Kayser-Fleischer-Kornealring) sowie zur vermehrten Ausscheidung von Kupfer und Aminosäuren im Urin (s. auch Kap. 9.2.7.2).

Die Symptomatik tritt meist erst voll im 2. Lebensjahrzehnt auf. Die Erkrankung kann unter dem Erscheinungsbild einer progredienten Hepatopathie mit Hepatomegalie, Splenomegalie, Fieber, Ikterus, Durchfall, Blutungsneigung und Verwirrtheitszuständen letal ausgehen.

Der Verlauf dieser abdominellen Form ist meist akut bis subchronisch. Bei der ausgesprochen chronischen Verlaufsform treten Leberzirrhose und schwere Ataxien mit Degeneration der extrapyramidalen Kerne (vorwiegend Linsenkerngebiet) auf.

Eine Behandlung mit Penicillamin (Erhöhung der Kupferausscheidung durch Chelatbildung) über einen längeren Zeitraum kann zu einer Besserung führen.

11.5.4.4 Weitere Defektpathoproteinämien

Die Atransferrinämie ist bisher nur vereinzelt beobachtet worden. Sie führt zu einer Eisentransportstörung bei gleichzeitiger massiver Eisenüberladung verschiedenster Organe. Die Analbuminämie ist durch das Fehlen der Albuminfraktion im Bluteiweißbild gekennzeichnet. Diese sehr seltene angeborene Erkrankung ruft nur bemerkenswert wenig klinische Symptome wie geringe Ödemneigung und leichte Ermüdbarkeit hervor. Durch eine kompensatorische Vermehrung der Globulinfraktion und weiterer Regulationsvorgänge, u. a. im Wasserhaushalt, wird die Albuminfunktion teilweise ausgeglichen. Die Afibrinogenämie wird ebenso wie andere Mangelsyndrome plasmatischer Gerinnungsfaktoren im Kapitel 12 behandelt. (Weitere Defektpathoproteinämien s. Tabelle 11.15.)

11.5.5 Monoklonale Gammopathien

11.5.5.1 Vorbemerkungen

Eine monoklonale Gammopathie ist bedingt durch einen B-Zellklon, der für die Produktion eines Immunglobulins verantwortlich ist, das mittels Serum- bzw. Urin-Elektrophorese als schmaler, schlanker M-Gradient erfaßt werden kann. Mit Hilfe einer Immun- oder Immunfixationselektrophorese ist erkennbar, ob dieser M-Gradient polyklonal oder wirklich einem einzigen Idiotyp zuzuordnen ist. Damit könnte der M-Gradient ein brauchbarer Tumormarker für neoplastische B-Zellerkrankungen wie Plasmozytom, Makroglobulinämie Waldenström oder Schwerkettenkrankheit sein; M-Gradienten sind jedoch auch im Gefolge bestimmter nicht neoplastischer Grunderkrankungen zu beobachten. Überraschenderweise werden auch bei offensichtlich Gesunden derartige M-Gradienten gelegentlich entdeckt. Damit ist dieses Kriterium durchaus kein sicheres Merkmal einer malignen B-Zellerkrankung. Andererseits wird bei einem mikromolekularen Plasmozytom infolge der ausschließlichen Bildung leichter Ketten eines Idiotyps, des Bence-Jones-Proteins, durch seine rasche Ausscheidung mit dem Harn die für einen routinemäßigen Nachweis erforderliche Serumkonzentration nicht erreicht, d. h. ein M-Gradient fehlt im Serum.

Die Klassifikation der monoklonalen Gammopathien sieht primär neoplastische Formen mit meist ausgeprägtem M-Gradienten (Plasmozytom, Makroglobulinämie Waldenström, Schwerkettenkrankheit), sekundäre (symptomatische) Formen und eine idiopathische Form vor, wobei diese in der folgenden Häufigkeit gefunden werden (Tab. 11.17).

11.5.5.2 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Im Hinblick auf monoklonale Gammopathien, die weder mit einem malignen Tumor der B-Zellreihe noch mit bestimmten Grunderkrankungen assoziiert, sondern bei Gesunden zu finden sind, wurde die Bezeichnung „benigne monoklonale Gammopathie“ zugunsten von „*Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz*“ (monoclonal gammopathy uncertain significance, MGUS) geändert. Langzeitverlaufsbeobachtungen ergaben, daß sich bei 10–25 % dieser Menschen innerhalb der nächsten 10 Jahre ein Plasmozytom entwickelt, es sich also um das Vorstadium einer malignen B-Zellerkrankung handelt. Bei anderen war auch nach 20 Jahren eine krankhafte Störung nicht zu entdecken. Die Abgren-

Tabelle 11.17 Einteilung und Häufigkeit monoklonaler Gammopathien[1)]

	Prozentuale Häufigkeitsverteilung[1)]
primär neoplastische monoklonale Gammopathien	*76,5*
– Plasmozytom, multiples Myelom	65,5
– Makroglobulinämie Waldenström	10,25
– Schwerketten-Krankheit	0,75
idiopathische Gammopathie, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, MGUS	*10,0*
sekundäre (symptomatische) monoklonale Gammopathien	*13,5*
– chronische lymphatische Leukämie	5,75
– chronische myeloische Leukämie, Mamma- und Kolonkarzinome	
– Autoimmunerkrankungen	
– chronische Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
– Leberkrankheiten (chron. Hepatitis, Leberzirrhose)	
– Kollagenerkrankungen (Vaskulitis), Lichen myxoedematosus	

[1)] Auswertung von 400 monoklonalen Gammapathien durch Osserman und Takutsuki

zung von MGUS und „malignen“ monoklonalen Gammopathien bereitet einige Schwierigkeiten und hat umfassend zu erfolgen, wobei differentialdiagnostisch verschiedene Kriterien zu beachten sind (Tab. 11.18). Stets ist die MGUS eine Diagnostik per exclusionem.

Bei Anwendung von Proteinuntersuchungen, mit denen monoklonale Gammopathien auch bei einer Dichte unter 2 g/l erfaßt werden, ergeben Querschnittsanalysen in der Bevölkerung einen Prozentsatz von 1 % bei den über 50jährigen und einen über 3 % bei den über 70jährigen.

11.5.5.3 Plasmozytom (Multiples Myelom, Morbus Kahler)

Plasmozytome sind diffus oder multilokulär, selten auch solitär wachsende maligne Tumoren der B-Zellreihe, die typischerweise im Knochenmark lokalisiert sind aber primär auch extramedullär vorkommen.

Die maligne Transformation läßt sich auf die Ebene der Frühstufen zurückführen, bei denen bereits das Ig-Schwerketten-Rearrangement des malignen Klons nachzuweisen ist, wobei die klinische Expression jedoch erst durch Zellen in der terminalen B-Zellreihe offenkundig wird.

Dabei handelt es sich jeweils um einen Plasma- (Plasmozytom-) Zellklon mit Wachstumsvorteil, der für eine verstärkte Produktion eines Idiotyps einer der Hauptimmunklassen (IgG_{1-4}, IgA, IgD, IgE) oder eines Immunglobulinfragments sowie für Knochendestruktion, Anämie, Hypercalcämie und Nierenversagen verantwortlich ist.

Die Benennungen „Plasmozytom“ (Apitz 1941) und „Multiples Myelom“ (Kahler 1889) sind gleichwertig.

Epidemiologie. Die Inzidenz pro Jahr in der Bevölkerung Mitteleuropas beträgt 2–3:100 000. Die Erkrankung ist bei Männern etwas häufiger. Sie wird überwiegend jenseits des 50. Lebensjahres manifest. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 64 Jahren.

Die Ätiologie ist unklar. Chronische Stimulation des Immunsystems durch ein Antigen, Benzol und ionisierende Strahlen als exogene Faktoren wurden in Betracht gezogen. Die Auswertung des Hiroshima-Atombomben-Abwurfs ließ erkennen, daß außer Leukämien (CLL, AML nach 4–5 Jahren) auch vermehrt Plasmozytome nach einer Latenzzeit von 15–18 Jahren bei Exponierten auftraten. 80 % der Patienten weisen aneuploide, in der Regel hyperdiploide Plasmozytomzellen mit einem erhöhten RNA-Gehalt auf, der der erhöhten Proteinproduktion entspricht. Klinisch relevante chromosomale Anomalien sind beim Plasmozytom bekannt.

Tabelle 11.18 Die wichtigsten differentialdiagnostisch relevanten Kriterien zur Abgrenzung einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (idiopathische monoklonale Gammopathie) und einem Plasmozytom

	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	Plasmozytom/ Multiples Myelom
• monoklonales Immunglobulin		
– Menge	niedrig	hoch
– Tendenz	gleichbleibend	steigend
• Bence-Jones-Protein		
– Vorkommen	selten	häufig
– Menge	< 60 mg/l	> 60 mg/l
• polyklonale Immunglobuline	meist normal	fast stets erniedrigt
• Serumalbumin	normal	erniedrigt
• Osteolysen	fehlen	häufig
• Anämie	selten	häufig
• Hypercalcämie	fehlt	häufig
• β_2–Mikroglobulin im Serum	normal	normal oder erhöht
• Labeling-Index	stets niedrig	erhöht
• Plasmazellen im Knochenmark	< 10%	> 15%

Offenbar haben auch die *zellulären Onkogene* eine entscheidende Bedeutung sowohl für die Proliferation und Differenzierung von normalen Zellen als auch für die Transformation zu Tumorzellen. Durch genetische Veränderungen wie Deletion, Insertion, Punktmutation oder Translokation können die Onkogene in den Zellen maligner Tumoren aktiviert werden. So ließ sich eine erhöhte Expression des c-myc-Gens sowie erhöhte RNA- und Proteinspiegel des Ha-ras-Onkogens bei bestimmten Plasmozytomen nachweisen. Ein genereller Nachweis der Überexpression zellulärer Onkogene, die für die Prognose oder die Ätiologie bedeutungsvoll sein könnten, erfolgte bisher nicht.
Bei der Regulierung der Plasmazellen durch Wachstums- und Differenzierungsfaktoren wurde gezeigt, daß Plasmozytomzellen IL-6 produzieren und auch den IL-6-Rezeptor ausprägen, d. h. einer autokrinen und parakrinen Stimulation unterliegen.

Symptomatik. Die Erscheinungs- bzw. Ausbreitungsform des Plasmozytoms ist recht unterschiedlich.

Am häufigsten ist das sich *diffus oder disseminiert in zahllosen kleinen Herden im Knochenmark ausbreitende Plasmozytom.*

Das *solitäre medulläre Plasmozytom* ist sehr selten. Sehr sorgfältig sind dabei weitere Herde bzw. eine Generalisation auszuschließen. Die meisten zunächst als solitäres Plasmozytom diagnostizierten Tumoren erweisen sich bei weiterer Diagnostik mit bildgebenden Verfahren bereits als ausgebreitete Form. Das *solitäre extramedulläre Plasmozytom* ist vorwiegend in Lymphknoten (bevorzugt zervikal) sowie im Nasen-Rachenraum lokalisiert. Die seltene *Plasmazellenleukämie* findet sich besonders beim IgD-Plasmozytom. Sie ist als Ausdruck einer frühen Tendenz zur Generalisation aufzufassen. In fortgeschrittenen, präterminalen Krankheitsphasen lassen sich bei den Plasmozytomkranken häufig Plasmazellen in mehr oder minder großer Zahl im Blutausstrich nachweisen (besonders im Leukozytenkonzentratausstrich).

Die Produktion monoklonaler Immunglobuline kann so stark sein, daß eine Hyperproteinämie bis zu 120 g Gesamteiweiß/l Serum vorliegt.

Mit der Plasmaproteinvermehrung steht die erhöhte Aggregation der Erythrozyten in Verbindung, die sich im Blutausstrich als „Geldrollenbildung“, bei der Blutkörperchensenkungsreaktion durch einen 1-h-Wert über 100 mm bei zwei Drittel der Kranken und in den Kapillaren als „Sludged-blood-Phänomen“ äußert.

Der Kranke mit einem Plasmozytom sucht den Arzt wegen Allgemeinsymptomen wie rasche Ermüdbarkeit, Schwäche, Infektanfälligkeit und/oder „rheumatischer“ Schmerzen auf.

Auch streng lokalisierte Schmerzpunkte an einzelnen Knochen bei Bewegung und Belastung können auftreten. Skelettdestruktionen bewirken Calciummobilisation, die sich in Demineralisierung der Knochen und Hypercalcämie äußert. Es liegt ein Pseudohyperparathyreoidismus vor. Bei 60 % der Kranken finden sich bei Diagnosestellung umschriebene erbs- bis pfenniggroße Osteolysen; bei 30 % besteht eine diffuse Osteoporose. Nur bei 10 % fehlen zunächst bei der Röntgen-Untersuchung Knochenveränderungen. Aufgrund von Schmerzlokalisation vermutete Knochenveränderungen sind nicht immer röntgenologisch nachzuweisen. Pathologische Frakturen sind nicht selten. Durch Kompressionsfrakturen von Wirbelkörpern kann es zu neurologischen Ausfällen, im Extremfall zum Querschnittssyndrom kommen.

Die *gehäuften Infektionen* sind vor allem auf eine verminderte Bildung von polyklonalen Immunglobulinen zugunsten der von der Tumorzellinie verstärkten Produktion des Idiotyps eines Immunglobulins zurückzuführen. Es liegt ein Antikörpermangelsyndrom vor. Für die erhöhte Infektanfälligkeit sind auch gestörte Regulationsmechanismen zwischen T-Helfer- und T-Suppressorzellen gegenüber B-Lymphozyten verantwortlich gemacht worden.

Die *Hypercalcämie* äußert sich in Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Hypotonie und Depression, gelegentlich Lethargie. Hypercalcämie kann mit Ablagerung von Calciumphosphaten in verschiedensten Geweben (sogenannten „Kalkmetastasen“) einhergehen und durch Nephrokalzinose die Nierenfunktion beeinträchtigen.

Lymphknotenschwellungen und Hepatosplenomegalie sind für ein Plasmozytom nicht typisch. Infolge der monoklonalen Gammopathie werden Polyneuropathien beobachtet, die nicht

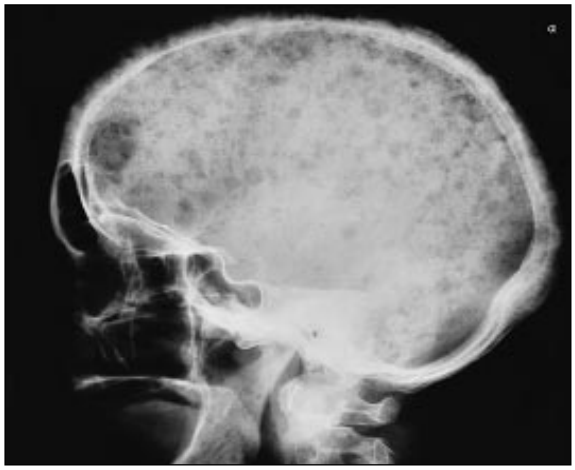


Abb. 11.72 Röntgenaufnahme des Schädels. Diffuse osteolytische Defekte von unterschiedlicher Größe bei Plasmazytom

immer auf Skelettveränderungen der Wirbelsäule zurückzuführen sind.

Die Diagnose wird bei entsprechendem Verdacht durch Anamnese und körperlichen Untersuchungsbefund (Druck- und Stauchungsschmerz des Thorax, der Wirbelsäule, des Beckens) sowie Laborbefunde gesichert. Der zytologische und / oder histologische Befund des Knochenmarks entspricht einer Stichprobe, die hinsichtlich der Plasmazellvermehrung gerade an der Biopsiestelle nicht für das gesamte Knochenmark repräsentativ sein muß. Qualitative, d. h. zytomorphologische Besonderheiten der Plasmazellen erlauben vielfach eine Abgrenzung der neoplastischen von reaktiven Plasmazellvermehrungen. Die Skelettveränderungen von Schädel, Thorax, Wirbelsäule, Becken und Extremitäten sind mit konventioneller Röntgentechnik erfaßbar (Abb. 11.72). Mit Magnetresonanz-Tomographie können Plasmazytomherde im Knochenmark bereits festgestellt werden, bevor sie Knochendestruktionen bewirkt haben.

Der Nachweis des von der Plasmazelle produzierten Immunglobulins bietet eine weitere diagnostische Möglichkeit, den Krankheitsverlauf verfolgend zu kontrollieren. Bei der reifen B-Zelle sind Immunglobuline auf der Zelloberfläche nachweisbar. Bei einer sezernierenden Plasmazelle ist Immunglobulin lediglich intrazytoplasmatisch vorhanden, wobei sich dieses mittels Immunfluoreszenz oder immunenzymatischen Methoden nachweisen läßt.

Die *Klassifizierung und Typisierung eines M-Gradienten*, der in der Celluloseacetatfolie festgestellt wurde, erfolgt mit der Immunfixationselektrophorese mit Hilfe monospezifischer Antiseren auf das Vorliegen der Schwerketten. Das komplette Immunglobulinmolekül besteht aus je zwei identischen schweren und leichten Ketten. Nach den acht existierenden schweren Ketten werden die entsprechenden Klassen der Immunglobuline (μ=IgM, δ=IgD, γ_{1-4}=IgG_{1-4}, α=IgA, e=IgE) bestimmt. Mit der Antikörperklasse sind bestimmte biologische Eigenschaften wie Plazentagängigkeit, Halbwertszeit und Komplementbindung verbunden. Die leichten Ketten werden nur nach zwei Subklassen und zwar nach kappa und lambda unterschieden.

Die verschiedenen monoklonalen Immunglobulinklassen finden sich bei Kranken mit einem Plasmozytom in folgender relativen Häufigkeit (Angaben in %, nach Ruzanski und Ogrylo; 1827 Patienten):

▶ monoklonale Ig, die H- und L-Ketten enthalten	
IgG	52
IgA	21
IgM (Makroglobulinämie)	12
IgD	2
IgE	<0,1
▶ monoklonale Ig, die nur aus L-Ketten bestehen (κ oder λ)	11
▶ monoklonale Ig, die nur aus H-Ketten bestehen (γ, α oder μ)	1
▶ zwei oder mehrere monoklonale Ig	0,5
▶ kein monoklonales Ig in Serum oder Harn (nichtsezernierendes Plasmozytom)	1

Weder die Plasmazellen der MGUS, der symptomatischen monoklonalen Gammopathien, noch die Plasmozytomzellen präsentieren spezifische Antigene, so daß die derzeit benutzten monoklonalen Antikörper auch Antigene auf anderen Zellen erkennen. Auf bestimmten Plasmozytomzellinien kommt cALLA, das Antigen CD10, vor, das auf Plasmazellen bei benigner monoklonaler Gammopathie nicht festgestellt werden kann. Besonders diese Patienten mit einem progredienten Verlauf sind durch gehäuft vorliegende CD10-positive proliferierende Zellen gekennzeichnet.

Bei mindestens der Hälfte der Plasmozytomkranken tritt eine monoklonale Leichtkettenausscheidung mit dem Urin auf.

Dies läßt sich nur mittels Immunelektrophorese des nativen oder konzentrierten Urins sichern.

Das *Bence-Jones-Plasmozytom* ist eine Sonderform des Plasmozytoms, das sich durch die

ausschließliche Bildung von Leichtketten von den anderen Formen unterscheidet. Es kann durch den fehlenden M-Gradienten in der Serumelektrophorese und dem falsch-negativen Befund bei der Untersuchung des Urins mittels Teststreifen (die Bence-Jones-Proteine nicht anzeigen), Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung bereiten. Erst die Elektrophorese des Urins, die für ein Plasmozytom typischen Skelettveränderungen sowie die zytologischen und histologischen Befunde klären dann die Diagnose.

Infolge einer Entdifferenzierung der Plasmozytomzellen mit einem Verlust ihrer Fähigkeit zur Sekretion des Idiotyps eines Immunglobulins erklärt sich das *Plasmozytom ohne monoklonales Immunglobulin*, das recht selten zu beobachten ist.

Die *Beurteilung von Knochenmarkpunktaten* hat quantitative und qualitative Kriterien zu berücksichtigen. Eine starke Plasmazellvermehrung kann auch bei chronischen entzündlichen Prozessen festgestellt werden.

Erst wenn sich keine anderen Ursachen für einen Plasmazellanteil von mehr als 15 % im Knochenmark finden lassen, ist ein Plasmozytom in Erwägung zu ziehen.

Die *Zytomorphologie der Plasmazelle* beim Plasmozytom zeichnet sich durch unterschiedlich stark ausgeprägte Zellatypien von Kern und Zytoplasma aus und umfaßt auch Mitosestörungen, große Kernkörperchen und eiweißhaltige Einschlußkörper (Russell-Körper) (Abb. 11.73). Nicht bei jedem Patienten ist es einfach, zytomorphologisch „gutartige“ von „malignen“ Plasmazellen abzugrenzen. Die Abgrenzung erfolgt durch den Nachweis der Monoklonalität der Plasmazellen, z. B. der monoklonalen Leichtkettenexpression (kappa *oder* lambda) intrazytoplasmatisch mittels Immunfluoreszenz. Die Histologie von Stanzbiopsien bietet verschiedene Kriterien, die die Diagnose eines Plasmozytoms sichern helfen.

Durch zellkinetische Untersuchungen lassen sich mit Immunglobulinsynthesekapazität und Immunglobulinabbaurate Anhaltspunkte für das Tumorwachstum beim Plasmozytom erhalten. Bei Diagnosestellung liegen etwa 10^{11} Plasmazellen vor. Eine Zunahme auf einen Wert von 5×10^{12} ($\approx$ 5 kg Tumormasse) ist mit dem Leben nicht zu vereinbaren.

Hinsichtlich der Beurteilung des Verlaufs ist das

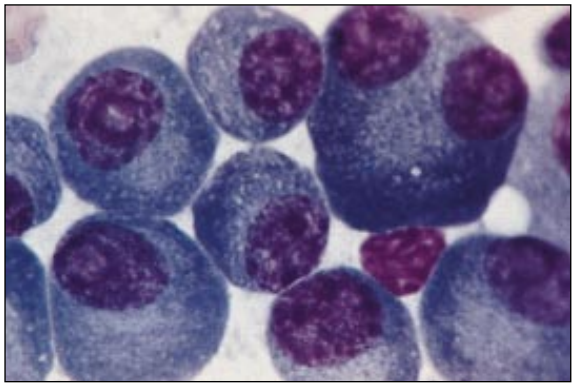


Abb. 11.73 Knochenmarkbefund bei Plasmozytom. Außer vier einkernigen großen Plasmazellen mit großen Kernkörperchen ist eine zweikernige Plasmazelle erkennbar.

produzierte Immunglobulin des M-Gradienten nur als indirekter Parameter anzusehen, da es von den Plasmazellen, d. h. von den Endzellen, und nicht von den proliferierenden Stammzellen produziert wird.

Die Beurteilung der Prognose ist für die Planung der Behandlung eine wesentliche Voraussetzung. Bei langsamer Progression der Krankheit ist eine aggressive und zu häufige antitumoröse Therapie nicht indiziert. Im Gegensatz dazu profitieren fortgeschrittene bzw. mit hohen Risikofaktoren besetzte Krankheiten durch eine intensivere Chemotherapie.

Aufgrund von Korrelationen zwischen Röntgen- und Laborbefunden einerseits und klinischem Verlauf andererseits wurden von Durie und Salmon eine *Einteilung in drei Stadien* vorgeschlagen (Tab. 11.19). Die Gruppierung entspricht mit ihren unterschiedlichen Risiken unterschiedlichen Überlebenszeiten. Die Krankheitsdauer variiert von Patient zu Patient zwischen Monaten und vielen Jahren. 20 % der Kranken sterben innerhalb des 1. Jahres. 25 % überleben mehr als 8 Jahre. Sehr selten werden Überlebenszeiten von 20 Jahren beobachtet. Prognostische Faktoren sind die Serumkonzentration der Lactatdehydrogenase, Beta-2-Mikroglobulin, der Differenzierungsgrad der Plasmazellen sowie der Labeling-Index, der den Prozentsatz an Zellen in der s-Phase angibt. Auch Alter und Allgemeinzustand des Patienten sind Prognosefaktoren, welche nicht in der Stadieneinteilung von Durie und Salmon vorgesehen sind.

Proteinurie, Infektbereitschaft (besonders häufig Pyelonephritis), Amyloidablagerungen, Hyperurikämie, Nephrocalcinose, interstitielle

Tabelle 11.19 Stadieneinteilung des Plasmazytoms nach Durie und Salmon. Kriterien zur Abschätzung der Plasmazellmasse

Stadium	Befunde	Plasmazellmasse (Zellen $\times 10^{12}/m^2$ Körperoberfläche)
I	Patienten mit allen folgenden Kriterien: – Hämoglobin > 100 g/l ≈ 6,21 mmol/l – Serumcalcium normal (< 120 mg/l bzw. 3,0 mmol) – Skelett maximal eine solitäre Osteolyse – Geringe M-Gradientenkonzentration im Serum: IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h	< 0,6
II	Patienten, die die Kriterien I und III nicht erfüllen	0,6–1,2
III	Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Kriterien: – Hämoglobin < 85 g/l ≈ 5,27 mmol/l – Serumcalcium > 3,0 mmol/l bzw. 120 mg/l – ausgedehnte röntgenologisch nachweisbare Knochendestruktionen IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l Bence-Jones-Proteinurie > 12 g/24 h	> 1,2
A = normale Nierenfunktion (Kreatinin < 177 µmol/l ≈ 20 mg/l) B = gestörte Nierenfunktion (Kreatinin > 177 µmol/l ≈ 20 mg/l)		

Fibrose u. a. bewirken Nierenveränderungen, die je nach Ausprägung durch Entwicklung einer Niereninsuffizienz die Prognose der Kranken verschlechtern. Besonders ungünstig wirkt sich die mit tubulären Schäden einhergehende Ausscheidung leichter Ketten mit dem Urin aus.

Die Differentialdiagnose ist besonders gegenüber der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz oft schwierig (s. Abschnitt 5.4.2).

M-Gradienten finden sich auch bei Non-Hodgkin-Lymphomen sowie weiteren Erkrankungen als sekundäre (symptomatische) monoklonale Gammopathien. Die Calciummobilisierung mit Hypercalcämie und Hypercalcurie ist ein kennzeichnender Befund des Hyperparathyreoidismus, wobei die Serumphosphatase erniedrigt und die alkalische Serumphosphatase im Gegensatz zu Befunden beim Plasmozytom erhöht ist. „Rheumatische Schmerzen“, Lumbago, Proteinurie ohne Hypertension sollten stets an ein Plasmozytom denken lassen.

Therapie. Während die Behandlung mit Melphalan und Prednison als Standard gelten kann, ist die Anwendung von Mehrfachkombinationen, d. h. einer Polychemotherapie, bei Patienten mit einem hohen Risiko indiziert. Die erforderliche Risikoeinschätzung wird jedoch bisher nicht einheitlich gehandhabt.

Durch die Einführung der Chemotherapie konnte die mediane Überlebenszeit von 6–12 auf 28–43 Monate verbessert werden. Bei Patienten in den Stadien II und III nach Durie und Salmon besteht eine Indikation zur Behandlung mit Chemotherapie. Bei Patienten in einem früheren Stadium ist eine Therapie nur einzuleiten, wenn Symptome wie Knochenschmerzen vorliegen oder Komplikationen drohen. Es ist mit einer intermittierenden Melphalan- (8 mg/m^2/d) Prednison- (30–60 mg/m^2/d) Stoßbehandlung zu beginnen. Diese ist alle 4–6 Wochen für 4–6 Tage zu wiederholen.

In der Reihe der Alkylanzien hat sich das *Melphalan* (L-Phenylalanin-Mustard) seit den ersten Therapiestudien gegenüber Cyclophosphamid und Chlorambucil durchgesetzt. Bei Entwicklung einer Resistenz gegen Melphalan besteht meist auch eine Resistenz gegenüber anderen Alkylanzien. Auf Melphalan-Prednison sprechen etwa 60 % der Kranken an. Eine komplette Remission liegt vor, wenn es zu einem Rückgang der Tumorzellmasse und ihres Syntheseproduktes um mehr als 75 % des Ausgangswertes gekommen ist. Eine Rückbildung um 75 % bis 25 % ist als partielle Remission definiert.

Die *Bewertung einer partiellen oder kompletten Remission* wird bisher nicht einheitlich gehandhabt, wodurch sich auch die unterschiedlichen Urteile über Therapieeffekte erklären.

Objektiv ist eine Erfolgsbeurteilung schwierig. Sie müßte am Verhalten der Plasmazellen gemessen werden. Durch Punktionen bzw. Biopsie gewonnenes Material bietet jedoch keinen reprä-

Tabelle 11.20 Chemotherapieschemata beim Plasmozytom. Wiederholung in 3–4 (6) wöchentlichen Abständen.

Therapieschema	Substanz	Tag	Dosierung/Tag
Intermittierende Melphalan-Prednisolon-Stoßtherapie	Melphalan	1.–4.	8 mg/m² p.o.
		oder	18 mg/m² i.v.[1)]
	Prednisolon	1.–4.	75 mg/m² p.o.
VAD	Vincristin	1.–4.	0,4 mg Dauerinfusion
	Adriamycin	1.–4.	9 mg/m2 Dauerinfusion
	Dexamethason	1.–4., 9.–12., 17.–20.	40 mg i.v.
VCAP	Vincristin	1.	1 mg i.v.
	Cyclophosphamid	1.–4.	100 mg/m² p.o.
	Adriamycin	1.	25 mg/i.v.
	Prednisolon	1.–4.	60 mg/m² p.o.

[1)] Nur bei ungenügendem Ansprechen der oralen Therapie.
Es werden große Resorptionsschwankungen beobachtet!
Bei i.v. Verabfolgung von Melphalan Venentoxizität beachten!

sentativen Ausschnitt der Gesamterkrankung. Somit werden folgende *Kriterien zur Beurteilung des objektiven Behandlungserfolges* herangezogen:

- Verminderung der monoklonalen Immunglobulinkonzentration im Serum unter mindestens 50 % des Ausgangswertes.
- Rückgang der Proteinurie unter 50 % des Ausgangswertes.
- Rückgang der Plasmazellen im Knochemark unter 50 % in mindestens 3 Punktaten.
- Verminderung der Knochen- und/oder Weichteiltumoren auf mindestens die Hälfte der Ausgangsgröße.
- Normalisierung bzw. Verminderung der Prednisolon-resistenten Hypercalcämie um 0,5 mmol/l.
- Normalisierung bzw. Rückgang des Serum-Kreatinins.
- Bei Anämie (Hb unter 100 g/l) Hb-Anstieg um mindestens 20 g/l.

Zu den *subjektiven Kriterien* gehören der Rückgang der Schmerzsymptomatik und die Erhöhung der körperlichen Aktivität.

Kommt es zu Besserung im Befinden des Kranken trotz fehlender objektiver Remissionskriterien, spricht man auch von „subjektiver Remission“.

Durch eine *Kombination von Zytostatika* mit unterschiedlichen Angriffspunkten ist versucht worden, die Remissionsraten zu verbessern und längere Überlebenszeiten zu erzielen.

Die Ergebnisse von Therapiestudien belegen, daß dies durch Einführung von Doxorubicin (Adriablastin) sowie durch Verabfolgung höherer Glucocorticoidgaben möglich ist. Beim fortgeschrittenen Plasmozytom (Stadium III), das auf eine intermittierende Melphalan-Prednison-Therapie nicht anspricht, können von Polychemotherapiekombinationen bessere Therapieeffekte erwartet werden (Tab. 11.20).

Die Dosierung der Chemotherapie hat sich der Knochenmarkverträglichkeit anzupassen. Die Krankheitssymptome gehen innerhalb weniger Wochen zurück, jedoch fällt der für das betreffende Plasmozytom kennzeichnende M-Gradient im Serum wesentlich später und meistens auch nicht vollständig ab.

Ein zu schnelles Ansprechen auf die Therapie (d. h. innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten) ist als ungünstiges Zeichen zu werten, da erfahrungsgemäß die Remissions- und Überlebenszeiten bei diesen Kranken eher verkürzt sind.

Die mittlere Remissionsdauer nach Einsetzen der Therapie beträgt meistens 1–2 Jahre. Dies bedeutet jedoch nur eine Reduktion der Tumorzellzahl auf 10^{10}.

Bei einer Unterbrechung der intermittierenden Stoßbehandlung ist nach kurzer Zeit mit einem Rezidiv zu rechnen. Dabei nimmt die Tumorzellwachstumsrate von Rezidiv zu Rezidiv zu.

Die Begrenzung der Chemotherapie erfolgt durch eine zunehmende Beeinträchtigung der Hämopoese.

Die in verschiedenen Therapiestudien erprobten Medikamente haben kaum zu einer Verbesserung der Prognose beigetragen. Polychemotherapieschemata mit nicht kreuzresistenten Substanzen bewirken eine verbesserte Prognose

bei Vorliegen eines Plasmozytoms mit ungünstiger Prognose. Die Einschätzung der Prognose im Hinblick auf die Therapieplanung ist initial mittels β_2-Mikroglobulin möglich. Eine Steigerung der therapeutischen Aggressivität wurde durch eine erhebliche Dosissteigerung von Melphalan sowie einer zusätzlichen Ganzkörperbestrahlung mit konsekutiver autologer Knochenmark- bzw. autologer Stammzellenkonzentrat-Transplantation erzielt. Damit ist ein Anstieg der Ansprechrate auf 80 % möglich. Von einer solchen Behandlung können bis zu 65 Jahre alte Patienten profitieren.

In der *Erhaltungstherapie* kann Interferon-alpha eingesetzt werden. Die Kombination von Interferon-alpha und Dexamethason führt zu einem Ansprechen bei 60 % der Kranken. Bei einer alleinigen Chemotherapie ist selten eine Erholung der normalen Immunglobuline erkennbar.

Die terminale Krankheitsphase ist durch die Entwicklung einer therapieresistenten Panzytopenie bei tumorzellreichem Knochenmark gekennzeichnet.
Besondere Aufmerksamkeit erfordert neben der antitumorösen zytostatischen Chemotherapie die Zurückdrängung der Hypercalcämie durch Glucocorticosteroide, Biphosphonate, Hydrierung und forcierte Diurese.

Eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr verbessert auch die Ausscheidung der leichten Ketten. Wegen des Antikörpermangelsyndroms ist bei Infekten, die auf eine Antibiotikabehandlung nicht ansprechen, die intravenöse Verabfolgung von Gammaglobulin indiziert. Der für das Plasmozytom kennzeichnende Knochenabbau ist am ehesten durch die zytostatische Chemotherapie aufzuhalten. Eine Reduktion des osteoklastischen Knochenabbaus kann durch Biphosphonate zu erreichen versucht werden. Unter der langfristigen kombinierten Gabe von Natriumfluorid und Calcium ist eine Zunahme der Knochendichte zu erzielen. Regelmäßige Krankengymnastik stellt eine wesentliche unterstützende Maßnahme dar (evtl. vorher Analgetika geben!).

Eine Symptomatik, die durch Hyperviskosität bedingt ist, kann durch wiederholte Plasmapheresen günstig beeinflußt werden. Die besonders während der Chemotherapie auftretende Hyperurikämie ist durch Allopurinol zu verhindern, so daß es bei vorsorglicher Gabe nicht zur Uratnephropathie kommen muß.

Bei den seltenen *solitären Plasmozytomen* sind lokale Therapiemaßnahmen (chirurgische Therapie, evtl. Endoprothesen; Strahlentherapie) einzusetzen. Als Palliativmaßnahme kommt die Strahlentherapie bei osteolytischen Destruktionen in einem funktionell stark beanspruchten Skelettabschnitt in Betracht.

11.5.5.4 Makroglobulinämie Waldenström

Die Makroglobulinämie Waldenström ist durch das Vorliegen einer monoklonalen IgM-Vermehrung als eine Sonderform des lymphoplasmozytoiden/lymphoplasmozytischen Non-Hodgkin-Lymphoms, dem Immunozytom der Kiel-Klassifikation, aufzufassen, wobei durch diese Besonderheit eines Isotyps einer Immunglobulinklasse die Symptomatik des Krankheitsbildes wesentlich bestimmt wird. Nosologisch wäre deshalb die Zuordnung zu den monoklonalen Gammopathien gerechtfertigt. In unserem Buch wird die Krankheit systematikgerecht in Kapitel 11.4.4.2.6 behandelt.

11.5.5.5 Schwerkettenerkrankungen

Die sehr seltenen Schwerkettenerkrankungen (heavy chain diseases) weisen Kriterien des Plasmozytoms und der Makroglobulinämie auf.

Als lymphoplasmazelluläre Malignome sind sie durch das Vorliegen einer defekten Schwerkette mit einem intakten Fc-Fragment und einer Deletion in der Fd-Region in Serum und (teilweise auch) Harn erfaßbar.

In ihrer Symptomatik unterscheiden sich Gamma-, Alpha- und My-Schwerkettenkrankheit. Bei allen drei Formen stehen meistens generalisierte Lymphknotenschwellungen im Vordergrund. Bei der *Gamma-Schwerkettenkrankheit* (Franklin's disease) sind außerdem Hepatosplenomegalie, ausgeprägte Blutungsbereitschaft durch Thrombozytopenie und Mangel an Gerinnungsfaktoren vorhanden.

Die Diagnose ist durch den Nachweis eines abnormen, wenig ausgeprägten M-Gradienten möglich, der mit einem Anti-G-Antikörper, nicht jedoch mit leichten Ketten, reagiert. Die *Alpha-Schwerkettenkrankheit* ist vorwiegend im Gastrointestinaltrakt lokalisiert und zeigt Merkmale von Entzündung und Tumor. Die My-Schwerkettenkrankheit ist mit ihren Symptomen der chronischen lymphatischen Leukämie recht ähnlich.

11.5.6 Primäre Amyloidose

Bei der primären Amyloidose liegt eine Systemerkrankung vor, bei der es zu einer Ablagerung polymerisierter Leichtkettenfragmente in Form feinster Fibrillen in der verschiedensten Geweben und Organen kommt.

Bei histologischer Untersuchung zeigen sich die kennzeichnenden Merkmale des Amyloids: Azidophilie, Kongorot-Doppelbrechung, Darstellung als homogene rosa Schollen bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Ätiologie. Bei jedem 5. Kranken mit einem Plasmozytom sowie bei einer anderen monoklonalen Gammopathie (die unter Umständen erst nach Feststellung der Amyloidose nachgewiesen wird) kommt es durch irreversible Ablagerungen leichter Ketten in Form von Amyloidfibrillen zur *immunozytären Amyloidose.* Dabei stimmt das Amyloid bei *sekundärer Amyloidose,* d. h. im Gefolge chronischer Entzündungen – Amyloid-A-Protein –, biochemisch nicht mit den Fibrillen primärer Amyloidosen überein. Die Amyloidfibrillen bewirken Funktionsausfall und Abdichtung in den befallenen Geweben, so in Gefäßen (Brüchigkeit), in glatter und quergestreifter Muskulatur (Rigidität), im Herzen (Herzmuskelinsuffizienz), in der Niere (Niereninsuffizienz), im Darm (Malabsorption, Diarrhoe), in der Haut (hämorrhagische Diathese), in der Zunge (Makroglossie), in den Nerven (Neuropathie) u. a.

Die Diagnose ist am ehesten durch den Amyloidnachweis in einem Bioptat der Rektumschleimhaut zu stellen. Auch durch Haut- und Zungenbiopsie ist eine Klärung möglich.

Therapie. Eine direkt wirksame, die Amyloidose zurückdrängende bzw. beseitigende Therapie (durch Lyse oder Mobilisierung) ist bisher nicht bekannt. Anzustreben wäre eine Reduzierung eines für die Amyloidbildung in Betracht kommenden Antigenstimulus oder die Blockierung der extrazellulären Amyloidablagerung. Die Bestätigung einer vermuteten Hemmung der Amyloidbildung durch Colchizin steht noch aus.

Weiterführende Literatur

Bellingham, A. J., Hambley, H.: Diagnostic Picture Tests in Hematology. Mosby, St. Louis 1995

Beutler, E.: William's Hematology. 5th ed, Blackwell Sci., Oxford 1994

Brittinger, G.: Klinische und prognostische Relevanz der Kiel-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome. Onkologie 9 (1986) 118–125

Boll, I., Heller, S.: Praktische Blutzelldiagnostik. Springer, Berlin – Heidelberg – New York u.a. 1993

Eckstein, R.: Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. 2. Aufl. Fischer, Stuttgart 1993

Eckstein, R., Riess, H., Siegert, W.: Hämatologie. Ein Leitfaden für Studierende und Ärzte. Kohlhammer, Stuttgart – Berlin – Köln 1991

Földi, M., Kubik, S.: Lehrbuch der Lymphologie. 3. Aufl. Fischer, Stuttgart 1993

Foon, K. A., Rai, K. R., Gale, R. P.: Chronic Lymphocytic Leukemia: New Insights into Biology and Therapy, Ann. Intern. Med. 113 (1990) 525

Greaves, M.: Color Atlas of Blood in Systemic Disease. Mosby, St. Louis 1996

Hoffbrand, A., Mehta, A. B.: Hematology: An Illustrated Outline. Mosby, St. Louis 1995

Hoffbrand, A., Pettit, J. E.: Color Atlas of Clinical Hematology. Mosby, St. Louis 1995

Heckner, F., Freund, M.: Praktikum der mikroskopischen Hämatologie. 8. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München 1994

Hentze, M. W., Kulozik, A. E., Bartram, C.R.: Einführung in die Medizinische Molekularbiologie. Springer, Berlin – Heidelberg 1990

Herrmann, F. H., Herrmann, M. C.: Das Hämoglobin des Menschen. Struktur, Funktion, Genetik. Akademie-Verlag, Berlin 1979

Hoffbrand, A.V., Pettit, J. E.: Sandozatlas of clinical haematology. Gower Medical Publishing, London – New York 1988

Huber, H., Löffler, H., Faber, V.: Methoden der diagnostischen Hämatologie. Springer, Berlin – Heidelberg 1994

Huhn, D., Herrmann, R. (Hrsg.):Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen. 3.Aufl., Fischer, Stuttgart – New York 1995

Lee, G. R., Bithell, T. C., Foerster, J., Athens, J. W., Lukens, J. N.: Wintrobe's clinical hematology. 9th ed., Lea & Febinger, Philadelphia – London 1993

Lennert, K., Feller, A. C.: Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas (based on the updated classification). Springer, Berlin – Heidelberg 1992

Loo, J. v. d., Diehl, V. (Redaktion): Maligne Lymphome (Themenheft). Internist 34. Heft 2 (1993)

Michels, M., Schumacher, E., Diehl, V., Tesch, H.: Plasmozytome: Immunologie und Molekulargenetik. Med. Klinik 85 (1990) 548–554

Ostendorf, P. C. (Hrsg.): Hämatologie. Teil A: Grundlagen, Teil B: Diagnostische und therapeutische Verfahren. Urban & Schwarzenberg, München 1991

Schwamborn, J., Pfreundschuh, M.: Stufendiagnostik der Anämie. Med. Klinik 87 (1992) 188–197

Spivak, J. L. et al.: The 1996 Year Book of Hematology. Mosby, 1995

Stobbe, H.: Untersuchungen von Blut und Knochenmark. Klinische Laboratoriumsmethoden. 4. Aufl., Verlag Gesundheit, Berlin 1991

Stobbe, H.: Hämatologischer Atlas. 3. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin 1970

Thomas, L.: Labor und Diagnose. 5. Aufl., Medizin. Verlags-Gesellschaft, Marburg 1995

Treleaven, J. G., Wiernik, P. H.: Color Atlas and Text of Bone Marrow Transplantation. Mosby, St. Louis 1995

Wilmanns, W., Huhn, D., Wilms, K. (Hrsg.): Internistische Onkologie. Thieme, Stuttgart 1994

12 Hämostasestörungen

H. RIESS

12.1 Normale Hämostase 717

12.1.1 Endothel 717
12.1.2 Blutplättchen 719
12.1.3 Plasmatische Gerinnung 720
12.1.3.1 Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung 722
12.1.4 Fibrinolysesystem 725
12.1.4.1 Inhibitoren des Fibrinolysesystems 726

12.2 Hämorrhagische Diathesen 727
12.2.1 Diagnostik 727
12.2.2 Vasopathien 727
12.2.3 Quantitative und qualitative Thrombozytenfunktionsstörungen 728
12.2.3.1 Thrombozytopenien 728
12.2.3.2 Thrombozytopathien 730
12.2.4 Hypokoagulopathien 732
12.2.4.1 Hereditäre Hypokoagulopathien 732
12.2.4.2 Andere angeborene Hypokoagulopathien 734
12.2.4.3 Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen 734

12.3 Thrombophile Diathesen 737
12.3.1 Diagnostik 738
12.3.2 Hyperkoagulabilität 738

Weiterführende Literatur 739

12.1 Normale Hämostase

Die *Aufrechterhaltung der normalen Hämostase* zwischen den Extremen Thrombose und Blutung wird durch das komplexe Zusammenwirken von Gefäßwand, Blutzellen und Plasmafaktoren im strömenden Blut gewährleistet.

Physiologischerweise auftretende Gefäßläsionen initiieren den Vorgang der Blutgerinnung. Eine überschießende Gerinnselbildung wird durch Gerinnungsinhibitoren sowie die Fibrinolyse verhindert.

Nach Gefäßverletzung erfolgt die Blutstillung durch die gleichzeitig ausgelösten und sich beeinflussenden Prozesse von Vasokonstriktion, Thrombozytenaktivierung und Fibrinbildung.

Durch Vasokonstriktion und Thrombozytenaktivierung wird ein instabiler defektverschließender Plättchenpfropf gebildet (primäre Hämostase), der durch das im Rahmen der plasmatischen Gerinnung entstehende Fibrin stabilisiert wird (sekundäre Hämostase).

12.1.1 Endothel

Die lumenseitige einschichtige Endothelauskleidung der Gefäße ist wesentlich für die Aufrechterhaltung der physiologischen Hämostase.

Intaktes Endothel aktiviert weder Blutplättchen, Leukozyten noch die Proteasen des plasmatischen Gerinnungs-, Fibrinolyse- oder Komplementsystems. Durch verschiedene passive und aktive Mechanismen wird die Blutgerinnung in Bereichen intakter Endothelauskleidung gehemmt (Tab. 12.1) und damit die physiologischerweise notwendige Thrombusbildung auf alterierte Gefäßbereiche beschränkt.

Die luminale Oberfläche des Endothels wird von einer Glycokalyx gebildet, in der Glycoproteine und Proteoglycane angeordnet sind, wodurch eine hohe negative Ladungsdichte entsteht. Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung wie Antithrombin III können hier angelagert werden und gerinnungshemmende Funktionen ausüben. Über spezifische Bindungsproteine und Rezeptoren (z. B. Thrombomodulin) können Plasmamoleküle (z. B. Thrombin) gebunden werden und biologische Funktionen (z. B. Pro-

Tabelle 12.1 Endothel und Hämostase

Antithrombotische Prinzipien	Prothrombogene Prinzipien
– Negative elektrische Oberflächenladung	– Gerinnungsfaktorenfreisetzung und Oberflächenbindung
– Ekto-ADPase-Aktivität	– Gewebefaktorexpression
– Heparinähnliche Substanzen der Glykokalyx	– Freisetzung von plättchenaktivierendem Faktor
– Tissue Factor Pathway Inhibitor-Freisetzung	– von Willebrand-Faktor-Synthese und Freisetzung
– Protein C-Aktivierung (Thrombomodulin)	– Plasminogenaktivatorinhibitor-Freisetzung
– Prostacyclinsynthese	– Thromboxansynthese
– NO-Synthese	
– Plasminogenaktivatorenfreisetzung	

tein-C-Aktivierung) entfalten. Daneben bestehen die Möglichkeiten der Endozytose und Transzytose. Durch Freisetzung von Stickoxid (NO) und Prostacyclin (PGI_2) einerseits sowie durch das „Angiotensin converting enzyme" (ACE) andererseits und Endothelin sind die *Endothelzellen wesentlich an der Regulation des Gefäßtonus beteiligt*.

NO und das im Rahmen des Arachidonsäurestoffwechsels gebildete PGI_2 besitzen starke thrombozytenfunktionshemmende Wirkungen. Heparinähnliches Heparansulfat beschleunigt die Inaktivierung von Serinproteasen durch das ebenfalls in der Glycokalyx gebundene Antithrombin III. Kommt es dennoch zur Prothrombinaktivierung, wird Thrombin an den Endothelrezeptor Thrombomodulin mit hoher Affinität gebunden, wobei Thrombin seine prokoagulatorische Fähigkeit verliert und das Proenzym Protein C aktiviert, welches seinerseits mit Hilfe des Kofaktors Protein S hemmend in den plasmatischen Gerinnungsablauf und fördernd in das Fibrinolysesystem eingreift. Das an der luminalen Endotheloberfläche lokalisierte Ektonucleotidasesystem spaltet plättchenstimulierende Adenosinphosphate zu Adenosin, dem eine antiaggregatorische Wirkung zukommt. Zusätzlich zu seiner Bedeutung im Protein-C/Protein-S-System kann das Endothel durch Freisetzen von Plasminogenaktivatoren (Gewebeplasminogenaktivator, „tissue-type plasminogen activator", t-PA) und Prourokinase („single chain urokinase-type plasminogen activator", scu-PA) die Fibrinolyse fördern. Der erst vor wenigen Jahren entdeckte endotheliale „tissue factor pathway inhibitor" (TFPI) neutralisiert die katalytische Aktivität von Faktor (F) X und des F VIIa-Gewebefaktor-Komplexes.

Andererseits können Endothelzellen unter Zytokineinfluß (z. B. Interleukin 1 [Il-1]), Tumornekrosefaktor [TNF] sowie bei Schädigung oder Verletzung *prothrombogene Eigenschaften entwickeln* und damit die Thrombusbildung aktiv fördern (Tab. 12.1). An der basalen Seite bilden die Endothelzellen eine extrazelluläre Matrix, welche u. a. Fibronektin, Thrombospondin, Elastin, aber auch Enzyme wie Elastase und Kollagenase enthält und nach Freilegung die Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten fördert.
Eine wesentliche prokoagulatorische Eigenschaft des Endothels ist die *Expression des Gewebefaktors* („tissue factor", TF) *und damit die Stimulation der exogenen plasmatischen Gerinnung*.
Die Bereitstellung von Rezeptoren für die Faktoren IX, VIII und X erleichtern den lokalisierten Ablauf der Gerinnungskaskade. Thrombinstimuliertes Endothel setzt seinerseits Interleukin 1 frei, das die Biosynthese des Gewebefaktors fördert und gleichzeitig die Expression von antithrombogenem Thrombomodulin reduziert. Durch Freisetzung des plättchenaktivierenden Faktors (PAF) und des von-Willebrand-Faktors (vWF) kann das *Endothel an der Thrombozytenaktivierung beteiligt* sein. *Durch Freisetzung des Plasminogenaktivatorinhibitors* 1 (PAI 1) *besteht die Möglickeit der Fibrinolysehemmung.*

Die in verschiedenen Gefäßregionen morphologisch, funktionell und biochemisch unterschiedlichen Endothelien sind der Untersuchung nur schwer zugängig, woraus sich unser beschränktes Wissen über ihre funktionelle Rolle in Physiologie und Pathophysiologie weitgehend erklärt.

12.1.2 Blutplättchen

Diese kernlosen Blutbestandteile entstehen im Knochenmark durch Abschilferung aus Megakaryozyten. Im zirkulierenden, nicht-aktivierten Zustand sind sie diskoid und haben einen Durchmesser von 2–4 µm. Ihre Lebensdauer in der Zirkulation beträgt 7–14 Tage.

Der Referenzbereich der Thrombozyten im peripheren Blut reicht von $150–400 \times 10^9$ /l.

Im Rahmen der physiologischen Blutstillung erfolgt die *Aktivierung der Blutplättchen* durch Kontakt mit subendothelialen Strukturen, insbesondere Kollagen- und von-Willebrand-Faktor.

Die Interaktion von Blutplättchen und Gefäßwand wird dabei durch die strömungsbedingte Anreicherung von Thrombozyten im endothelnahen Randsaum der Blutströmung gefördert. Bei Kontakt mit alteriertem Endothel oder Endotheldefekt lagern sich Blutplättchen rezeptorvermittelt dauerhaft an (Adhäsion).

Die Rezeptorstimulation führt zum Übergang der Blutplättchen aus ihrer ruhenden diskoiden in die aktivierte kugelige Gestalt mit Bildung von pseudopodienartigen Ausläufern.

Dabei stellt der aktivierte Thrombozyt auf seiner Membran geeignete Phospholipide (Plättchenfaktor 3, PF3) für den oberflächengebundenen Ablauf der plasmatischen Gerinnung bereit. An der Oberfläche (aktivierter) Plättchen finden sich vielfältige Bindungsstrukturen für Plasmabestandteile, Leukozyten, Endothelien und andere Plättchen. Für manche Substanzen sind spezifische Glycoproteine als Rezeptoren an der Plättchenoberfläche charakterisiert. Das Fehlen oder Strukturveränderungen dieser Glycoproteine kann zur thrombozytären Blutungsdiathese führen.

Der *Formwandel* der Blutplättchen *geht* meist überlappend *mit der Freisetzungsreaktion einher, in deren Verlauf verschiedene Mediatorsubstanzen*, die in verschiedenen Granula des Thrombozyten enthalten sind, *freigesetzt werden* (Tab. 12.2).

Darüber hinaus werden weitere biologisch hochaktive Substanzen, vor allem Thromboxan A_2 (TxA_2) und plättchenaktivierender Faktor (PAF) synthetisiert und in die Umgebung abgegeben. Mehrere der freigesetzten Mediatoren, insbesondere TxA_2 und PAF sowie Adenosindiphosphat (ADP), besitzen starke plättchenaktivierende Eigenschaften und führen damit zur Aktivierung weiterer Thrombozyten. Die dadurch zustande kommende *Aneinanderlagerung von Blutplättchen, die Thrombozytenaggregation, ist zunächst reversibel, bei überschwelliger Mediatorkonzentration aber irreversibel.*

Die Reaktionsbereitschaft der Thrombozyten wird im thrombozytären Stoffwechsel durch die indirekt proportionalen intrathrombozytären Spiegel an freiem ionisierten Calcium und zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) reguliert.

Nachdem der so entstandene *instabile Plättchenpfropf* durch das *im Rahmen der plasmatischen Gerinnung entstandene Fibrin stabilisiert*

Tabelle 12.2 Thrombozytäre Freisetzungsprodukte (Auswahl)

Alpha-Granula	Dichte Granula	Lysosomen	Freisetzung bei Aktivierung
			nach Synthese
– Alpha-1 Proteaseinhibitor	– ADP	– Hydrolasen	– Thromboxan A_2
– Alpha-2-Antiplasmin	– ATP	– Heparatinase	– Zyklische Endoperoxide
– Plasminogenaktivator-inhibitor (PAI 1)	– Kalziumionen		– Plättchenaktivierender Faktor
– Fibronektin	– Serotonin		– Leukotriene
– Fibrinogen			
– von Willebrand-Faktor			**aus dem Cytosol**
– Thrombospondin			
– Plateled-derived growth factor			
– Betathromboglobulin			
– Plättchenfaktor 4			
– Protein S			
– Faktor V			
– Faktor XI			
– C1-Inhibitor			

wurde, kommt es zur *Gerinnselretraktion*, einem thrombozytär vermittelten, energieverbrauchenden Prozeß unter Beteiligung der Aktin-Myosin-Filamente der Blutplättchen, der zur Gerinnselverkleinerung führt.

Aus den Membranphospholipiden von Plättchen (und auch Endothelzellen) wird durch Phospholipasen die Arachidonsäure freigesetzt. Durch die Cyclooxigenase entstehen zunächst die Endoperoxide Prostaglandin G_2 (PGG_2) und Prostaglandin H_2 (PGH_2), im weiteren Verlauf andere Prostaglandine und das Thromboxan A_2 (TXA_2; Abb. 12.1). Im Endothel entsteht bevorzugt Prostacyclin (PGI_2) als vasodilatatorische und plättchenfunktionshemmende Substanz, in Thrombozyten bevorzugt Thromboxan A_2 als vasokonstriktorische und plättchenstimulierende Substanz. Diese gegensätzliche Wirkung kommt rezeptorvermittelt durch Modulation der cAMP- bzw. calciumionen-Spiegel in Endothel und Thrombozyten zustande. Im Lipoxygenasestoffwechsel entstehen Mediatoren, die u. a. den Gefäßtonus, die Gefäßpermeabilität und die Leukozytenfunktion modulieren.

12.1.3 Plasmatische Gerinnung.

Fibrin ist das Endprodukt der kaskadenartig ablaufenden plasmatischen Gerinnung (Abb. 12.2, Tab. 12.3), wobei im Rahmen der physiologischen Blutstillung alterierte Endothelien und aktivierte Blutplättchen die Phospholipidoberfläche bereitstellen, an der die plasmatische Gerinnung abläuft. Dies ist ein komplexer Vorgang, der in der klassichen Gerinnungskaskade vereinfacht dargestellt wird. Es hat sich gezeigt, daß viele Faktoren über das in dieser Gerinnungskaskade angegebene Maß hinaus interagieren und mit zellulären Elementen (Endothel, Blutplättchen, Leukozyten) in Wechselwirkung treten. Regelhaft läuft die plasmatische Gerinnung an negativ geladenen Phospholipiden (z. B. Membran aktivierter Plättchen) ab, wobei die Oberflächenbindung im wesentlichen calciumvermittelt über die Gammakarboxylgruppen der Vitamin-K-abhängigen Proteasen erfolgt. Neben weiteren Vitamin-K-unabhängigen Serienproteasen sind die Kofaktoren V und VIII bedeutsam, die in ihrer aktivierten Form die Geschwindigkeit des Reaktionsablaufes wesentlich beschleunigen.

Die Umwandlung der Proenzyme zu Serinproteasen im Rahmen der plasmatischen Gerinnung erfolgt durch Abspaltung kleinerer Peptide, z. B. Prothrombinfragment F 1 + 2, die im Plasma laboranalytisch nachgewiesen werden können und einen Aufschluß über das Ausmaß des Faktorenumsatzes erlauben.

Abhängig vom auslösenden Stimulus unterscheidet man die exogene (extrinsische) und endogene (intrinsische) Gerinnungsaktivierung, die über eine gemeinsame Endstrecke zur Fibrinbildung führen.

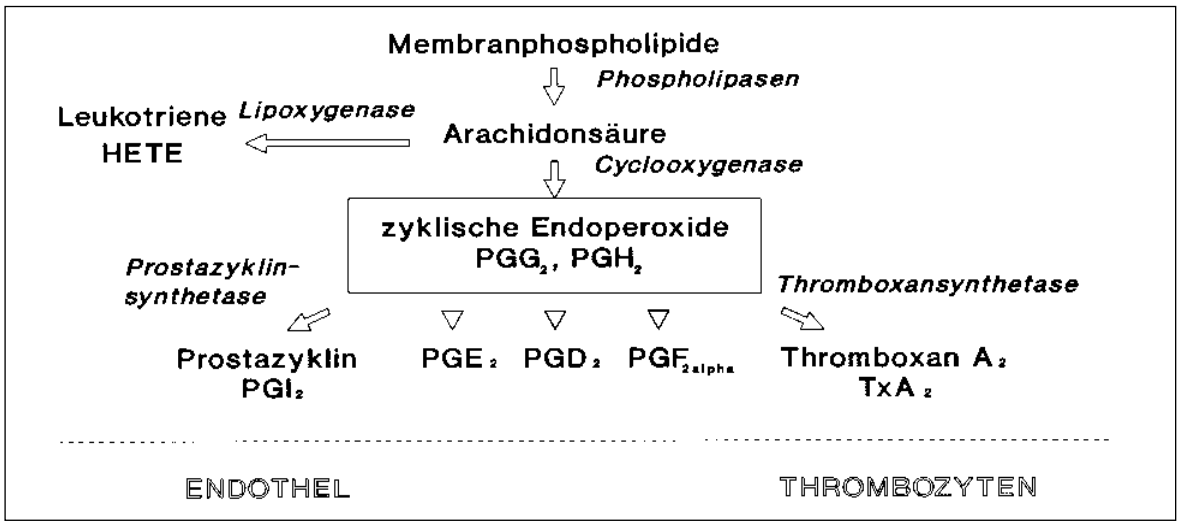


Abb. 12.1 Schematische Darstellung des Arachidonsäuremetabolismus unter Betonung des Cyclooxiginasestoffwechselweges.
Abkürzungen: PG = Prostaglandin (z. B. PGG_2 = Prostaglandin G_2), HETE = 12 Hydroxyeikosatetraeinsäure.

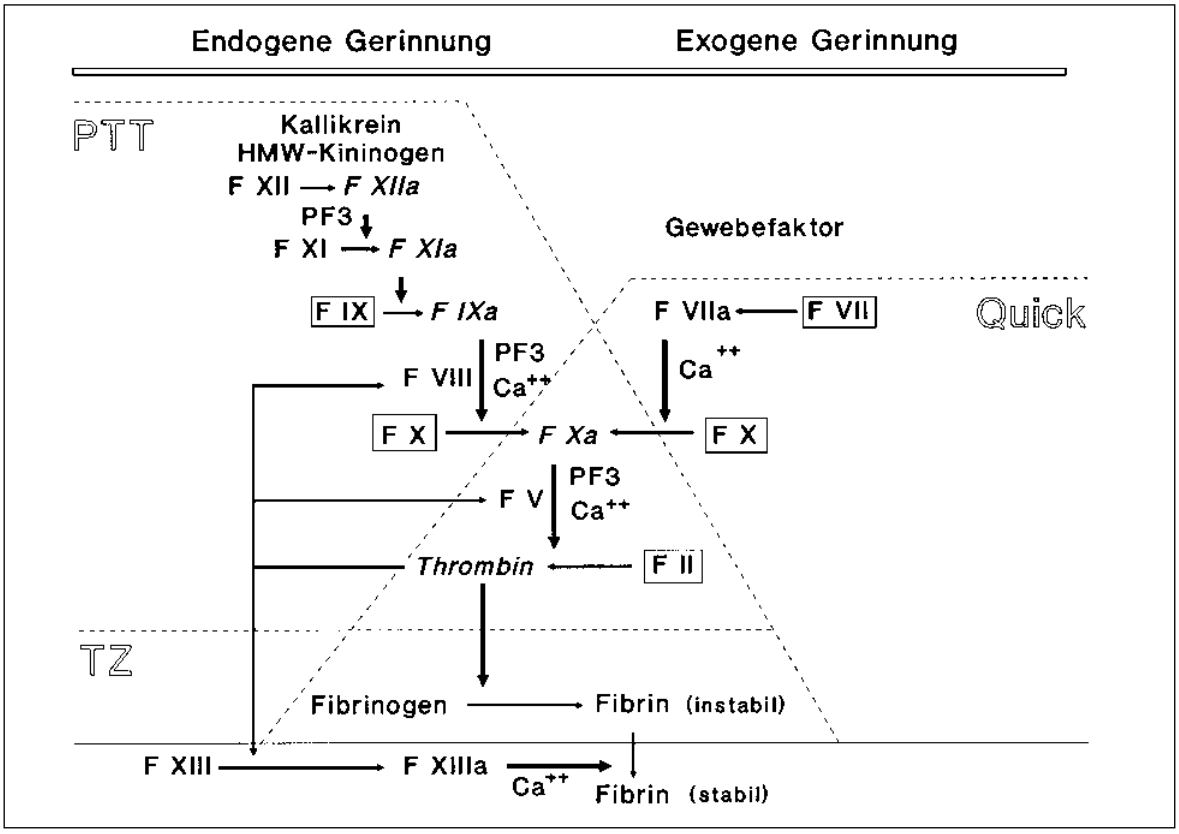


Abb. 12.2 Kaskadenschema der plasmatischen Gerinnung unter Berücksichtigung der Gerinnungszeitgruppenteste. Vitamin K-abhängig synthetisierte Gerinnungsfaktoren sind rechteckig umrahmt, Serinproteasen, die durch den Heparin-Antithrombin III-Komplex gehemmt werden, sind kursiv gedruckt. Abkürzungen: PTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, TZ = Thrombinzeit, Quick = Thromboplastinzeit; PF 3 = Plättchenfaktor 3

Das intrinsische System schließt neben den Gerinnungsfaktoren XII, XI, IX und VIII Präkallikrein und hochmolekulares Kininogen ein. Der extrinsische Weg wird durch Bindung des Faktors VII an den Gewebefaktor (TF) aktiviert. Der im Rahmen der endogenen oder exogenen Gerinnung entstehende aktivierte Faktor X überführt nun im Rahmen der gemeinsamen Endstrecke calcium- und phospholipidabhängig Prothrombin (F II) in Thrombin (F II a). Das

Tabelle 12.3 Faktoren der plasmatischen Gerinnung und des Fibrinolysesystems

Protein	Biologische Halbwertzeit	Hämostatische Mindesaktivität	Vitamin K-anhängig
Fibrinogen (F I)	4 d	50–100 mg/dl	-
Prothrombin (F II)	3 d	20–40%	+
Proakzelerin (F V)	12–15 h	10–15%	-
Prokonvertin (F VII)	4–6 h	10–15%	+
Antihämophiler Faktor (F VIII)	12–18 h	20–40%	-
Christmasfaktor (F IX)	18–30 h	20–40%	+
Stuart-Prower-Faktor (F X)	40–50 h	10–25%	+
Rosenthal-Faktor (F XI)	60–80 h	10–25%	-
Hagemann-Faktor (F XII)	2–3 h	0%	-
Fibrinstabilisierender Faktor (F XIII)	3–5 h	1–5%	-
Präkallikrein (PK)	?	0%	-
Hochmolekulares Kininogen (HMW-K)	?	0%	-
Plasminogen	2–3 d	50–100 mg/l	-
Gewebeplasminogenaktivator (t-PA)	5 min.	?	-
Prourokinase (u-PA)	8 min.	?	-

entstehende Thrombin spaltet von Fibrinogen (F I) die kleinen Fibrinopeptide A und B ab. Die entstehenden *Fibrinmonomere* vernetzen sich Seit zu Seit und End zu End zu löslichen Fibrinpolymeren, die im weiteren durch den aktivierten Fakor XIII (F XIIIa) unter Bildung kovalenter Verbindungen *zum unlöslichen Fibrin stabilisiert* werden.

Die intrinsische und extrinsische Gerinnungsaktivierung verlaufen nicht unabhängig voneinander, vielmehr kann – u. a. – der TF-F VIIa-Komplex auch den F IX aktivieren (vgl. Abb. 12.5).

Thrombin spielt hämostaseologisch eine zentrale Rolle, da es neben der Fibrinbildung F XIII aktiviert und durch Aktivierung der Kofaktoren F VIII und F V den Ablauf der Gerinnungskaskade beschleunigt.

Daneben ist Thrombin ein wesentlicher Aktivator der Thrombozyten und bewirkt im Komplex mit Thrombomodulin die antikoagulatorische Protein-C-Aktivierung (vgl. Abb. 12.4). Darüber hinaus stimuliert Thrombin die endotheliale Prostacyclinsynthese sowie die Freisetzung von endothelialen Plasminogenaktivatoren und Plasminogenaktivatorinhibitoren.

Somit steht Thrombin an einem wesentlichen Verknüpfungspunkt von plasmatischer Gerinnung, Thrombozyten, Endothel und Fibrinolyse.

Neben der Kofaktorfunktion im endogenen System der plasmatischen Gerinnung spielt F VIII eine wichtige Rolle bei der primären Hämostase. F VIII stellt nämlich einen Komplex aus einem niedermolekularen x-chromosomal determinierten prokoagulatorischen Anteil (antihämophiler Faktor, F VIII:C) und einem hochmolekularen, multimeren Teil dar. Letzterer, der von-Willebrand-Faktor (vWF), ist für die Thrombozytenadhäsion an subendothelialen Strukturen bedeutsam.

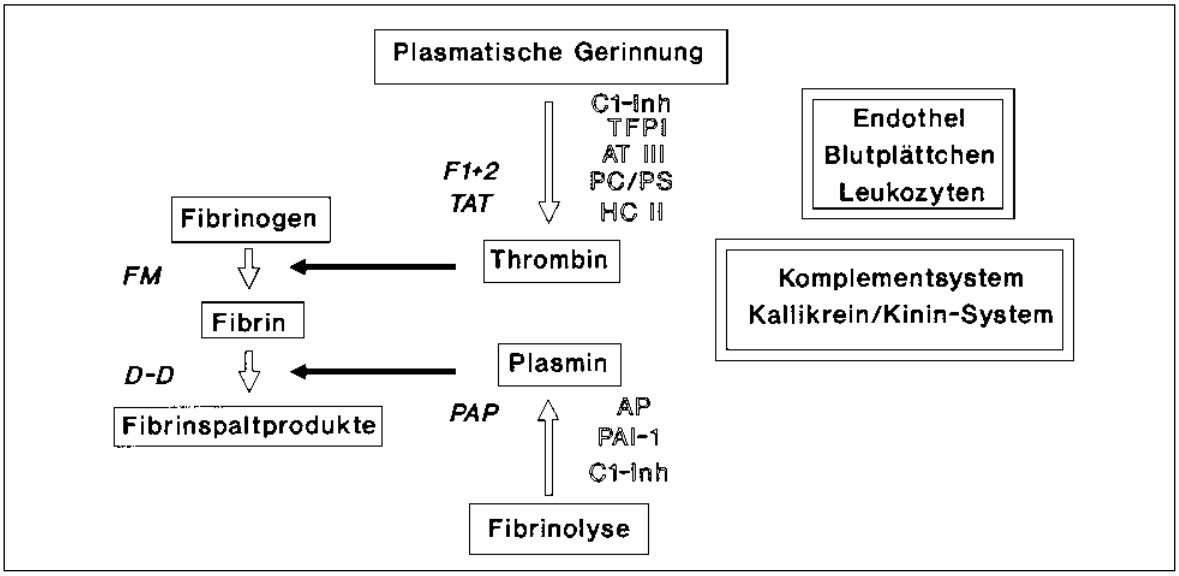
Faktor XIIa, der im Rahmen der Kontaktaktivierung autoenzymatisch entsteht, kann Präkallikrein, F XI, F VII, Kallikrein und das endogene Fibrinolysesystem aktivieren. Die Bildung von Kallikrein kann zur Bradykinin- und Reninbildung führen, zwei Mediatoren, die antagonistische Effekte auf Gefäßtonus und Gefäßpermeabilität besitzen. Da ferner die Gerinnungsfaktoren der Kontaktphase, Kallikrein, Plasmin und aktivierte Komplementfaktoren um den selben Inhibitor (C1-Inhibitor) konkurrieren, ergibt sich eine komplexe Interaktionsmöglichkeit der endogenen plasmatischen Gerinnung mit dem Fibrinolyse-, Komplement- und Kinin-Kininogen-System. Diese Mediatoren spielen darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der Modulation von Leukozyten-, Thrombozyten- und Endothelfunktionen.

12.1.3.1 Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung

Der *Ablauf des plasmatischen Gerinnungssystems wird durch verschiedene Inhibitoren moduliert* (Abb. 12.3, Tab. 12.4). Eine kritische Verminderung dieser Inhibitoren ist klinisch in der Regel

Tabelle 12.4 Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung und Fibrinolyse

Inhibitor	Biologische Halbwertzeit	Inhibitorspektrum
Alpha-1 Proteinaseinhibitor	2–4 d	Elastase, F XIa, Kallikrein
Alpha-2 Antiplasmin	2–3 d	Plasmin (Thrombin)
Alpha-2 Makroglobulin	2–3 d	Plasmin, Thrombin, Kallikrein
Antithrombin III	2–3 d	Thrombin, F Xa
C1-Inhibitor	2–3 d	F XIIa, Kallikrein, F XIa
Heparinkofaktor II	?	Thrombin
Protein C	5–7 h	F Va, F XIIIa, PAI-1
PAI-1	3 h	t-PA, u-PA
PAI-2	?	t-PA, u-PA
PAI-3	?	u-PA, PCa, F Xa, Kallikrein
PAI-4	?	Thrombin, u-PA
Tissue factor pathway inhibitor	?	Gewebefaktor/F VIIa, Faktor Xa



Abbi. 12.3 Schema des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems mit seinen Inhibitoren. Ausgewählte Laborparameter sind kursiv angegeben, die Inhibitoren sind „nicht fett" gedruckt.
Abkürzungen: AT III = Antithrombin III, AP = Alpha-2-Antiplasmin, C1-Inh = C1-Inhibitor, D-D = D-Dimer, FM = Fibrinmonome, F1+2 = Prothrombinfragment F1+2, HC II = Heparinkofaktor II, PC/PS = Protein C/Protein S-System. PAI-1 = Plasminogenaktivatorinhibitor-1. PAP = Plasmin-Antiplasmin-Komplex, TAT = Thrombin-Antithrombin III-Komplex.

mit einer prothrombogenen Tendenz verbunden.

Antithrombin III (AT III) ist quantitativ und qualitativ der wichtigste Inhibitor der Serinproteasen der plasmatischen Gerinnung.

AT III ist ein Glycoprotein, das in der Leber Vitamin-K-unabhängig synthetisiert wird. Die Aktivität wird mit einem Referenzbereich von 70–120 % angegeben. AT III inaktiviert bevorzugt Thrombin und Faktor X a durch aequimolare stöchiometrische Komplexbildung. Die weiteren Serinproteasen (Faktoren IX a, XII a, XI a und Kallikrein) werden schlecht inaktiviert. In vivo ist die Bedeutung der Faktor-VII a-Inakti-

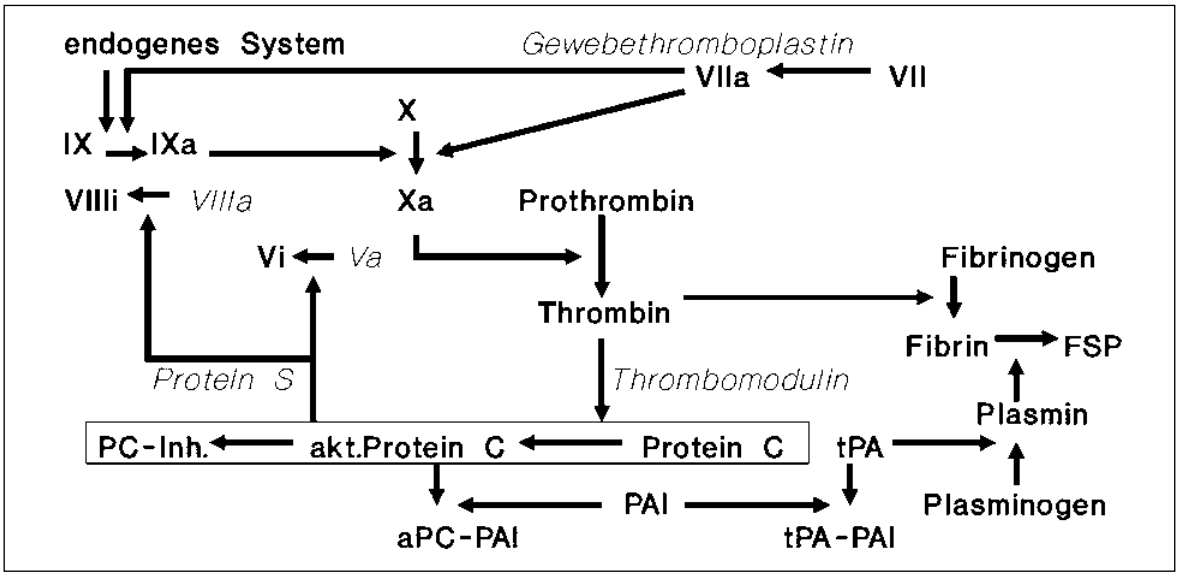


Abb.12.4 Das Protein C/Protein S-System: Interaktion mit plasmatischer Gerinnung und Fibrinolyse.
Abkürzungen: FSP = Fibrinspaltprodukte, tPA = Gewebeplasminogenaktivator; PAI = Plasminogenaktivatorinhibitor; aPC = Aktiviertes Protein C; PC-Inh. = Protein C-Inhibitor (PAI-3).

vierung durch Antithrombin III von fraglicher Relevanz. Die Enzym-Inhibitorkomplexbildung verläuft langsam progressiv in Gegenwart und unter Spektrumserweiterung von Heparansulfat bzw. Heparin etwa 1 000 mal schneller ab.

Bei Heparintherapie kann Antithrombin III somit auf vielen Stufen der plasmatischen Gerinnung inhibierend einwirken.

Der Heparinkofaktor II ist ebenfalls ein in der Leber Vitamin-K-unabhängig gebildetes Glycoprotein mit weitgehend spezifischer Bindungsfähigkeit von Thrombin. In Gegenwart von Dermatansulfat, Heparansulfat oder Heparin wird die Thrombinhemmung beschleunigt.

Der C1-Inhibitor ist der wesentliche Inhibitor des Faktors XII a und Kallikrein, in geringerem Maße für Faktor XI a, der auch durch den Alpha-1-Proteinaseinhibitor (Alpha-1-Antitrypsin) gehemmt wird.

Das Protein-C/Protein-S-System (Abb. 12.4) unterscheidet sich in verschiedener Hinsicht von den bisher genannten Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung. Sowohl Protein C als auch Protein S werden Vitamin-K-abhängig in der Leber synthetisiert. Zudem stellt Protein C ein Proenzym (Zymogen) dar, das zur Entfaltung seiner inhibitorischen Wirkung der Aktivierung bedarf. Diese Aktivierung erfolgt nach Bindung von Thrombin an das endotheliale Thrombomodulin, der entstehende Komplex spaltet von dem Proenzym ein Aktivierungspeptid unter Bildung der aktiven Serinprotease (PCa) ab. Aktiviertes Protein C inhibiert dann die Kofaktoren der plasmatischen Gerinnung (F Va und F VIII a) durch Proteolyse. Somit ist die Gerinnungshemmung durch Protein C an die Bildung von Thrombin im Rahmen der plasmatischen Gerinnung gekoppelt. Protein S verstärkt als Kofaktor die PCa-Wirkung. Über die Gerinnungshemmung hinaus wirkt PCa durch Komplexhemmung des Plasminogenaktivatorinhibitor-1 fördernd auf die Fibrinolyse. Die Serinprotease PCa wird ihrerseits moduliert durch den Protein-C-Inhibitor, dessen Wirkung durch Heparin verstärkt wird und der auch als Plasminogenaktivatorinhibitor-3 oder Urokinaseinhibitor bezeichnet wird. Der Alpha-1-Proteinaseinhibitor zeigt ebenfalls eine Hemmwirkung auf PCa. Die Inhibitorwirkung von PCa setzt die Inaktivierbarkeit der Zielproteine voraus. Ein klinisch relevanter hereditärer Defekt besteht in der reduzierten Proteolyse von einer Faktor V-Mutante (FV Leiden) durch aktiviertes Protein C (sog. APC-Resistenz).

Das Verständnis des Protein-C/Protein-S-Systems wird weiter kompliziert durch die Tatsache, daß Protein S im Plasma zu mehr als 50 % nicht kovalent gebunden an das C4b-Bindungsprotein vorliegt. Nur die ungebundene Form steht als Kofaktor für PCa zur Verfügung. Das C4b-Bindungsprotein bindet den Komplementfaktor C4b und erleichtert dessen Inaktivierung. Somit ergibt sich eine weitere Interaktion des plasmatischen Gerinnungs-, Komplement- und Fibrinolysesystems.

Der „tissue factor pathway inhibitor" (TFPI) ist der physiologisch bedeutsame Inhibitor der exogenen plasmatischen Gerinnung (Abb. 12.5).

TFPI hemmt den im Rahmen der exogenen Gerinnung entstehenden F-VII a-Gewebefaktor-Komplex, wobei die Wirkung dieses Inhibitors die Anwesenheit von Faktor X a zu erfordern scheint. Vermutlich bindet TFPI calciumunabhängig an FXa unter Verlust der katalytischen Aktivität von FXa, und der so gebildete Komplex inhibiert in einer calciumabhängigen Aktion den FVIIa-TF-Komplex. TFPI wird in der Leber und in Endothelzellen synthetisiert und hat als gereinigtes Protein keine enzymatische Aktivität. Im Plasma liegt TFPI bevorzugt an Lipoproteine gebunden vor. Ähnlich wie beim Protein-C/Protein-S-System liegt also hier eine TFPI-vermittelte feedback-Hemmung der exogenen plasmatischen Gerinnung durch gebildeten Faktor Xa vor.

Außer den genannten Inhibitoren besitzt auch Alpha-2-Makroglobulin und Alpha-2-Antiplasmin antikoagulatorische Eigenschaften, die jedoch von geringer praktischer Bedeutung sind.

Die im Rahmen der Inaktivierung von Komponenten der plasmatischen Gerinnung entstehenden Komplexe können laboranalytisch gemessen werden und geben unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Halbwertzeit und der retikuloendothelialen Klärfunktion Aufschluß über Umsatzsteigerungen der plasmatischen Gerinnung.

Dies gilt vor allem für den Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (Abb. 12.3), im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen auch für den Protein-C-PAI-3-Komplex und andere. Analog zur Aktivierung der Gerinnungsproteasen erlaubt die Messung des bei Protein-C-Aktivie-

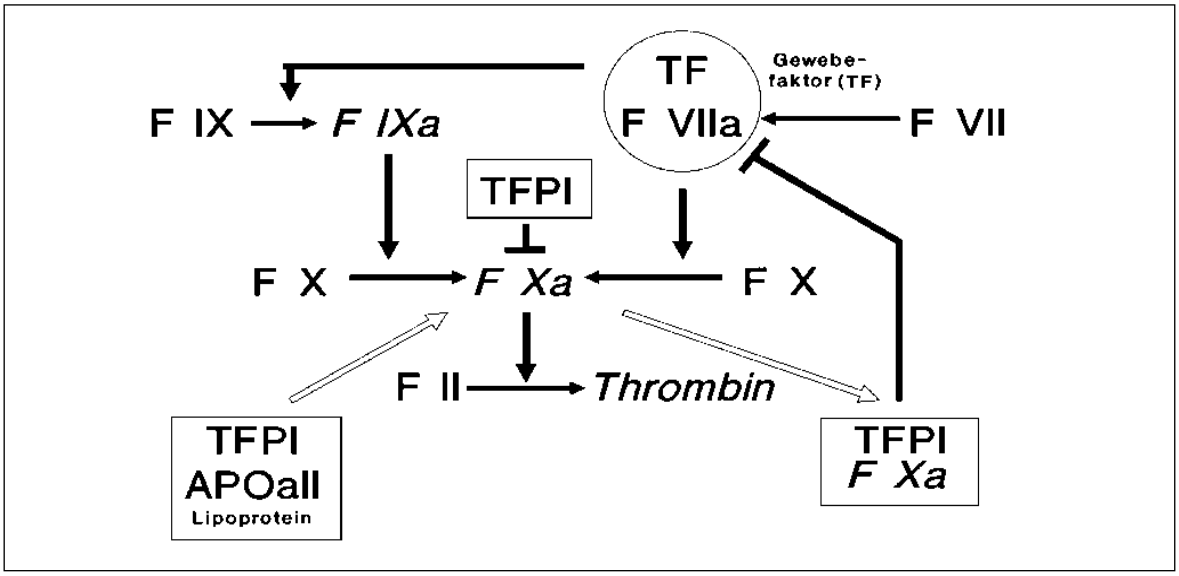


Abb. 12.5 Hemmung der plasmatischen Gerinnung durch den tissue factor pathway inhibitor (TFPI).
Abkürzungen: TFPI= tissue factor pathway inhibitor; TF= Gewebefaktor

rung abgespaltenen Peptids (Protein-C-Aktivierungspeptid) Aussagen über das Ausmaß der Protein C Aktivierung.

12.1.4 Fibrinolysesystem

Die Fibrinolyse (Abb. 12.3, 12.6) ist ein wichtiges gegenregulatorisches System zur plasmatischen Gerinnung. Beide sind vielfach miteinander verflochten. Die zentrale Reaktion des Fibrinolysesystems ist der proteolytische Abbau von Fibrin durch Plasmin.

Dies entsteht aus dem Proenzym durch Plasminogenaktivatoren. Analog zur plasmatischen Gerinnung unterscheidet man ein endogenes (intrinsisches) und ein exogenes (extrinsisches) Fibrinolysesystem.

Der Gewebeplasminogenaktivator („tissue type plasminogen activator“, t-PA) ist der Plasminogenaktivator des extrinsischen Fibrinolysesystems. Er wird im Gefäßendothel vor allem des venösen Gefäßsystems synthetisiert, gespeichert und auf adäquaten Reiz freigesetzt. Physiologischerweise ist die Konzentration von t-PA-Antigen im Plasma niedrig (etwa 5 ng/ml), wobei

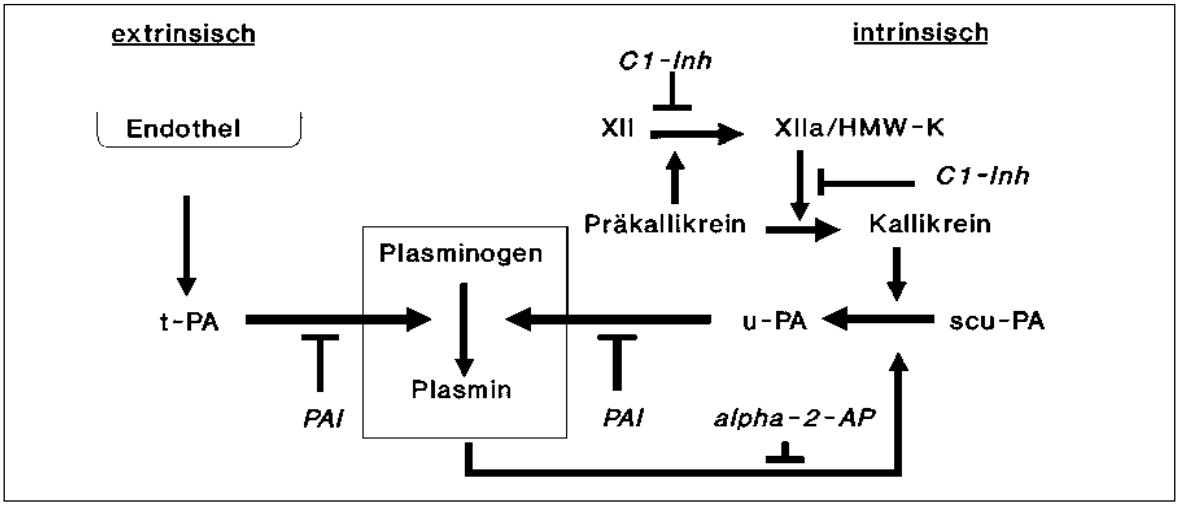


Abb. 12.6 Das Fibrinolysesystem.
Abkürzungen: C1-Inh. = C1-Inhibitor, alpha-2-AP = Alpha-2-Antiplasmin, HMW-K = hochmolekulares Kininogen, PAI = Plasminogenaktivatorinhibitor, scu-PA = Prourokinase, u-PA = Urokinase, t-PA = Gewebeplasminogenaktivator.

mehr als 95 % durch Bindung an den Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1) funktionell inaktiviert sind. Durch venöse Stauung, physische Arbeit, Anoxie oder bestimmte Medikamente (z. B. das Vasopressinanalogon DDAVP) wird t-PA aus den Endothelzellen freigesetzt und kann Plasminogen aktivieren. Die primär freigesetzte einkettige Form kann durch Plasmin, Kallikrein oder FXa in die zweikettige Form übergeführt werden; beide besitzen mit etwa 5 Minuten kurze biologische Halbwertzeiten.

Aufgrund seiner hohen Fibrinaffinität kann t-PA in Anwesenheit von Fibrin der Inaktivierung durch PAI-1 entgehen. Plasminogen zeichnet sich ebenfalls durch eine hohe Affinität zu Fibrin aus, so daß die Plasminbildung in Gegenwart von Fibrin durch t-PA stark beschleunigt abläuft.

Die Plasminogenaktivatoren des intrinsischen fibrinolytischen Systems liegen als Proaktivatoren vor und sind noch nicht gänzlich charakterisiert. Einer der Proaktivatoren ist die Prourokinase (scu-PA) die selbst möglicherweise geringe enzymatische Aktivität besitzt.
Plasmin oder Kallikrein sind die wesentlichen Aktivatoren, die zur Urokinase(u-PA)-Bildung führen. Die Tatsache, daß Rezeptoren für Prourokinase und Urokinase auf Blutzellen, Fibroblasten und Tumorzellen gefunden wurden, deutet darauf hin, daß das intrinsische Fibrinolysesystem bei der zellvermittelten Fibrinolyse und der zellulären Proliferation und Invasion Bedeutung zukommen könnte. Da Plasmin die proteolytische Aktivität von Prourokinase sehr stark steigert, könnte dies zu einer positiven feedback-Regulation von t-PA-induzierter Plasminbildung durch scu-PA und u-PA führen.

12.1.4.1 Inhibitoren des Fibrinolysesystems

Im Bereich der Plasminogenaktivatoren sind gegenwärtig vier Plasminogenaktivatorinhibitoren (PAI) bekannt (Tab. 12.4).

PAI-1 ist der physiologisch wesentliche Plasminogenaktivatorinhibitor. *Er wird in Endothelzellen produziert und kommt auch in den Blutplättchen vor. Er inhibiert t-PA und u-PA durch Komplexbildung.*

Im Plasma und extrazellulär liegt PAI-1 in aktiver und latenter Form vor. Die Bindung an Vitronektin schützt PAI-1 vor der sonst rasch stattfindenden oxidativen Inaktivierung. Aus der latenten Form kann PAI-1 in seine freie aktive Form übergeführt werden. Aktiviertes Protein C inaktiviert PAI-1 durch Komplexbildung und reduziert damit das antifibrinolytische Inhibitorpotential. Die Freisetzung von PAI-1 und auch t-PA aus dem Endothel wird durch Thrombin stimuliert. Endotoxin erhöht die PAI-1-Biosynthese und -Freisetzung. Die Plättchenaktivierung führt einerseits direkt zur PAI-1-Freisetzung, andererseits wachstumsfaktorvermittelt zur vermehrten PAI-1-Produktion. Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor führen ebenfalls zur Erhöhung der PAI-1-Aktivität. Dies deutet die vielfältigen Regulationsmöglichkeiten der fibrinolytischen Aktivität durch PAI-1 an.

PAI-2 wird im wesentlichen in der Plazenta gebildet, doch auch das Monozyten-Makrophagen-System produziert PAI-2. Im Gegensatz zu PAI-1 ist PAI-2 relativ resistent gegenüber oxidativer Inaktivierung, das Inhibitionsspektrum umfaßt t-PA und u-PA.

PAI-3 ist identisch mit dem Protein-C-Inhibitor (vgl. Abschnitt 1.3.1).

PAI-4 wurde aus Fibroblasten gewonnen und inaktiviert sowohl Thrombin als auch u-PA durch kovalente Bindung. Es ist identisch mit dem Proteasenexin 1, wird auch von glatten Muskelzellen sezerniert und findet sich im Plasma und auf der Oberfläche von Blutplättchen in geringen Konzentrationen.

Alpha-2-Antiplasmin ist der spezifische Inhibitor von entstehendem Plasmin und besitzt eine Halbwertzeit von 2–3 Tagen. Fibringebundenes Plasmin ist weitestgehend vor diesem Inhibitor geschützt. Die Plasmininaktivierung erfolgt unter Bildung von Plasmin-Antiplasminkomplexen, welche laboranalytisch erfaßt werden können (Abb. 12.3). Durch den Faktor XIIIa kann Alpha-2-Antiplasmin mit Fibrin quer vernetzt werden, wodurch das entstehende Fibrin stabiler gegenüber der Fibrinolyse wird.

Alpha-2-Makroglobin hemmt neben anderen Serinproteasen auch Plasmin. Die physiologische Bedeutung dieses Inaktivierungsweges ist unklar.

Der C1-Inhibitor (vgl. Abschnitt 1.3.1) hemmt die Konversion von Prourokinase zu Urokinase.

Histidinreiches Glycoprotein ist ein kompetitiver Inhibitor des Plasminogen. Etwa die Hälfte des zirkulierenden Plasminogens ist reversibel an histidinreiches Glycoprotein gebunden und kann in dieser Form nicht an Fibrin gebunden werden.

Thrombospondin (TS), ein Glycoprotein, liegt nur in sehr niedriger Konzentration (< 0,05 mg/l) im Plasma vor. Es wird allerdings aus den Alphagranula der Blutplättchen nach Stimulation freigesetzt und bindet an histidinreiches Glycoprotein und Plasminogen. Durch Komplexbildung von TS mit Plasminogen und t-PA wird die Plasminbildung beschleunigt. Das entstehende Plasmin bleibt an TS gebunden und ist dort vor der Hemmung durch Alpha-2-Antiplasmin geschützt. Die Bindung von TS an die extrazelluläre Matrix und an die Oberfläche von Plättchen, Endothel und Makrophagen lokalisiert die t-PA- und auch u-PA-vermittelte Plasminbildung an die Oberfläche von Zellen und an die extrazelluläre Matrix, woraus eine Bedeutung für den Abbau extrazellulären Gewebes, Zellmigration und Angiogenese abgeleitet werden kann.

12.2 Hämorrhagische Diathesen

Störungen der Hämostase im Sinne von Vasopathien, Störungen der Thrombozytenfunktion, Hypokoagulopathien oder Hyperfibrinolysen können zur drohenden oder manifesten Blutung führen.

12.2.1 Diagnostik

Aus der sorgfältig erhobenen Anamnese und der klinischen Untersuchung ergibt sich meist ein individueller Blutungstyp, der nicht selten eine grobe ätiologische Zuordnung erlaubt.

Petechien und Purpura sind meist thrombozytär oder vaskulär bedingt. Vasopathien und Koagulopathien führen meist zu Sugillationen und Ekchymosen, während eine vermehrte Hämatomneigung oder die rezidivierende Ausbildung von Hämathrosen bei allen Formen der hämorrhagischen Diathesen vorkommen.

Anamnestisch ergeben sich auch Hinweise auf den Schweregrad einer Blutung, eine medikamentenvermittelte oder hereditäre Genese.

Die Labordiagnostik beginnt mit der Bestimmung der Blutungszeit, der Thrombozytenzählung, dem Testen der Kapillarfragilität und dem Rumpel-Leede-Test.

Gröbere Störungen der plasmatischen Gerinnung fallen bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) auf.

Die PTT und die Thromboplastinzeit stellen Globalteste der endogenen bzw. exogenen Gerinnung und der gemeinsamen Endstrecke dar. Dabei wird im deutschsprachigen Raum die Thromboplastinzeit in der Regel in Prozent der Norm (Quick-Wert) angegeben.

Die International Normalized Ratio (INR) dient hier der Standardisierung (vgl. Abschnitt 3.7).

Die Thrombinzeit (TZ) und die Bestimmung des funktionellen Fibrinogens können weiteren Aufschluß geben (vgl. Abb. 12.2).

Mit diesen einfachen Tests ist die erste Einordnung eines Gerinnungsdefektes und damit die Indikationsstellung zur Art der weiterführenden Untersuchungen meist möglich. Abhängig von den verwendeten Reagenzien werden Einzelfaktormangelzustände meist erst erfaßt, wenn eine Erniedrigung auf weniger als 30 % der Norm vorliegt. Der Faktor XIII wird mit keinem Gruppentest erfaßt, ggf. ist die Bestimmung als Einzelfaktor notwendig. Die Hyperfibrinolyse ist meist durch niedrige, funktionell bestimmte Fibrinogenspiegel und erhöhte Fibrinogen/Fibrin-Spaltprodukte charakterisiert. Im Thrombelastogramm läßt sich der Befund einer Hyperfibrinolyse gut dokumentieren. Weiterführende Untersuchungen wie die Bestimmung von Einzelfaktoren, der Nachweis von erworbenen Gerinnungsinhibitoren (z. B. Lupusinhibitor) sowie Untersuchungen der Thrombozytenfunktion und des Fibrinolysesystems sind nicht selten nur in speziellen Gerinnungslaboratorien möglich.

12.2.2 Vasopathien

Bei den Vasopathien unterscheidet man die selteneren hereditären und die häufiger vorkommenden erworbenen Formen (Tab. 12.5).

Tabelle 12.5 Vasopathien (Auswahl)

Hereditär	Erworben
Morbus Osler	Purpura senilis
Kasabach-Meritt-Syndrom	Purpura simplex
Morbus Fabry	Purpura Schönlein-Henoch
Purpura bei Ehlers-Danlos-Syndrom	Purpura paraproteinaemica
Osteogenesis imperfecta	Purpura bei Skorbut
Pseudoxanthoma elasticum	Purpura bei Steroidmedikation
Marfan-Syndrom	Immunkomplexvaskulitis

12.2.3 Quantitative und qualitative Thrombozytenfunktionsstörungen

12.2.3.1 Thrombozytopenien

Die einer humoralen Kontrolle unterliegende Produktion der Blutplättchen ist bei gesundem Knochenmark in der Lage, einen mehrfach gesteigerten peripheren Verbrauch zu kompensieren. Der rasch auftretende periphere Thrombozytenverlust oder die Verkürzung der Thrombozytenüberlebenszeit über das Ausmaß der Kompensationsfähigkeit hinaus führen zur peripheren Thrombozytopenie.

Artefizielle Thrombozytopenien (Pseudothrombozytopenie) entstehen durch in-vitro-Agglutinationsphänomene, die bevorzugt bei Antikoagulation mit EDTA – aber auch anderen Antikoagulantien – beobachtet werden. Diese „Entität" muß insbesondere differentialdiagnostisch bei laboranalytischen Thrombozytopenien ohne klinische Blutungsneigung in die Überlegungen eingeschlossen und ggf. durch Plättchenzählung unter Verwendung eines alternativen Antikoagulans (Zitrat) und Beurteilung eines gefärbten Ausstriches von frischem Nativblut ausgeschlossen werden.

Neben seltenen hereditären Formen treten *Thrombozytenbildungsstörungen* vor allem im Rahmen myeloproliferativer Syndrome, Leukämien und maligner Knochenmarkinfiltrationen, aber auch bei Granulomatosen (Verdrängungsthrombozytopenien) auf.

Hier ist die Beurteilung einer repräsentativen Knochenmarkbiopsie diagnostisch wegweisend. Bei manifester Hämorrhagie sollten Thrombozyten substituiert werden, längerfristig ist die Behandlung des Grundleidens entscheidend.

Am häufigsten werden thrombozytäre Bildungsstörungen bei Malignompatienten nach zytostatischer Therapie oder ausgedehnter Strahlentherapie beobachtet.

Therapeutisch oder prophylaktisch (weniger als $10–20 \times 10^9$/l Thrombozyten) werden überbrückend Thrombozyten transfundiert. Bei chronischen Thrombozytopenien, z. B. im Rahmen aplastischer Anämien, ist die prophylaktische Thrombozytensubstitution sehr zurückhaltend zu beurteilen, da nach möglicher Entwicklung einer Alloimmunisation im weiteren Verlauf notwendige therapeutische Thrombozytensubstitutionen erschwert werden.

Die Thrombozytopenien durch gesteigerten, peripheren Verbrauch *(Verbrauchsthrombozytopenien)* sind durch eine verkürzte Thrombozytenüberlebenszeit charakterisiert, wobei die Anzahl der Megakaryozyten im Knochenmark normal oder vermehrt ist.

Dabei unterscheidet man immunologisch und nicht-immunologisch vermittelte Formen.

Die *thrombotische Mikroangiopathie, d. h. das hämolytisch-urämische Syndrom* (HUS) und die *thrombotisch-thrombozytopenische Purpura* (TTP, Morbus Moschkowitz) sind durch mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie gekennzeichnet. Bei der TTP sind – meist fluktuierende – neurologische Symptome, beim HUS Zeichen des Nierenversagens zu fordern, doch finden sich bei den Patienten häufig nebeneinander Zeichen einer Nieren- und ZNS-Beteiligung. Nicht selten besteht Fieber. Im Gegensatz zur Verbrauchskoagulopathie zeigen sich bei den Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien nur selten deutliche Veränderungen der plasmatischen Gerinnung. Die Diagnose wird in der Regel aufgrund der o. a. Symptome gestellt, in Einzelfällen können Gingiva-, Haut- oder Knochenmark-Biopsien hilfreich sein. Die Prognose dieser Erkrankungen wird durch den frühzeitigen Einsatz der Frischplasmagabe (verbunden mit Plasmapherese) deutlich verbessert. Pathogenetisch spielen vermutlich neben einer hereditären Disposition Infekte, Medikamente und Immunphänomene eine Rolle. Man unterscheidet primäre, idiopathische von sekundären Formen, die im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen (Lympho-

men, Kollagenosen), Schwangerschaft oder mit der Einnahme bestimmter Medikamente (Ciclosporin A, Mitomycin C) stehen. Insbesondere bei der familiären Form der TTP werden Abnormalitäten in der Polymerverteilung des von-Willebrand-Faktors in Kausalzusammenhang mit der Erkrankung gebracht.

Im Rahmen der *disseminierten intravasalen Gerinnung* (DIG) und auch *bei Sepsis ohne Gerinnungsaktivierung* findet sich ein verstärkter peripherer Plättchenverbrauch.

Bei Erkrankungen mit Splenomegalie und auch bei portaler Hypertension kann der physiologische Anteil der Milz am Gesamtplättchenpool von etwa 20 % auf mehr als 90 % ansteigen, ohne daß die Thrombozytenüberlebenszeit wesentlich verkürzt ist. Bei gleichzeitig verminderter Knochenmarkreserve (z. B. beim Morbus Gaucher, bei malignen Lymphomen) können schwere Thrombozytopenien mit Hämorrhagien resultieren (*splenogene Thrombozytopenien*). Trotz Fortbestehen der verminderten Thrombozytopoese führt die Splenektomie in diesen Fällen zu einem Anstieg der peripheren Blutplättchenanzahl.

Immunthrombozytopenien

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) ist durch eine Thrombozytopenie mit normaler oder vermehrter Megakaryozytendichte des Knochenmarks nach Ausschluß anderer zur Thrombozytopenie führender Erkrankungen definiert.

In der Regel liegt ein autoimmunologisch vermittelter Prozeß zugrunde, wobei laboranalytisch die thrombozytären Antikörper oft nachgewiesen werden können. Klinisch unterscheidet man eine akute, meist postinfektiöse von einer chronischen Form der ITP.

Die *akute Form der ITP* tritt bevorzugt im Kindesalter ohne Geschlechtsbevorzugung aus weitgehendem Wohlbefinden heraus auf. Dabei werden nicht selten Blutplättchenzahlen von unter 10×10^9/l gefunden. In der Regel normalisiert sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 4 bis 8 Wochen spontan. Trotz dieses spontanen, gutartigen Verlaufs werden schwere Blutungskomplikationen in bis zu 1 % der Fälle angegeben. Insbesondere die schweren Formen mit manifester hämorrhagischer Diathese bedürfen daher der Therapie. Dabei hat sich die hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie (0,4 g IgG/kg Körpergewicht an 5 aufeinander folgenden Tagen oder 1 g IgG/kg Körpergewicht an 2 aufeinander folgenden Tagen) klinisch bewährt, die Wirksamkeit einer höher dosierten Corticoidtherapie ist fraglich. Bei manifester, vital bedrohlicher Hämorrhagie ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten – im Anschluß an hochdosiertes IgG – zu empfehlen.

Die *chronische Form der ITP* (Morbus Werlhof) tritt bevorzugt bei Frauen (3:1) im Erwachsenenalter auf. Pathophysiologisch liegt eine Autoimmunerkrankung häufig mit Autoantikörpern gegen das Plättchenglycoprotein IIb/IIIa vor.

Die antikörperbeladenen Blutplättchen besitzen eine stark verkürzte Überlebenszeit in der Größenordnung von wenigen Stunden und werden bevorzugt in der Milz, seltener in der Leber abgebaut. Abgesehen von der hämorrhagischen Diathese finden sich keine Symptome oder Beschwerden, eine vergrößerte Milz ist untypisch. Die peripheren Thrombozytenzahlen liegen meist zwischen 20 und 80×10^9/l mit zum Teil großen (Megathrombozyten), bizarr geformten Blutplättchen. Die chronische ITP bleibt eine Ausschlußdiagnose, wobei insbesondere maligne und entzündliche Erkrankungen wie Lymphome, Kollagenosen und Granulomatosen sowie medikamentös-induzierte Thrombozytopenien ausgeschlossen sein müssen. Therapeutisch führen Glucocorticoide – meist 2 mg Prednisolon/kg Körpergewicht/Tag, u. U. auch 40 mg Dexamethason pro Tag – innerhalb von wenigen bis 14 Tagen zum Anstieg der Blutplättchen. In Analogie zu anderen Autoimmunerkrankungen wird die Corticoiddosis nach Erreichen der Remission allmählich ausschleichend reduziert. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit unzureichendem primären Ansprechen bzw. der Notwendigkeit höherer Corticoiddosen zur Aufrechterhaltung von Thrombozytenzahlen über 50×10^9/l ist die Splenektomie angezeigt. Dabei sollte die aktive Vakzination mit Pneumokokkenantigenen (bei Kindern auch Hämophilusantigene) vorangehen. Insgesamt ist bei etwa einem Fünftel der Patienten mit chronischer ITP im Krankheitsverlauf mit einem unbefriedigenden Therapieansprechen auf Glucocorticoide und Splenektomie zu rechnen. Bei Thrombozytenzahlen unter 50×10^9/l , manifester hämorrhagischer Diathese und Ausschluß einer Nebenmilz, stehen dann mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Diese betreffen hochdosiertes Vitamin C, Danazol, Vinkaalkaloide, Immunmodula-

tion mittels Cyclophosphamid, Azathioprin oder Ciclosporin A sowie die hochdosierte intravenöse Immunglobulingabe oder niedrigdosierte Anti-D-Gabe bei Rhesus-positiven Individuen. Insbesondere nach IgG und Anti D sind die Remissionen meist nur kurzdauernd.

Die *ITP während der Schwangerschaft* wird kompliziert durch die Möglichkeit der neonatalen Thrombozytopenie, deren schwerere Formen besonders bei Therapiebedürftigkeit der ITP der Mutter zu befürchten sind. In Unkenntnis fetaler Thrombozytenwerte sollte zur Minimierung des fetalen Geburtstraumas bevorzugt durch Sectio entbunden werden.

Peripartal kann u. U. die Corticoidtherapie der Mutter das Ausmaß der postpartalen Thrombozytopenie reduzieren. Postpartal können Corticoide und hochdosierte Immunglobuline die Latenz bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen verkürzen. Differentialdiagnostisch muß die „physiologische" Schwangerschaftsthrombozytopenie mit Plättchenzahlen von 75 bis 150×10^9/l berücksichtigt werden.

Die *akute Posttransfusionspurpura* (PTT) tritt selten, meist bei Frauen, etwa eine Woche nach Bluttransfusion auf, wobei in der Regel vorimmunisierende Ereignisse eruierbar sind.

Serologisch liegt in den meisten Fällen ein Antikörper gegen das Zw^a-Antigen bei Zw^a-negativen Personen vor. Spontan bildet sich die Thrombozytopenie in weniger als fünf Wochen zurück. Die Plasmapherese und die hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie verkürzen die thrombozytopenische Phase. Als Rezidivprophylaxe ist die Transfusion von Blut Zw^a-negativer Spender zu empfehlen.

Analog zum Morbus hämolyticus neonatorum kommt die *isoimmune (alloimmune) neonatale Thrombozytopenie* durch den Übertritt mütterlicher Antikörper gegen spezifische kindliche (väterliche) thrombozytäre Antigene, meist Zw^a, zustande. Sie ist sehr selten, aber aufgrund ihrer Schwere in etwa 15% der Fälle mit tödlichen Blutungen belastet. Die pränatale hochdosierte Immunglobulintherapie der Mutter scheint das Ausmaß der kindlichen Thrombozytopenie zu reduzieren. Postpartal sind die Transfusion von mütterlichen gewaschenen Thrombozyten, die hochdosierte Immunglobulintherapie und Corticoide wirksam.

Immunthrombozytopenien treten *im Verlauf von HIV-Infektionen* bei etwa einem Drittel der Patienten auf, wobei erhöhte Werte für Plättchen-assoziiertes IgG, zirkulierende Immunkomplexe und der Nachweis von Anti-HIV-Antikörpern auf den Blutplättchen dieser Patienten eine Pathogenese im Sinne von Immunthrombozytopenien nahelegt. Daneben finden sich Hinweise auf eine verminderte Thrombozytopoese. Das therapeutische Vorgehen orientiert sich an dem der ITP, wobei die besondere Infektionsgefährdung der Patienten berücksichtigt werden muß.

Manche *medikamentös induzierten Thrombozytopenien* werden vermutlich immunologisch vermittelt. Zur Diagnosefindung ist eine sorgfältige Anamneseerhebung unabdingbare Voraussetzung. In-vitro-Untersuchungen zum Nachweis zugrundeliegender Antikörper sind aufwendig und werden nur in Speziallaboratorien durchgeführt.

Als Sonderfall ist die *Heparin-assoziierte Thrombozytopenie* (HAT) zu erwähnen, wobei neben einer geringgradig ausgeprägten, unter Therapiefortführung reversiblen nicht-immunologisch vermittelten Thrombozytopenie (Typ I; HAT Typ I) selten (< 1%) auch eine schwere Thrombozytopenie auftritt, die klinisch mit venösen oder arteriellen Thromboembolien (White-Clot-Syndrom) und Verbrauchsreaktionen einhergehen kann. Diese HAT Typ II tritt bei Heparin-Ersttherapie bevorzugt zwischen dem 5. und 14. Tag, bei erneuter Heparinexposition früher auf. Die Diagnose basiert auf dem Ausschluß anderer Möglichkeiten, dem in-vitro-Antikörpernachweis und dem Verlauf nach Absetzen der Heparintherapie. Die notwendige Antikoagulation muß durch andere Maßnahmen, gegenwärtig bevorzugt durch Heparinoide, zukünftig auch durch Hirudin, aufrechterhalten werden. Vor Beginn der Heparintherapie und im weiteren Verlauf sind daher regelmäßige Kontrollen der Thrombozytenzahl notwendig.

Weitere Formen der Immunthrombozytopenie treten im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, lymphoproliferativen Neoplasien, (viralen) Infektionen und nach Gabe großer Mengen von Immunglobulinen auf.

12.2.3.2 Thrombozytopathien

Einer hämorrhagischen Diathese mit verlängerter Blutungszeit, normalen Thrombozytenzahlen und fehlender Vasopathie liegt meist

eine Thrombozytenfunktionsstörung zugrunde, die durch Untersuchungen der Thrombozytenfunktion, insbesondere der Thrombozytenaggregation, nachgewiesen und zunehmend in ihren biochemischen Korrelaten charakterisiert werden kann. Von den verschiedenen, hereditären Thrombozytopathien (Tab. 12.6) kommt insbesondere dem *von-Willebrand-Jürgens-Syndrom* (vWJS) praktische Bedeutung zu.

Den verschiedenen Unterformen des vWJS (Tab. 12.7), die überwiegend autosomal dominant vererbt werden, liegt meist eine Störung der Thrombozytenfunktion aufgrund eines fehlenden oder defekten von-Willebrand-Faktors zugrunde, wodurch die Adhäsion von Plättchen im Bereich von Gefäßläsionen gestört ist. Neben der verlängerten Blutungszeit sind abhängig von der unterschiedlich ausgeprägten Phänotypie und den Subentitäten eine verlängerte PTT, Verminderungen der Gerinnungsaktivität von Faktor VIII, des Ristocetinkofaktors, des von-Willebrand-Antigens, Abnormalitäten der von-Willebrand-Multimere und Störungen der Thrombozytenaggregation und Adhäsion möglich (Tab. 12.7). Das klassische vWJS wird charakterisiert durch verlängerte Blutungszeit, verlängerte PTT, verminderte Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität, verminderten Ristocetinkofaktor und gestörte Thrombozytenfunktion.

Die hämorrhagische Diathese wird abhängig vom Subtyp des vWJS und der individuellen Ausprägung nicht selten bereits im Kindesalter manifest. Therapeutisch steht neben der Substitution mit von-Willebrand-Faktor-haltigen Faktor-VIII-Konzentraten, insbesondere beim Typ I, die Gabe des Vasopressinanalogons DDAVP zur Verfügung, das eine endotheliale Freisetzung des von-Willebrand-Antigens mit passagerer Besserung der Hämostase bewirkt.

Wiederholte DDAVP-Gaben führen zu einer Erschöpfung der endothelialen Depots. Neben

Tabelle 12.6 Hereditäre Thrombozytopathien

Erkrankung	Defekt
– von Willebrand-Jürgens-Syndrom	– Mangel des von Willebrand-Faktors
– v. WJS „platelet type“	– von Willebrand-Faktor-Rezeptordefekt
– Bernard-Soulier-Syndrom	– GP Ib/IX-, GP V-Defekt
– Afibrinogenämie	– Fehlende Verknüpfung der Fibrinogenrezeptoren
– Thrombasthenie (Morbus Glanzmann)	– Defekt des GP IIb/IIIa
– Storage-pool-disease, Störung der Freisetzung	– Defekt der Thrombozytengranulafreisetzung
– Aspirin-like-Defekt	– Gestörte Plättchenaktivierbarkeit bzw. -freisetzung

Tabelle 12.7 Subtypen des von Willebrand-Jürgens-Syndroms

Suptyp	I	IIa	IIb	III	„Platelet-Type“
Blutungszeit	↑	↑	↑	↑	↑
Faktor VIII Aktivität	↓	(↓)	(↓)	↓↓	(↓)
R-Kofaktor	↓	↓	(↓)	↓↓	(↓)
vWF/R-Kofaktor-Quotient	ca. 1	> 1	> 1	nicht meßbar	> 1
R-induzierte Aggregation	↓	↓↓	↑	↓↓↓	↑
vWF-Multimere (Plasma)	alle vorhanden	Fehlen der mittleren und großen	Fehlen der großen	Fehlend	Fehlen der großen
vWF-Multimere (Plättchen)	alle vorhanden	wie im Plasma	alle vorhanden	fehlend	alle vorhanden
DDAVP-Effekt	gut	mäßig	cave	mäßig	cave

den in Tabelle 12.6 angeführten, gut charakterisierten hereditären Thrombozytopathien, sind eine Reihe familiärer Thrombozytenfunktionsstörungen – gehäuft im Rahmen kongenitaler Fehlbildungssyndrome – beschrieben, wobei bevorzugt die Freisetzungsreaktion gestört ist. Je nach genauer Defektlokalisation unterscheidet man Störungen der Speicherorganellen (Granula), z. B. die „storage-pool-disease", und Enzymdefekte im Arachidonsäuremetabolismus der Plättchen wie den Aspirin-like-Defekt. Klinisch besteht leichte bis mäßige Blutungsneigung, die in der Regel durch lokale Maßnahmen zu beherrschen ist.

Wesentlich häufiger finden sich *erworbene Thrombozytopathien* im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen, insbesondere der Nieren- und Leberinsuffizienz. Die Pathogenese dieser Thrombozytenfunktionsstörungen ist unklar, die Behandlung der Stoffwechselstörung, z. B. durch Dialyse, führt zur Besserung der Blutplättchenfunktionen.

Symptomatisch haben sich bei Urämie Estrogene, DDAVP und von-Willebrand-Faktor-haltiges Faktor-VIII-Konzentrat bewährt. DDAVP verkürzt auch die bei Leberinsuffizienz meßbare und über das Ausmaß der häufig vorliegenden Thrombozytopenie hinausgehende Verlängerung der Blutungszeit. Bei hämatologischen Systemerkrankungen, insbesondere myelodysplastischen und myeloproliferativen Erkrankungen, finden sich neben quantitativen auch qualitative Störungen der Blutplättchen. Charakterisiert sind dabei ein erworbenes von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, Freisetzungs-, Adhäsions- und Aggregationsstörungen mit individuell unterschiedlicher Ausprägung. Bei Vorliegen von Paraproteinämie kann eine direkte Hemmung der Blutplättchenfunktion durch Paraproteine vorkommen.

Eine große Anzahl von Medikamenten zeigt in vitro dosisabhängige Hemmeffekte auf die Thrombozytenfunktion, ohne daß daraus in vivo regelhaft eine manifeste hämorrhagische Diathese resultiert. Perioperativ oder bei Vorliegen zusätzlicher Hämostasestörungen – insbesondere bei Thrombozytopenie – kann eine *medikamentös-induzierte Thrombozytopathie* Anteil an Blutungen haben.

Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Hemmung der Blutplättchenfunktion durch Acetylsalicylsäure (ASS) und andere nichtsteroidale Antiphlogistika und Analgetika. Eine einmalige Gabe von ASS bewirkt eine mehrtägige Hemmung der Thrombozytenfunktion.

Bei den meisten nichtsteroidalen Antiphlogistika und Analgetika ist dieser Effekt zunächst reversibel und in seiner Ausprägung von Präparat zu Präparat dosisabhängig unterschiedlich. Betalactamantibiotika können ebenfalls dosisabhängig zu einer Hemmung der Thrombozytenfunktion führen, dasselbe gilt für Plasmaersatzlösungen wie Dextran und Hydroxyethylstärke.

Zur *therapeutischen Thrombozytenfunktionshemmung* werden neben ASS Dipyridamol, Sulfinpyrazon und Ticlopidin verwendet.

12.2.4 Hypokoagulopathien

Bei den durch fehlende oder verminderte Aktivität von Gerinnungsfaktoren gekennzeichneten Hypokoagulopathien unterscheidet man Mangelzustände mit verminderter Proteinkonzentration und Aktivität, sog. Hypoproteinämien (Typ I) und solche mit normaler Proteinkonzentration und verminderter Aktivität, sog. Dysproteinämien (Typ II).

12.2.4.1 Hereditäre Hypokoagulopathien

Von der Vielzahl beschriebener hereditärer plasmatischer Gerinnungsstörungen sind insbesondere die Hämophilie A und die Hämophilie B von praktischer Relevanz.

Hämophiliegenetik.

Die Hämophilie A und Hämophilie B werden x-chromosomal rezessiv vererbt, daher erkranken fast ausschließlich Männer, während Frauen Überträgerinnen (Konduktorinnen) sein können. Der *Hämophilie A* liegt ein Mangel des Gerinnungsfaktors VIII bei normalem von-Willebrand-Faktor, der *Hämophilie B* ein Faktor-IX-Mangel zugrunde.

Etwa ein Drittel der neu diagnostizierten Fälle zeigt keine familiäre Belastung.

Häufigkeit: Die Prävalenz der Hämophilie liegt bei 1:10 000 mit einem Häufigkeitsverhältnis von Hämophilie A zu Hämophilie B in der Größenordung von 5:1.

Symptomatik. Der *Schweregrad der Hämophilie* wird nach der Restgerinnungsaktivität an Faktor VIII bzw. Faktor IX festgelegt:

- die schwere Hämophilie zeigt weniger als 1 % Aktivität des Gerinnungsfaktors,
- die mittelschwere Hämophilie 1–5 %
- die milde oder leichte Hämophilie 5–15 %
- und die Subhämophilie 15–50 %.

Der Schweregrad des Faktorenmangels spiegelt sich in dem Ausmaß der klinischen Blutungsneigung wider. Krankheitstypische Blutungsmuster sind bei Restaktivität des Gerinnungsfaktors von unter 5 % zu erwarten. Dabei manifestiert sich die Blutungsneigung in der Regel im 1. Lebensjahr, wobei rezidivierende Gelenkblutungen typisch sind, während Muskelblutungen, Makrohämaturien und gastrointestinale Blutungen seltener vorkommen. Die schmerzhaften Gelenkeinblutungen mit ihren Folgeschäden führten früher regelhaft zu schweren Behinderungen, die durch die heute propagierte Selbstbehandlung und prophylaktische Faktorsubstitution deutlich seltener geworden sind.

Diagnostik. In Abhängigkeit vom Ausmaß des Faktorenmangels (und des verwendeten Reagenz) findet sich eine Verlängerung der PTT bei Normalwerten für Quick, Thrombozytenzahlen und Thrombinzeit.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch spezifische Einzelfaktoraktivitätsnachweise. Im Falle der Hämophilie A erlaubt die Bestimmung des von-Willebrand-Antigens, der Ristocetinkofaktoraktivität und ggf. der Thrombozytenfunktion die Abgrenzung vom von-Willebrand-Jürgens-Syndrom.

Prophylaxe, Therapie.

Die langfristig notwendige individuelle Betreuung Hämophiler in Zusammenarbeit von Hausarzt und Hämophiliezentrum hat einerseits die Blutungsprophylaxe und adäquate Therapie, andererseits die Vermeidung von dauerhaften Funktionseinschränkungen durch Rehabilitationsmaßnahmen zum Ziel. Unter Umständen kann dafür eine prophylaktische Substitutionstherapie indiziert sein.

In der Regel sind lokale Maßnahmen zur Behandlung oberflächlicher Verletzungen ausreichend, insbesondere im Schleimhautbereich des Oropharynx sind lokal und/oder systemisch applizierte Antifibrinolytika von Nutzen. Durch DDAVP wird der Plasmaspiegel an Faktor VIII auf das zwei- bis vierfache des Ausgangswertes angehoben. Dies kann bei milden Formen der Hämophilie A zu hämostyptisch relevantem Plasmaspiegel führen, so daß eine Substitution mit Fakor-VIII-Konzentraten vermieden werden kann. Im Rahmen von Operationen müssen die modernen Methoden der Blutstillung, z. B. mittels Laserkoagulatoren und Fibrinkleber, zur Anwendung kommen. Dennoch ist bei größeren Blutungen bzw. perioperativ eine ausreichende *Substitutionsbehandlung mit adäquat virusinaktivierten Faktorkonzentraten* notwendig (Tabelle 12.8). Bei der Makrohämaturie besteht die Gefahr der Gerinnselbildung in den ableitenden Harnwegen, so daß zusätzlich zur Diurese zunächst mit Glucocorticoiden (Prednison 1 mg/kg Körpergewicht/Tag) behandelt wird. Im Rahmen der Substitutionbehandlung müssen ausreichend hohe Faktor-VIII-oder-Faktor-IX-Aktivitäten entsprechend lange aufrecht erhalten werden, wobei die unterschiedliche Halbwertszeit dieser Faktoren berücksichtigt werden muß. Orientierend gilt, daß eine Einheit Faktor-VIIIa bzw. IX pro kg Körpergewicht den Plasmaspiegel um etwas mehr als 1 % anhebt. Grundsätzlich ist eine individuell angepaßte und durch labor-

Tabelle 12.8 Anhaltspunkte zur Substitution mit Faktor VIII bzw. Faktor IX bei Hämophilie

Blutungslokalisation	Mindestplasma-aktivität (%)	Orientierende Initialdosis (E/kg)	Substitutionsdauer (d)
– Gelenke, Haut, Muskeln, Schleimhaut, Gingiva	20	30	1–3
– Gastrointestinaltrakt, kleine Operationen	30	40	2–7
– Intrathorakal, intraabdominell, mittlere Operationen	50	50	6–12
– Große Operationen, intrakraniell	50 (bis 100)	80 (bis 100)	10–20

analytische Faktorbestimmung kontrollierte Substitutionstherapie anzuraten; die *PTT reicht als Verlaufsparameter meist nicht aus.* Die konsequente Durchführung von aktiven und passiven Bewegungsübungen sowie die orthopädische Mitbetreuung der Patienten ist zur Vermeidung und Behebung von blutungsbedingten Funktionseinschränkungen des Bewegungsapparates notwendig.

Bei weniger als 10 % der Hämophiliepatienten kommt es im Verlauf der Substitutionsbehandlung zur *Ausbildung von Hemmkörpern* gegen den zu substituierenden Faktor, die die weitere Behandlung dieser Patienten kompliziert. Abhängig von dem Ausgangstiter des Hemmkörpers sowie seines Anstiegs nach Faktorsubstitution kommen im Falle von Blutungen die Gabe höherer Dosen des Gerinnungsfaktors, die Gabe nicht-humanen Gerinnungsfaktors sowie die Gabe aktivierter PPSB-Präparate oder von aktiviertem Faktor VII in Betracht. Mittelfristig kann durch immunmodulierende Therapieprotokolle die Elimination der Hemmkörper versucht werden.

Früher wurde die Prognose der Patienten durch ihre Blutungsneigung von progressiven Gelenkschäden bestimmt. Die Verwendung nicht-virusinaktivierter Faktorkonzentrate führte zur HIV-Übertragung, so daß die Lebenserwartung vieler Hämophiliepatienten durch die erworbene Immundefekterkrankung bestimmt wurde und noch bestimmt wird. Die *Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII* und die Gefahr der Infektionsübertragung mittels gepoolter Faktorkonzentrate sind heute besonders bedeutsam und bedürfen der sorgfältigen Berücksichtigung bei der Indikationsstellung und Präparatewahl zur Substitutionsbehandlung.

12.2.4.2 Andere angeborene Hypokoagulopathien

Neben der Hämophilie A und der Hämophilie B sind autosomal rezessiv vererbte Mangelzustände einzelner Gerinnungsfaktoren insgesamt selten und manifestieren sich klinisch meist nur bei Homozygotie. Mangelzustände an Faktor XII, Präkallikrein oder Kininogen gehen mit einer deutlich verlängerten PTT, aber keiner eindeutig klinisch vermehrten Blutungsneigung einher. Der Faktor-XIII-Mangel besitzt erst bei Plasmaspiegeln unter 5 % Bedeutung im Sinne einer hämorrhagischen Diathese. Diagnostisch ist hier die gezielte Faktorenbestimmung notwendig, da der Faktor XIII nicht mit den Gruppentesten der plasmatischen Gerinnung erfaßt wird (vgl. Abb. 12.3). Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom wurde im Abschnitt 2.3.2 dargestellt.

12.2.4.3 Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen

Den erworbenen plasmatischen Gerinnungsstörungen liegen meist Mangelzustände mehrerer Gerinnungsfaktoren oder spontan auftretende Inhibitoren zugrunde.

Aufgrund seiner Bedeutung bei der Gammakarboxylierung führen Vitamin-K-Mangelzustände zu abnehmenden Aktivitäten der Faktoren des Prothrombinkomplexes (Faktor II, VII, IX, X) sowie von Protein C und Protein S.

Vitamin K wird mit der Nahrung zugeführt und darüber hinaus von Mikroorganismen der Darmflora synthetisiert. Die Resorption des fettlöslichen Vitamins erfordert die Anwesenheit von Gallensäuren.

Vitamin-K-Mangel entsteht dementsprechend bei Fettresorptionsstörungen, z. B. bei Dünndarmteilresektionen, Verschlußikterus und Pankreatitis, bei Störung der Darmflora durch Breitbandantibiotika und Vitamin-K-armer Ernährung.

Die Erniedrigung des Quick-Wertes ist wegweisend. Die Bestimmung einzelner Vitamin-K-abhängiger Faktoren, meist Faktor II und VII bei im Normbereich liegendem Vitamin-K-unabhängigen Faktor V, grenzt den Vitamin-K-Mangel gegen eine Leberparenchymschädigung ab. Therapeutisch ist die PPSB-Substitution sofort, die Vitamin-K-Gabe nach etwa einem Tag wirksam.

Nahezu sämtliche Faktoren und Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung werden hepatisch synthetisiert.

Schwerere Leberparenchymschäden führen zu quantitativen aber auch qualitativen Synthesestörungen dieser Proteine, woraus nicht selten ein labiles Gleichgewicht auf niedrigerem Niveau resultiert *(hepatische Hämostasestörung)*.

Laboranalytisch sind Quick-Wert, AT III, Protein C und Fibrinogen erniedrigt, die PTT und die Thrombinzeit mäßig verlängert, die Fibrino-

Tabelle 12.9 Grundkrankheiten der Verbrauchskoagulopathie (Auswahl)

Freisetzung von prokoagulatorischen Substanzen	Endothelschädigung	Stase
Geburtshilfliche Komplikationen	Bakterielle Sepsis	Hämangiome
Malaria	Pilzsepsis	Schock
Fehltransfusion	Virämie	Polyzythämie
Akute Leukämie	Immunkomplexe	Hyperviskosität
Malignom	Mikroangiopathische Hämolyse	Leukostase
Schlangenbiß	Endotoxinämie	Lungenembolie
Endotoxinämie	Hitzeschlag	
Sepsis	Organtransplantatabstoßung	
	Hämangiome	
	Lungenembolie	
	Aortenaneurysma	

gen/Fibrinspaltprodukte meist erhöht. Im Zusammenhang mit der bei Leberparenchymschäden häufig zu beobachtenden Thrombozytopenie läßt die Laborkonstellation auch an eine Verbrauchskoagulopathie denken, deren Ausschluß klinisch, laboranalytisch und durch Verlaufskontrollen möglich ist.

Zur Therapie einer manifesten Blutung ist unter Abwägung der Krankheitsprognose und des Infektionsrisikos die Substitutionsbehandlung mit gefrorenem Frischplasma, das sämtliche gerinnungsaktiven Faktoren und Inhibitoren in weitgehend physiologischem Verhältnis enthällt, sinnvoll. Die Substitution mit Antithrombin III, PPSB, Fibrinogen und Thrombozyten sollte sehr zurückhaltend zum Einsatz kommen.

Verbrauchskoagulopathie, Disseminierte intravasale Gerinnung

Die Verbrauchskoagulopathie und die disseminierte intravasale Gerinnung stellen erworbene, sekundäre Gerinnungsstörungen mit intravasaler Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems dar.

Diese Gerinnungsstörung ist ein Folgezustand, der durch eine Vielzahl verschiedener Grundkrankheiten ausgelöst werden kann (Tab. 12.9). Die meist im Vordergrund stehende Gerinnungsaktivierung führt zum Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten (Verbrauchskoagulopathie) sowie zur sekundär gesteigerten Fibrinolyse, die gemeinsam zur hämorrhagischen Diathese führen. Bei unzureichender sekundärer Fibrinolyse kommt es zur Schädigung der Mikrozirkulation durch intravasale Fibrinablagerungen (disseminierte intravasale Gerinnung). Im Einzelfall können diese Gerinnungsstörungen auch von einer primären Hyperfibrinolyse ausgelöst werden.

Die Symptomatik ist geprägt durch die Grundkrankheit sowie die manifeste hämorrhagische Diathese mit Blutungs- und/oder Thromboseneigung sowie Störungen der Mikro-/Makrozirkulation bis hin zum Multiorganversagen. Die Prognose wird wesentlich von der zugrundeliegenden Erkrankung sowie dem Ausmaß von Gerinnungsstörungen und Organdysfunktionen bestimmt.

Die Diagnose geht von den Befunden der plasmatischen Gruppentests sowie den Bestimmungen von Fibrinogen, AT III und Thrombozytenzahl aus. Verlaufskontrollen erlauben in der Regel eine Abgrenzung von den differentialdiagnostisch in Frage kommenden Krankheitsentitäten (z. B. Leberparenchymschaden, Massentransfusion). Der laboranalytische Nachweis der Thrombinwirkung (z. B. Fibrinmonomere, Thrombin-Antithromin-III-Komplex), der Plasminwirkung (Plasmin-Alpha-2-Antiplasmin-Komplexe, Fibrinogenspaltprodukte) sowie der Wirkung von Thrombin und Plasmin (D-Dimere) geben weiteren Aufschluß und erleichtern die Verlaufskontrolle unter Therapie. Trotz der heterogenen Genese ist die gesteigerte Thrombinbildung pathogenetisch von entscheidender Bedeutung. Thrombin aktiviert Plättchen, verursacht die Fibrinbildung und führt über eine Aktivierung verschiedener Gerinnungsfaktoren zu einer zunehmenden Thrombinbildung. Das gebildete Thrombin stimuliert die Fibrinolyse mit vermehrter Bildung von Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukten, die als In-

hibitoren des Gerinnungsablaufs zusammen mit dem entstehenden Mangel an Gerinnungsfaktoren und der sich entwickelnden Thrombozytopenie zur Blutung führen.

Die Therapie der auslösenden Grundkrankheit steht im Vordergrund. Die symptomatische Behandlung des Hämostasedefektes hat vorrangig die Aufgabe, die Hämostase so lange zu stabilisieren, bis die Behandlung der Grundkrankheit wirksam werden kann. Das Vorgehen zur Stabilisierung der Hämostase ist abhängig vom Stadium der Verbrauchskoagulopathie und stützt sich weitgehend auf pathophysiologische Zusammenhänge, Tierexperimente und unkontrollierte Untersuchungen, da die Heterogenität des Krankheitsbildes aussagekräftige klinische Studien kaum zuläßt. Die Grundprinzipien der Therapie streben eine verminderte Thrombinbildung durch Gabe von Antithrombin III und/oder Heparin sowie Ersatz verbrauchter Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren durch gefrorenes Frischplasma an.

Die *Initialphase der disseminierten intravasalen Gerinnung* ist durch eine kompensierte Umsatzsteigerung ohne Organmanifestationen charakterisiert, wobei sich laboranalytisch ein vermehrter Umsatz von Blutplättchen, Fibrinogen und anderen Gerinnungsproteinen nachweisen läßt (Tab. 12.10). Die Globalteste der plasmatischen Gerinnung sind dabei in der Regel normal, die PTT mitunter verkürzt und das Fibrinogen erhöht. Therapeutisch ist die antikoagulatorische Behandlung mit Heparin, bei nachgewiesenem Antithrombin-III-Mangel die zusätzliche Antithrombin-III-Substituion sinnvoll. Aufgrund der guten Steuerbarkeit ist die kontinuierliche intravenöse Heparintherapie mit 500 bis 1 000 E/Std., alternativ die subkutane Heparinapplikation mit 10 000–25 000 E/Tag wirksam.

Die *frühe Verbrauchsphase* ist durch eine Verlängerung der plasmatischen Gruppenteste und einer im Verlauf progressiven Abnahme an Fibrinogen, Antithrombin III und Plättchenzahl gekennzeichnet. Die Bedeutung von Heparin ist in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl, dem Antithrombin-III-Spiegel und dem Vorliegen einer manifesten hämorrhagischen Diathese, insgesamt zurückhaltend zu beurteilen. Meist wird man eine niedrigdosierte (< 500 E/Std.) Heparintherapie kombiniert mit der Gabe von gefrorenem Frischplasma und laboranalytisch kontrollierter Antithrombin-III-Substitution durchführen.

Die *späte Phase der disseminierten intravasalen Gerinnung* mit deutlich erniedrigten Thrombozyten und Fibrinogenwerten bei deutlich verlängerten Gruppentests der plasmatischen Gerinnung ist therapeutisch schwierig zu beeinflussen. Die Basis stellt die ausreichende Gabe von gefrorenem Frischplasma und Antithrombin III dar. Abhängig vom Ausmaß der reaktiven Fibrinolyse kann in Einzelfällen sowohl der therapeutische Einsatz von Thrombolytika zur Wiedereröffnung der Mikrozirkulation (z. B. Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom) als auch die Gabe von Aprotinin zur Hemmung einer überschießenden sekundären Hyperfibrinolyse notwendig sein. Im Einzelfall ist die niedrigstdosierte Heparintherapie (< 200 E/Std.), die Substitution von Fibrinogen, Faktor XIII und Thrombozyten kritisch zu prüfen.

Zustände mit im Vordergrund stehender *Hyperfibrinolyse* werden insbesondere im Zusammenhang mit Prostatakarzinomen, akuten Promyelozytenleukämien und Schlangenbißverletzungen beobachtet. Diese sind im Verlauf durch eine Verschlechterung der plasmatischen Gerinnung (Fibrinogenabfall, Verlängerung der Gerin-

Tabelle 12.10 Stadien der Verbrauchskoagulopathie

Stadium	Laborkonstellation	Orientierende Therapieempfehlung
I: Aktivierungsphase	PTT (↓) AT III ↓	Heparin (15.–25.000 E/d), bei Mangel: AT III Substitution
II: frühe Verbrauchsphase	PTT, TPZ, TZ: ↑; F I, AT III, Thr: ↓	gefrorenes Frischplasma, Heparin (< 15.000 E/d), ggf. AT III
III: späte Verbrauchsphase	PTT, PTZ, TZ: ↑↑; Faktor I, AT III, Thr: ↓↓	gefrorenes Frischplasma, AT III, (Heparin < 10.000 E/d) [Thr, Faktor I, Faktor XIII]
Hyperfibrinolyse	PTT, TPZ, TZ: ↑↑; Faktor I ↓↓; At III (↓), Thr (↓)	Aprotinin, Faktor I, (gefrorenes Frischplasma)

PTT = partielle Thromboplastinzeit, TPZ = Thromboplastinzeit, TZ = Thrombinzeit, Thr = Thrombozyten; ↑ = verlängert, ↓ = vermindert bzw. verkürzt, ↑↑ = stark verlängert, ↓↓ = stark vermindert bzw. verkürzt

nungszeit) bei eher unveränderten oder leicht fallenden Thrombozytenzahlen und Antithrombin-III-Spiegel gekennzeichnet. Die unkritische Anwendung von synthetischen Antifibrinolytika wie Tranexamsäure kann zu thrombotischen Komplikationen bei fortbestehender Thrombinbildung führen, daher ist eine gleichzeitige Heparintherapie zu erwägen. Aufgrund des relativ breiten Hemmpotentials von Aprotinin und seiner kurzen Halbwertszeit kann dieses ohne Heparin als Antifibrinolytikum eingesetzt werden.

Die Prognose der späten disseminierten intravasalen Gerinnung und der exazerbierten Fibrinolyse ist trotz intensiver therapeutischer Bemühungen schlecht. Bei entsprechender Grundkrankheit ist frühzeitig an das Vorliegen einer kompensierten disseminierten intravasalen Gerinnung zu denken, deren Entwicklung zur manifesten Verbrauchskoagulopathie und/oder Hyperfibrinolyse meist verhindert werden kann.

Erworbene Hemmkörper können spontan, d. h. ohne vorangegangene Substitutionstherapie (vgl. Hämophilie) auftreten und sich gegen einzelne Gerinnungsfaktoren richten. Dies wird bevorzugt peripartal, bei Patienten mit Autoimmunopathien, lymphatischen Systemerkrankungen, Paraproteinämien oder nach bestimmten Medikamenten – aber auch bei Personen ohne erkennbare Prädisposition – beobachtet. Häufig ist dabei der Faktor VIII betroffen. Das *klinische Bild* verhält sich wie bei entsprechenden erblichen Mangelzuständen. *Diagnostisch* sind die Gruppentests der plasmatischen Gerinnung wegweisend. Die in-vitro-Inkubation von gleichen Mengen Patientenplasma mit Normalplasma (Plasmatauschversuch) führt nicht zur Normalisierung des plasmatischen Testes. Der betroffene Faktor wird in der Einzelfaktoranalyse identifiziert. *Therapeutisch* ist die spezifische Faktorensubstitution nicht oder nicht längerfristig wirksam, dementsprechend ist die Prognose der Patienten als ernst einzustufen. Selten verschwinden diese Hemmkörper spontan oder bei Behandlung der Grundkrankheit. Meist sind immunmodulatorische Therapien wie die Gabe von hochdosierten Immunglobulinen, Corticoiden, Cyclophosphamid oder Interferon-Alpha, in Einzelfällen die Plasmapherese zur Inhibitorenelimination, notwendig.

Abzugrenzen von diesen Hemmkörpern gegen einzelne Gerinnungsfaktoren sind die sog. *Lupusinhibitoren,* Antikörper der Klasse IgG oder IgM, die gegen Phospholipide gerichtet sind. *Symptomatik:* Im Gegensatz zur Verlängerung der plasmatischen Gerinnungszeiten, insbesondere der PTT, steht klinisch die thrombophile Diathese und das gehäufte Vorkommen habitueller Aborte im Vordergrund. Laboranalytisch zeigen Lupusinhibitoren bei zunehmender Verdünnung des Patientenplasma bei Einzelfaktoranalysen eine abnehmende Hemmfunktion, die sich zudem gegen mehrere Faktoren richtet. Gelegentlich läßt sich neben Antikardiolipin- bzw. Antiphospholipidantikörpern auch eine Immunthrombozytopenie nachweisen.

Die *Pathogenese* der thrombophilen Diathese wird hypothetisch durch Interaktion mit dem Protein-C/Protein-S-System und Interaktionen der Antikörper mit Endothelzellen erklärt. Reagenzien mit weitgehend fehlender Empfindlichkeit gegenüber Lupusinhibitoren sind zur laboranalytischen Überwachung einer nicht selten notwendigen Antikoagulantientherapie hilfreich. Lupusinhibitoren kommen bevorzugt bei Patienten mit Autoimmunopathien (z. B. Lupus erythematodes), lymphatischen Systemerkrankungen, Paraproteinämien und nach Infektionen vor. Gelegentlich findet sich neben dem Lupusinhibitor ein zusätzlicher Faktor-spezifischer Inhibitor, der meist gegen den Faktor II gerichtet ist.

Therapeutisch können Plasmapherese, Glucocorticoide, orale Antikoagulantien und ASS (insbesondere bei arteriellen Thromboembolien) sinnvoll sein.

12.3. Thrombophile Diathesen

Struktur und Pathogenese von Thrombosen im arteriellen und venösen Gefäßsystem differieren. *Arterielle Thrombosen* entstehen bevorzugt an Gefäßläsionen, meist im Rahmen der Arteriosklerose und führen bei Gefäßverschluß zur Gewebsischämie und Infarzierung. Neben der Gefäßverletzung spielt die Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion eine bestimmende Rolle bei der arteriellen Thrombosegenese. Arterielle Embolien nehmen ihren Ursprung meist von den großen Arterien oder dem Herzen und führen ebenfalls abhängig von der Größe und der Lokalisation des betroffenen Gefäßes zur Infarzierung.

Venöse Thrombosen entstehen meist „spontan“ in den großen Venen der unteren Extremität und verursachen komplizierend Lungenembolien oder nach mehrjährigem Verlauf das postthrombotische Syndrom. Nur selten besteht

die Gefahr einer venösen Infarzierung im Bereich der unteren Extremität im Sinne einer Phlegmasia. Ursächlich spielen hier Veränderungen des Blutflusses und der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität), seltener Gefäßalterationen eine Rolle.

12.3.1 Diagnostik

Eigen- und Familienanamnese geben Hinweise auf eine familiäre Thromboembolieneigung. Die *klinische Untersuchung* gibt, abgesehen von den Akutsymptomen des arteriellen oder venösen Verschlusses, Hinweise auf eine bestehende Arteriosklerose bzw. vorangegangene venöse Thrombosen.

Die *laborchemische Erfassung* präthrombotischer Veränderungen ist schwierig. Hinweise auf eine gesteigerte intravasale Thrombozytenaktivierung bzw. eine vermehrte Thrombinbildung sind durch den Nachweis von Markersubstanzen wie Fibrinopeptid A, Thrombin-Antithrombin-III-Komplex bzw. Betathromboglobulin oder Plättchenfaktor 4 im Plasma nachweisbar. Durchflußzytometrisch kann neuerdings auch ein erhöhter Anteil an aktivierten Blutplättchen in der Zirkulation nachgewiesen werden. Ähnliches gilt für die laborchemischen Nachweismöglichkeiten einer verminderten Fibrinolysekapazität.

Von praktischer Bedeutung ist der laborchemische Nachweis einer *Fettstoffwechselstörung* oder eines *Diabetes mellitus* als wesentliche *Risikofaktoren* der Arteriosklerose. Die Aktivitätsbestimmung plasmatischer Gerinnungsinhibitoren, insbesondere des Antithrombin III, des Protein C, des Protein S und der Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C als Risikofaktoren einer sich bevorzugt venös manifestierenden Hyperkoagulabilität hat weitere Verbreitung gefunden. Dabei sollten funktionelle Bestimmungsmethoden zum Einsatz kommen.

12.3.2 Hyperkoagulabilität

Der angeborene Antithrombin-III-Mangel wird autosomal dominant mit wechselnder Ausprägung vererbt, bei heterozygoten Formen findet man Aktivitäten zwischen 25 und 60 % der Norm, die homozygote Form scheint nicht lebensfähig zu sein. Der hereditäre Antihrombin-III-Mangel manifestiert sich in der Regel jenseits des 15. Lebensjahres. Mit zunehmendem Alter erleben mehr als drei Viertel der Patienten ein thromboembolisches Ereignis, an dessen Manifestwerden häufig zusätzlich prothrombogene Ereignisse wie Immobilisation oder Schwangerschaft beteiligt sind. Diese Patienten sollten in der Regel dauerhaft mit Kumarinen antikoaguliert werden. Die primär prophylaktische Antikoagulation bei laboranalytisch nachgewiesenem Antithrombin-III-Mangel wird allerdings aufgrund der Therapie-assoziierten Blutungsgefahr nicht empfohlen. Neben den kongenitalen Mangelzuständen werden erniedrigte Antithrombin-III-Werte bei einer Reihe von Erkrankungen und Zuständen nachgewiesen (Tabelle 12.11). Der Antithrombin-III-Mangel führt zu einer verminderten antikoagulatorischen Wirksamkeit von Heparin, so daß im Einzelfall durch spezifische Substitution mit Virusinaktivierten AT-III-Konzentraten die notwendige Antikoagulation sichergestellt werden kann. Bei erworbenem Antithrombin-III-Mangel ist die biologische Halbwertzeit von Antithrombin III verkürzt.

Hereditäre Mangelzustände im Protein-C/Protein-S-System zeigen eine geringere Rate an spontan auftretenden Thrombosen. Der homozygote Protein-C-Mangel manifestiert sich in der Regel kurz nach Geburt, typischerweise in Form der Purpura fulminans. Auch hier gibt es eine Vielzahl erworbener Mangelzustände (Tabelle 12.11). Konzentrate mit Protein C und aktiviertem Protein C befinden sich in der klinischen Prüfung. Faktor VII- und PPSB-Konzentrate enthalten in der Regel größere Mengen an Protein C und Protein S und können im Einzelfall zu Substitutionen herangezogen werden. Bei nachgewiesenem Protein-C oder Protein-S-Mangel und stattgehabter Thrombose ist die dauerhafte Antikoagulation kritisch zu prüfen. Dabei ist bei Einleiten der oralen Antikoagulation durch den raschen Abfall der Protein-C-Aktivität mit dem Auftreten einer Kumarinnekrose zu rechnen. Deshalb sollte hier die orale Antikoagulation einschleichend mit voraussichtlichen Erhaltungsdosen begonnen werden.

Kürzlich wurde die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C entdeckt, die laboranalytisch bei einem hohen Anteil der Patienten mit thrombophiler Diathese nachgewiesen werden kann. Pathophysiologisch liegt eine Faktor-V-Mutation zugrunde, die einen prokoagulatorisch aktiven, durch aktiviertes Protein C nur bedingt proteolysierbaren Faktor Va determiniert.

Prothrombogene Dysfibrinogenämien und Störungen im Fibrinolysesystem wie Dys- oder Hypoplasminogenämien sind selten. Häufiger findet man verminderte Freisetzung von Gewe-

Tabelle 12.11 Erworbene AT III, Protein C oder Protein S-Mangelzustände (Auswahl)

Antithrombin III	Protein C	Protein S
Synthesestörung:		
Asparaginasetherapie	Asparaginasetherapie	Asparaginasetherapie
Leberparenchymschaden	Leberparenchymschaden	Leberparenchymschaden
	Vitamin K-Mangel	Vitamin K-Mangel
	Kumarintherapie	Kumarintherapie
gesteigerter Verbrauch:		
Verbrauchskoagulopathie	Verbrauchskoagulopathie	Verbrauchskoagulopathie
postoperativ	postoperativ	postoperativ
Thromboembolie	Thromboembolie	Thromboembolie
Nephrotisches Syndrom		Komplementaktivierung
Heparintherapie		Akutphasereaktion
Östrogentherapie		

beplasminogenaktivator oder erhöhte Plasminogenaktivatorinhibitorspiegel, die selten familiär, häufiger erworben, beobachtet werden. So findet man z. B. erhöhte PAI-Aktivitäten im Plasma bei Hyertriglyceridämien und Akutphasereaktionen wie bei Sepsis, chronischen Entzündungen oder postoperativen Zuständen. Die Indikationsstellung zur Art, Dauer und Intensität der Antikoagulation muß sich an individuellen klinischen und anamnestischen Gegebenheiten orientieren.

Der unter 2.4 erwähnte Lupusinhibitor stellt eine erworbene, im Zusammenhang mit der Grundkrankheit zu sehende, hyperkoagulabile Hämostasestörung dar. Die laboranalytische Diagnostik ist komplex und nicht standardisiert.

Weiterführende Literatur

Barthels, M., Poliwoda, H.: Gerinnungsanalysen. Interpretation. Schnellorientierung. Therapie-Kontrollen. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart – New York 1993

Bick, R. L.: Hemostasis. Clinical and Laboratory Practice. ASCP Press. American Soc. of Clinical Pathologists, Chicago 1992

Bloom, A. L.: Progress in the Clinical Management of Hemophilia. Thromb. Haemostatis 66 (1992) 166–177

Colman, R. W., Hirsch, J., Marder,V. J., Salzmann, E. W.: Hemostatis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. 3th ed, J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1994

Daily, E. K., Schroeder, J. S.: Techniques in Bedside Hemodynamic Monitoring. Mosby, St. Louis 1994

Fuster, V., Verstraete, M.: Thrombosis in Cardiovascular Disorders. W. B. Saunders, Philadelphia, London – Toronto etc. 1992

Hiller, E., Riess, H.: Hämorrhagische Diathese und Thrombose. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1988

Kirchhof, B.: Gerinnungsstörungen. Ein Leitfaden für die Intensivmedizin. 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft, Stuttgart 1990

Landbeck, G., Kurme, A.: Regeln und Richtlinien zur Therapie der Hämophilie. Fortschr. Med. 90 (1972) 542–546

Meyer, J. G.: Blutgerinnung und Fibrinolyse. Diagnostik, Therapie, Prophylaxe. 7. Aufl., Dtsch. Ärzte-Verlag, Köln 1993

Nillson, J. M., Berntorp, E., Freiburghaus, C.: Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. Thromb. Haemostasis 70 (1993) 56–59

Ohler, W. G. A.: Hämorrhagische Diathesen. In: Gerok, W., Hartmann, F. Mertelsmann, R., Philipp, T., Schuster, H. P., Sybrecht, G. W.: Klinik der Gegenwart. Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1991

Ratnoff, O. D., Forbes, C. D.: Disorders of Hemostasis. 2nd. ed, W. B. Saunders, Philadelphia 1991

Weißbach, G.: Blutgerinnungsdiagnostik in der Klinik. Eine methodische Anleitung. Verlag Gesundheit, Berlin 1991

13 Krankheiten der Nieren und der Harnwege

R. NATUSCH, U. GÖBEL

13.1 Einführung . . . 742
13.1.1 Aufgaben der Nieren . . . 742
13.1.2 Diagnostik der Nierenerkrankungen . . . 743
13.1.2.1 Anamnese . . . 743
13.1.2.2 Klinische Befunde . . . 743
13.1.2.3 Nierenfunktionsproben . . . 744
13.1.2.4 Harnuntersuchung . . . 744
13.1.2.5 Blutchemische Untersuchungen . . . 746
13.1.2.6 Immunologische Diagnostik . . . 747
13.1.2.7 Bildgebende diagnostische Verfahren . . . 747
13.1.2.8 Nierenbiopsie . . . 748
13.1.3 Einteilung der Nierenerkrankungen . . . 749

13.2 Glomeruläre Erkrankungen . . . 750
13.2.1 Einteilung der glomerulären Erkrankungen . . . 750
13.2.2 Akute Glomerulonepheritis . . . 752
13.2.3 Die rapid progressive Glomerulonephritis . . . 753
13.2.3.1 Goodpasture-Syndrom . . . 754
13.2.4 Chronische Glomerulonephritis . . . 755
13.2.5 Glomerulonephritis bei Systemerkrankungen . . . 758
13.2.5.1 Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematodes . . . 758
13.2.5.2 Glomerulonephritis bei weiteren Kollagenerkrankungen . . . 759
13.2.6 Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung . . . 759
13.2.6.1 Wegener-Granulomatose . . . 760
13.2.6.2 Andere Vaskulitiden . . . 761
13.2.7 Nephrotisches Syndrom . . . 761

13.3 Interstitielle Nephritis . . . 764
13.3.1 Pyelonephritis . . . 764
13.3.1.1 Akute Pyelonephritis . . . 765
13.3.1.2 Chronische Pyelonephritis . . . 765

13.4 Vaskuläre Erkrankungen der Niere . . . 766
13.4.1 Arteriosklerose . . . 766
13.4.2 Nierenarterienstenose . . . 766
13.4.3 Arteriolosklerose . . . 768
13.4.4 Maligne Hypertonie und maligne Nephrosklerose . . . 768
13.4.5 Niereninfarkt und atheroembolische Nierenerkrankungen . . . 769
13.4.6 Nierenvenenthrombose . . . 769
13.4.7 Nierenrindennekrose . . . 770
13.4.8 Andere einseitige Nierenerkrankungen mit renaler Hypertonie . . . 770

13.5 Niereninsuffizienz . . . 770
13.5.1 Akutes Nierenversagen . . . 770
13.5.2 Chronische Niereninsuffizienz und Urämie . . . 774
13.5.2.1 Detoxikationsverfahren . . . 779
13.5.2.2 Nierentransplantation . . . 780

13.6 Nieren und Schwangerschaft . . . 782
13.6.1 Gestosen und Pfropfgestosen . . . 782
13.6.2 Asymptomatische Bakteriurie und Pyelonephritis . . . 783
13.6.3 Glomerulonephritis und Schwangerschaft . . . 783
13.6.4 Akute Niereninsuffizienz und Schwangerschaft . . . 783

13.7 Partielle Tubulusfunktionsstörungen . . . 783

13.8 Steinerkrankungen der Nieren . . . 784

13.9 Obstruktive Nierenerkrankungen . . . 788

13.10 Anatomische Anomalien der Nieren und der ableitenden Harnwege 789
13.10.1 Ren mobilis, (Senkniere, „Wanderniere“) 789
13.10.2 Zystennieren 789
13.10.3 Solitärzysten 790
13.10.4 Markschwammniere 790

13.11 Primäre Nierengeschwülste 790
13.11.1 Nierenzellkarzinom (malignes Hypernephrom) 790

13.12 Nierentuberkulose 791

Weiterführende Literatur 792

13.1 Einführung

13.1.1 Aufgaben der Nieren

Aufgabe der Nieren ist es, durch Harnzubereitung und -ausscheidung über die harnableitenden Organe Stoffwechselprodukte, Elektrolyte und Wasser in dem Ausmaß abzugeben, daß die *Zusammensetzung des inneren Milieus* (Wasser- und Elektrolytbestand, Säure-Basen-Gleichgewicht) in normalen Grenzen erhalten bleibt. Die Nieren sind nicht nur wesentlich in die Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes sowie in die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten, sondern auch in Regulationssysteme des Organismus einbezogen wie beispielsweise die *Blutdruckregulation* (renale Formen der Hypertonie) und die *Blutbildung* (renale Anämie). Die *Bildung von Hormonen* in den Nieren (Renin, Prostaglandine, Erythropoetin) oder ihre Einwirkung auf die Nierenfunktion (Aldosteron, Adiuretin) beziehen die Nieren in das hormonale Regulationssystem ein. Durch die Bildung der aktiven Form des Vitamin D greift die Niere in den Calciumstoffwechsel ein.

Diese Funktionen können sowohl durch primäre Nierenerkrankungen (so bei Schrumpfnieren nach doppelseitiger Pyelonephritis) als auch durch primär extrarenale Erkrankungen (Abb. 13.1) bzw. Störungen (z. B. schwerer Elektrolyt- und Wasserverlust bei Brechdurchfall) zum Erliegen kommen. Umgekehrt wirken sich aber auch primäre Stoffwechseldefekte der Nie-

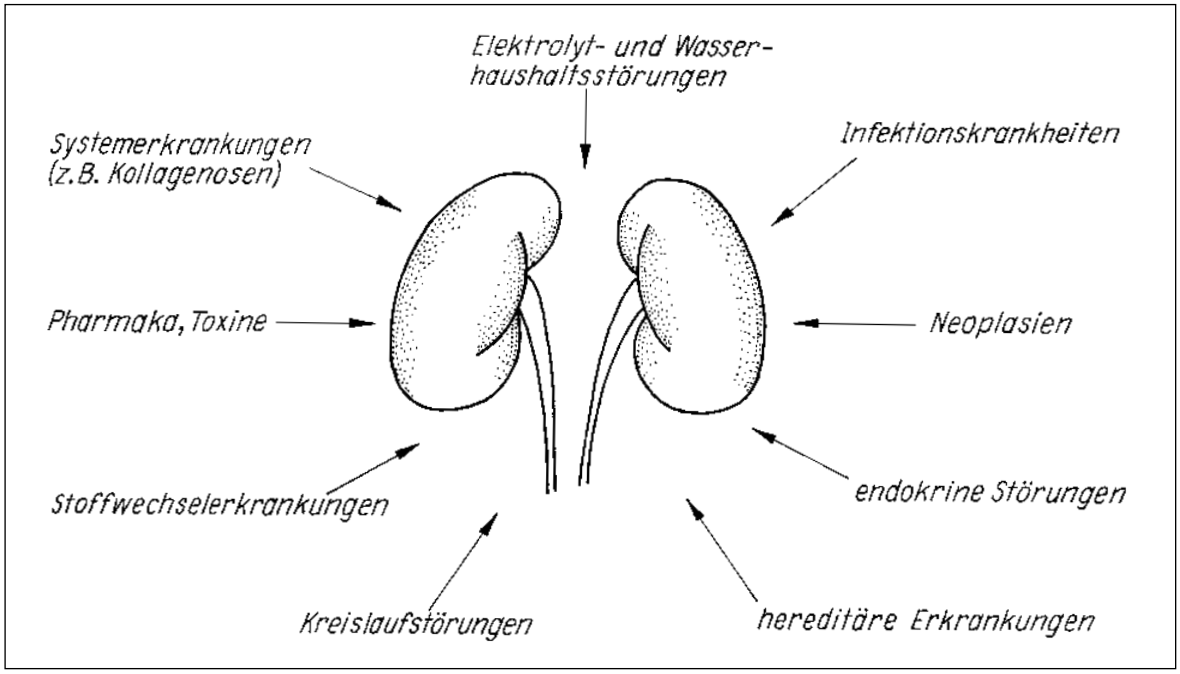


Abb. 13.1 Wesentliche, primär extrarenale Einflußfaktoren, die zu Nierenveränderungen führen können

ren (Salzverlustniere, renale Glucosurie, renale Phosphatretention mit sekundärem Hyperparathyreoidismus) schädigend auf andere Organe bzw. den Organismus aus. Die Beeinträchtigung von Wachstumsvorgängen durch Nierenerkrankungen (renaler Zwergwuchs), die Zusammenhänge zwischen Schwangerschaft und Nierenerkrankungen (primäre Gestosen und Pfropfgestosen bei primären Nierenerkrankungen) lassen erkennen, daß eine einseitig organbezogene Betrachtungsweise bei den meisten Nierenerkrankungen unangebracht ist.

13.1.2 Diagnostik bei Nierenerkrankungen

Die Zuordnung von subjektiven Krankheitssymptomen und objektiven Krankheitszeichen zu den verschiedenen Gruppen von Nierenerkrankungen und ihre Beziehungen zu Störungen des Gesamtorganismus ist durch Erfassung anamnestischer, klinischer, funktioneller, biochemischer und morphologischer Parameter weitgehend möglich.

13.1.2.1 Anamnese

Der familiären und eigenen Vorgeschichte sind bereits wichtige Informationen zu entnehmen. Aus der *Familienanamnese* können sich Hinweise auf das Vorliegen von Zystennieren, Alport-Syndrom, Fehlbildungen sowie auf Krankheiten mit familiärer Häufung wie Hypertonus, Diabetes mellitus, Gicht ergeben.

Aus der *Eigenanamnese* sind für die wichtigsten Nierenerkrankungen folgende anamnestischen Angaben hinweisend:

- chronische Pyelonephritis: Nieren- und Blasenentzündungen, Steine, Operationen an ableitenden Harnwegen, Stoffwechselstörungen, Schwangerschaftspyelitis, Abflußstörungen (z. B. Prostatahypertrophie).
- chronische Glomerulonephritis: häufige Tonsillitiden und Infekte der oberen Luftwege.
- Amyloidniere: chronische Eiterungen, Rheumatoidarthritis, Bronchiektasen.
- Akutes Nierenversagen: Infektionen, Traumen, Schock, Operationen, Vergiftungen.
- Interstitielle Nephritis: Allergien, Infekte, Medikamente, Bestrahlung u. a.
- Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen: Arthralgien, vaskulitische Hauterscheinungen, häufige Entzündungen im Bereich der oberen Luftwege.

Veränderungen des Allgemeinbefindens, Gewichtsabnahme, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Leistungsschwäche, Kopfschmerzen, unklare Temperaturen können einen Nierentumor, eine Niereninsuffizienz bzw. eine Harnwegsinfektion anzeigen.

Bei Kindern sind Entwicklungsstörungen und Einnässen zu beachten.

Schmerzen (von dumpfem Druckgefühl bis zu schweren anfallsartigen Kolikschmerzen in der Nierengegend), Ausstrahlen der Schmerzen in Harnleiter und Blase, Schmerzen bei der Harnentleerung (Strangurie) weisen auf Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege hin, treten jedoch meist bei Steinerkrankungen oder akuten bakteriellen Entzündungen und akuten Obstruktionen auf. Viele Nierenerkrankungen verlaufen ohne Schmerzsymptomatik. *Veränderungen in Menge und Häufigkeit der Harnausscheidung* (Oligurie, Polyurie, Pollakisurie = häufiges Wasserlassen kleiner Mengen) müssen oft erst erfragt werden. Das gleiche gilt von *Veränderungen im Aussehen des Harns* (hell, trübe, rötlich, bräunlich, blutig, Schleimbeimengungen, eitriger Bodensatz).

Eine Objektivierung solcher Angaben durch Harnanalyse (Täuschungsmöglichkeiten durch harmlose Salzausfällung, medikamentenbedingte Verfärbung) ist notwendig. Bei berichtetem Steinabgang sollte nach Möglichkeit eine Steinanalyse durchgeführt werden. Jedoch ist zu bedenken, daß viele chronische Nierenerkrankungen erst im Endstadium der Insuffizienz subjektive Beschwerden durch Symptome der Urämie verursachen.

13.1.2.2 Klinische Befunde

Die *Palpation* der Nieren (Vergrößerung bei Tumoren, Zysten, Hydronephrose), Druck- und Klopfschmerz, palpatorisch nachweisbare Lageverschiebung bei Wanderniere, Druckschmerz im Harnleiter- und Blasenbereich geben direkte Hinweise auf Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Die rektale Untersuchung der Prostata sowie die Inspektion der äußeren Genitalien gehören ebenfalls zu jeder allgemeinen Untersuchung.

Von den indirekten Zeichen sind *Hypertonie* und *Anämie* stets Anlaß, nach renaler Beteiligung zu fahnden.

Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes infolge Nierenerkrankungen können entweder die Zeichen der Exsikkose (stehende Hautfalten,

trockene Zunge), meist hervorgerufen durch Erbrechen und/oder Durchfall bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr, oder die Zeichen der Überwässerung (periphere Ödeme, Lungen- Hirnödem, Aszites) bewirken. Dabei ist das Auftreten von Gesichtsödemen bei renalen Erkrankungen häufiger als bei anderen zu Ödemen führenden Krankheitsursachen.

Wasserretention mit Ödembildung kann alleinige Folge einer Oligurie oder Anurie sein, aber auch durch Eiweißverlust über die Nieren (große Proteinurie und nachfolgende Dysproteinämie) begünstigt werden (nephrotisches Syndrom).

Blässe der Haut und Schleimhäute können Hinweiszeichen auf eine renale Anämie sein.

Die schweren klinischen Bilder im Rahmen einer dekompensierten Retention harnpflichtiger Substanzen, die als Urämie zusammengefaßt werden und schließlich im urämischen Koma enden, sind auf Grund der *azidotischen Atmung* und des *urinösen Mundgeruchs* bei der klinischen Untersuchung zu vermuten und durch entsprechende biochemische Methoden zu objektivieren.

Das Auftreten von *Leitsymptomen* (Abb. 13.2) lenkt häufig schon die diagnostischen Überlegungen in bestimmte Richtungen, erfordert dann aber eine weitere Abklärung.

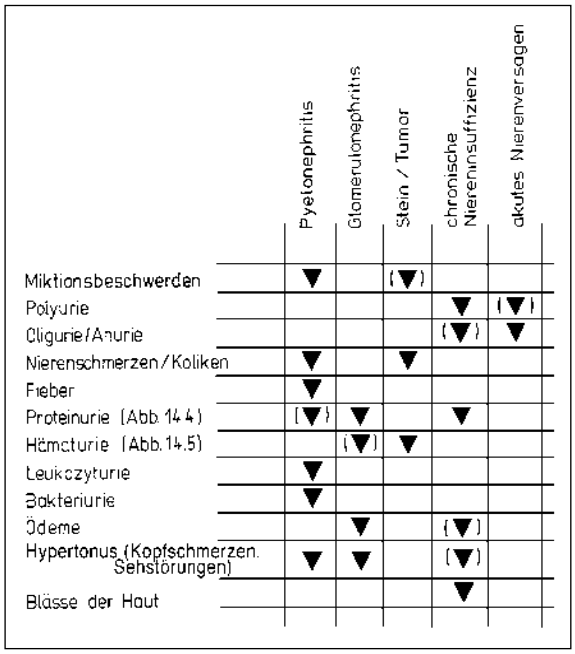


Abb. 13.2 Leitsymptome häufiger Nierenerkrankungen

13.1.2.3 Nierenfunktionsproben

Der klinisch bevorzugt benutzte Funktionsparameter ist die *Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate* (GFR) in Form der endogenen Kreatininclearance.

Das Kreatinin fällt im Muskelstoffwechsel in konstanter Menge an und ist lediglich abhängig von der Muskelmasse. Andere Untersuchungstechniken, bei denen die Testsubstanz zugeführt werden muß, sind in der Regel entbehrlich. Das Serumkreatinin reagiert erst dann mit einem Anstieg, wenn die Nierenfunktion sich auf etwa die Hälfte verringert hat, so daß die Kreatininclearance besonders in diesem sog. kreatininblinden Bereich von Bedeutung ist.

Im höheren Lebensalter kommt es zu einer Verringerung der Funktionsbreite der Nieren. Da aber gleichzeitig durch die sich reduzierende Muskelmasse die tägliche Kreatininausscheidung abnimmt, steigt die Konzentration von Kreatinin im Serum nur wenig oder gar nicht an. Für eine zuverlässige Funktionsbestimmung im Alter ist daher ebenfalls die Kreatininclearance zu bevorzugen.

Eine ausreichende Konzentrationsfähigkeit der Niere (1025 und höher) geht fast stets mit einer normalen Filtrationsleistung und somit mit einer normalen globalen Funktion einher.

Der *Verdünnungsversuch* ist nur selten nötig und außerdem stark von extrarenalen Faktoren beeinflußt.

Hinweise auf seitendifferente Funktionsstörungen bzw. Abflußbehinderungen können durch eine *Isotopennephrographie* erkannt werden (Abb. 13.3). Die Bedeutung nuklearmedizinischer Verfahren ist im Rahmen der bildgebenden Diagnostik durch die Entwicklung der Sonographie und der Computertomographie deutlich geringer geworden.

Die Erfassung der Flüssigkeitszufuhr und -ausscheidung (*Flüssigkeitsbilanz*) ist bei exakter Durchführung, insbesondere bei akuten Zuständen (akutes Nierenversagen) von Bedeutung.

Bestehen Zweifel an einer zuverlässigen Harnsammlung, ist die Kontrolle der Körpermasse des Patienten vorzuziehen.

13.1.2.4 Harnuntersuchung

Zur Untersuchung ist frischgelassener, konzentrierter Morgenurin am besten geeignet. Der *pH-Wert des Urins* schwankt zwischen 4,5 und 8,0.

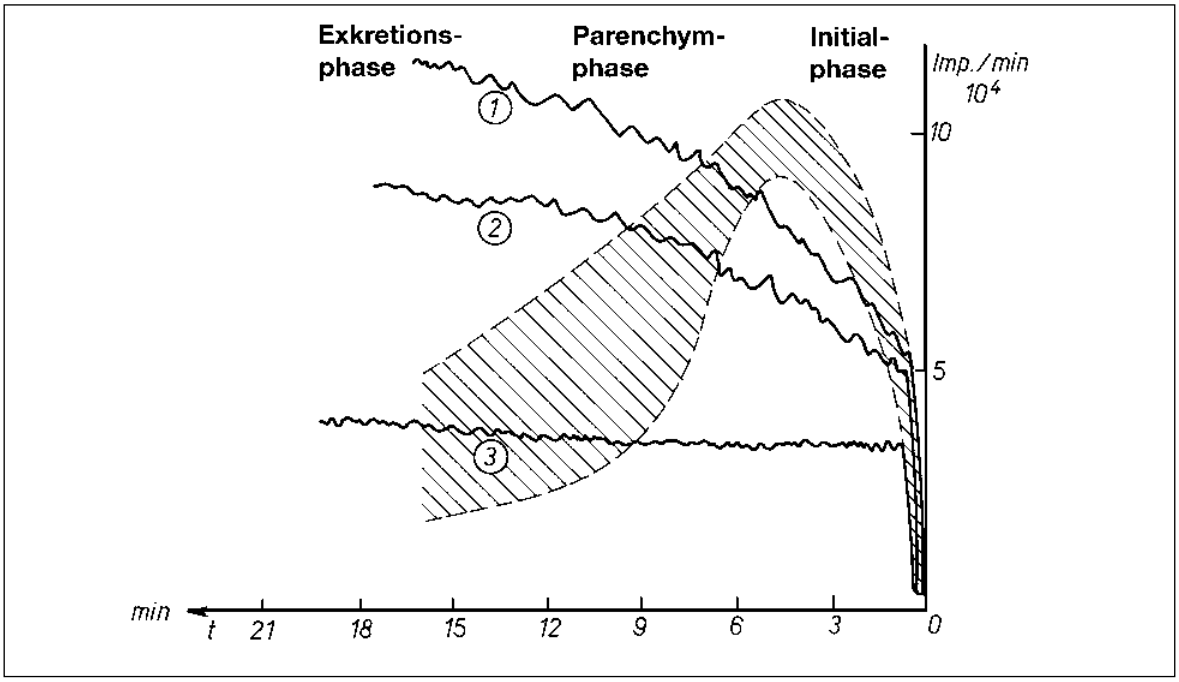


Abb. 13.3 Isotopennephrogramm. Entleerungsstörungen
1 = akut (total)
2 = chronisch (partiell)
3 = chronisch mit schwerer Sekretionsstörung

Die *Farbe* eines konzentrierten Urins ist kräftig gelb, verdünnter Harn erscheint heller. Eine rot bis rotbraune Verfärbung kann durch Beimengungen von Erythrozyten (Hämaturie), Hämoglobin oder Myoglobin verursacht sein. Trüber Urin mit einem Bodensatz ist für eine Pyurie kennzeichnend.

Die *Proteinurie* ist das häufigste Leitsymptom einer Nierenerkrankung (Abb. 13.4). Die physiologische Eiweißausscheidung liegt bei 150 mg/24 h.

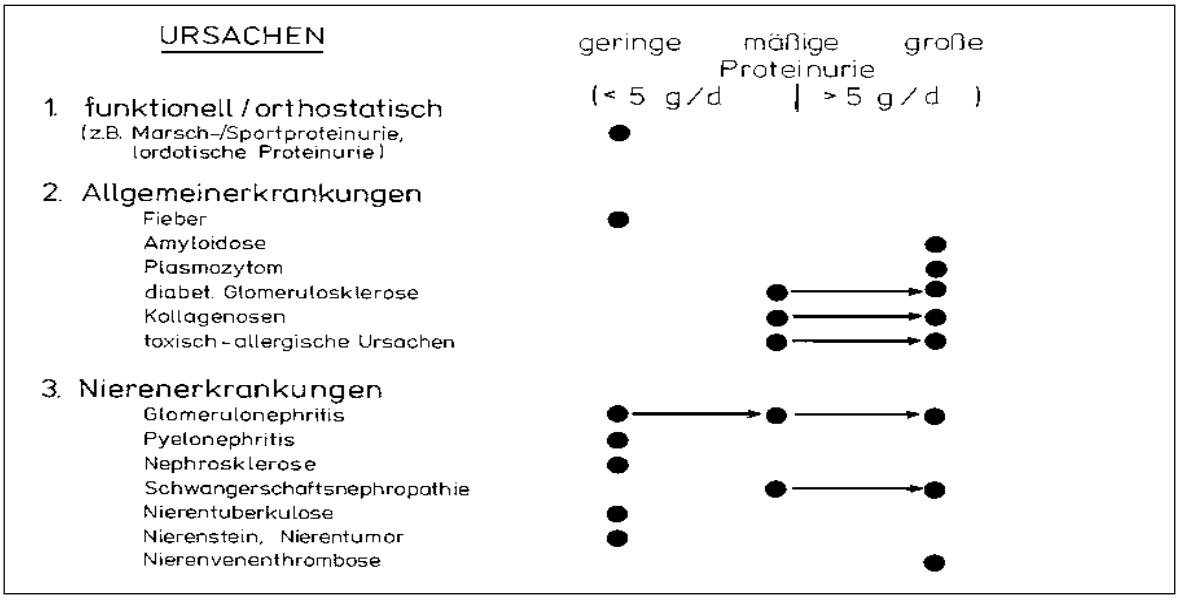


Abb. 13.4 Ursachen und Ausmaß der Proteinurie

Pathologische Proteinurieformen unterscheiden

- glomeruläre Proteinurie (Albumin, Transferrin, Immunglobuline), die ursächlich durch den vermehrten Durchtritt von Serumeiweiß durch das glomeruläre Filter entsteht,
- tubuläre Proteinurie (Leichtketten, β-2-Mikroglobulin u. a.), die zwar normalerweise im Primärharn vorhanden sind, aber bei tubulären Störungen nicht mehr rückresorbiert werden,
- Bence-Jones-Proteinurie beim Plasmozytom,
- Mikroalbuminurie bei Diabetes mellitus.

Zum Nachweis einer Proteinurie dienen *Streifentests*, die *Sulfosalicylsäure-Probe* und die *Biuret-Methode*.

Die Angabe sollte in g/24 h erfolgen.

Darüber hinaus kann man unterscheiden

- *selektive Proteinurie* (d. h. es erscheinen nur niedermolekulare Serumproteine im Urin),
- *unselektive Proteinurie* (im Urin werden nieder- und hochmolekulare Serumproteine ausgeschieden).

Diese Differenzierung kann diagnostisch hilfreich sein bei der Kennzeichnung bestimmter glomerulärer Schäden und deren prognostischer Bewertung. So findet sich eine selektive Proteinurie häufig bei minimal-change-Veränderungen und weist auf eine gute Prognose hin.

Neben der Harnuntersuchung auf Eiweiß und Zucker hat das *Harnsediment* eine besondere diagnostische Bedeutung.
Von den geformten Bestandteilen sind Erythrozyten, Leukozyten und Zylinder wichtige Indikatoren renaler Schädigungen.

Obwohl für Erythrozyten und Leukozyten der semiquantitative Nachweis mit Streifentests möglich ist, liefert das Übersichtssediment bzw. die quantitative Erfassung mit der Zählkammertechnik nach Addis eine sichere Information über Anzahl und Form der Zellelemente.

Normalerweise werden täglich etwa 2 Millionen Erythrozyten und etwa 4 Millionen Leukozyten mit dem Urin ausgeschieden.

Während eine Vermehrung der Leukozyten in der Regel für eine bakteriell-entzündliche Nierenerkrankung spricht, hat eine Zunahme der Erythrozyten im Urin vielfältige Ursachen und bedarf einer weiteren Diagnostik (Abb. 13.5).

Der Nachweis sog. *glomerulärer Erythrozyten* im Phasenkontrastmikroskop mit einem Anteil von über 30 % läßt eine glomeruläre Erkrankung nahezu sicher erscheinen und lenkt dadurch die weitere Diagnostik bereits in diese Richtung.

Im Gegensatz dazu würde eine nichtglomeruläre Erythrozyturie vor allem einer urologischen Diagnostik bedürfen.

Glomeruläre Erythrozyten sind kleinere Erythrozyten mit typischen Deformierungen (z. B. Ausstülpungen der Membran, Ringformen, Endo- und Exozapfen).

Von den *Zylindern* haben besondere praktische Bedeutung die granulierten Zylinder, Erythrozyten- und Leukozytenzylinder. Während granulierte Zylinder und Erythrozytenzylinder für eine glomeruläre Erkrankung sprechen, sind Leukozytenzylinder eher für eine bakteriell-entzündliche Nierenschädigung (Pyelonephritis) kennzeichnend.

Die *bakterieologische Untersuchung* des Harns erfolgt aus dem frischgelassenen Mittelstrahlurin. Im Zweifelsfall kann eine Blasenpunktion zur einwandfreien Harngewinnung führen. Kathetertechniken sollten möglichst vermieden werden. Die Aufarbeitung geschieht in der Regel mit Eintauchnährböden, 24stündiger Bebrütung und Ablesen der Keimzahl, die 100 000 Keime/ml und mehr betragen muß, um einen Harnwegsinfekt sicher zu diagnostizieren. Ausgenommen hiervon sind akute Krankheitsbilder (z. B. akute Pyelonephritis).

13.1.2.5 Blutchemische Untersuchungen

Als Standarduntersuchungen sind die *Kreatinin- oder die Harnstoffbestimmung im Blut* zur Feststellung einer Niereninsuffizienz mit Retention anzusehen. Die gleichzeitig durchgeführte Kreatininbestimmung in einer definierten Harnperiode (12 oder 24 h) ermöglicht die B*erechnung der Kreatininclearance*.

Die Durchführung der Kreatininclearance ist immer dann angezeigt, wenn der Verdacht auf eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion bei noch normalem Serumkreatinin besteht

(z. B. bei nierenkranken Patienten mit noch normalem Serumkreatinin oder bei scheinbar gesunden Personen mit einem grenzwertigen Serumkreatinin).

Die Bestimmung der Serumelektrolyte Natrium und Kalium ist bei Niereninsuffizienz mit

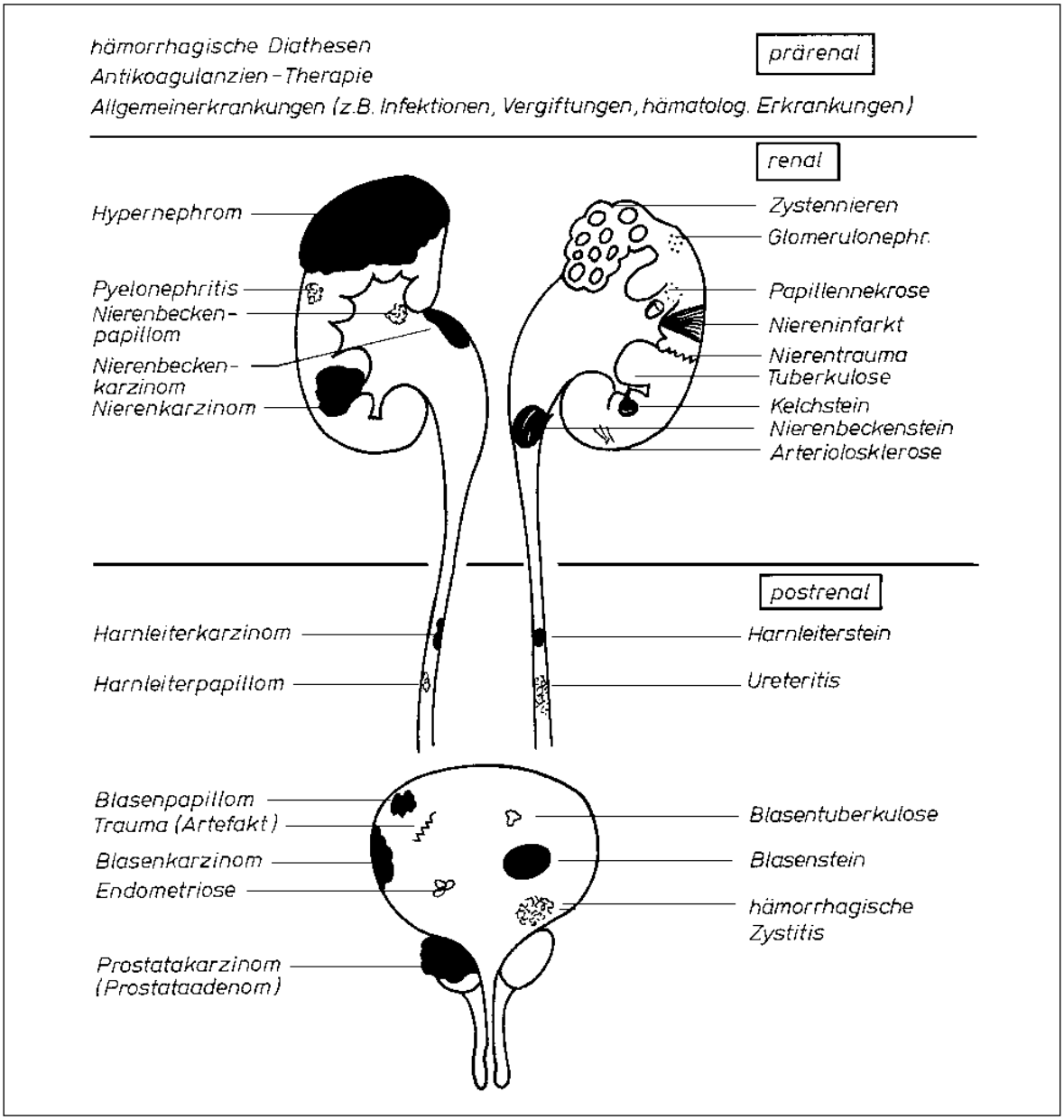


Abb. 13.5 Differentialdiagnose der Hämaturie

Retention zusätzlich erforderlich, ebenso die pH-Bestimmung im Blut, die bei pathologischen Werten durch einen vollständigen Säure-Basen-Status ergänzt werden sollte.

13.1.2.6 Immunologische Diagnostik

Die zunehmende Bedeutung von Immunvorgängen für die Ätiologie, den Verlauf und die Therapie bestimmter Nierenerkrankungen erfordert nicht selten die Erfassung immunologischer Parameter, unter denen das Serumkomplement (bes. die C3, C4 und Clq-Komponenten), zirkulierende Immunkomplexe, Immunglobuline, antinukleäre Faktoren, Antikörper (z. B. gegen Basalmembranbestandteile, doppelsträngige DNA, Antikörper gegen zytoplasmatische Bestandteile neutrophiler Granulozyten und Monozyten) sowie T-und B-Lymphozyten besondere praktische Bedeutung haben.

13.1.2.7 Bildgebende diagnostische Verfahren

Da die *Ultraschalldiagnostik* eine wenig belastende und gefahrlose Untersuchungsmethode



Abb. 13.6 Sonogramm einer mäßigen intrarenalen Harnstauung

ist, werden die Indikationen relativ großzügig gestellt. Das Verfahren erlaubt Aussagen zu Größe, Form und Lage (bzw. Lageanomalien) der Nieren. Darüberhinaus zählen zu den Indikationen raumfordernde Prozesse (Tumoren, Zysten), Harnabflußstörungen (Abb. 13.6), funktionslose Nieren, Überwachung von Transplantatnieren, Kontrolle von Nierentraumen. Die Sonographie wird auch zur gezielten Nierenbiopsie eingesetzt.

Eine *Nierenübersichtsaufnahme* gibt Auskunft über die Größe und die Konturen der Nieren; sie kann beim Nierenversagen, bei der Konkrementsuche (Lagekontrolle) und bei einer Kontrastmittelunverträglichkeit indiziert sein.

Bei fehlender Retention harnpflichtiger Substanzen ergibt die einfache *Ausscheidungsurographie*, bei Kreatininwerten bis 5 mg/100 ml auch noch die *Infusionsurographie*, eine Darstellung des Nierenbeckenkelchsystems und Aussagemöglichkeiten über das Nierenparenchym, die für die meisten diagnostischen Zwecke ausreichend sind.

Im Vordergrund der Informationen stehen Mißbildungen, entzündliche Erkrankungen (Pyelonephritis, Papillennekrose, Tuberkulose), Harnentleerungsstörungen, Steine, raumfordernde Prozesse und Traumafolgen (u. a. zur Beurteilung der nichttraumatisierten Niere). Zusätzliche diagnostische Möglichkeiten ergeben sich durch Schichtaufnahmen.

Retrograde und antegrade *Pyelographie* sind speziellen, seltenen Fragestellungen vorbehalten und ohne dringende Indikation wegen möglicher Infektionsgefahr zu vermeiden.

Angiographie und selektive Renovasographie sind diagnostisch wertvoll beim renovaskulären Hypertonus, bei raumfordernden Prozessen, bei Traumen und bei der kleinen Niere. Aus therapeutischen Gründen kann eine Gefäßsondierung zur perkutanen, transluminalen Dilatation von Nierenarterienstenosen und zur Embolisation von Nierentumoren nötig sein.

Die *Nierenphlebographie* ist bei Verdacht auf Nierenvenenthrombose und bei der Nierenhypoplasie indiziert.

Die *digitale Subtraktionsangiographie* (computergesteuert) ergibt ein Bild, welches überlagerungsfreie Gefäßstrukturen darstellt, indem das Bild vor Kontrastmittelgabe von dem Bild nach Kontrastmittelgabe „subtrahiert“ wird. Hauptindikationsgebiet sind Veränderungen im Bereich der größeren Nierengefäße.

Die *Computertomographie* ist ein Transversalschichtverfahren mit geringer Strahlenbelastung. Ihr diagnostischer Stellenwert ist hoch und erlaubt Aussagen über Nierenparenchym, Kapsel und Gefäße; die Beurteilung des Nierenbeckenkelchsystems spielt eine untergeordnete Rolle.

Im Vordergrund der *Indikation* stehen

- raumfordernde Prozesse
- Verlaufskontrollen nach Operationen
- Hydronephrose
- perirenale und pararenale Prozesse
- Komplikationen nach Nierentransplantation oder chirurgischen Eingriffen
- retroperitoneale Prozesse
- Bestrahlungsplanung und Verlaufskontrolle von Tumoren.

Als *Kontraindikationen* gelten Schwangerschaft und Kontrastmittelunverträglichkeit.

13.1.2.8 Nierenbiopsie

Die perkutane Nierenbiopsie mit der Menghini-Nadel ist bei Erfahrung und Beachtung der Kontraindikationen eine risikoarme Untersuchung.

Risiko und Nutzen sind bei jedem Patienten abzuwägen.

Ihr Hauptanwendungsgebiet sind die diffusen Nierenerkrankungen.

Vorwiegend herdförmige Veränderungen (z. B. chronische Pyelonephritis) bieten nur eine unzureichende Gewähr, daß auch erkranktes Nierengewebe gewonnen wird.

Die Indikationen zur Nierenbiopsie orientieren sich hauptsächlich an den für den Patienten aus dem morphologischen Befund zu ziehenden Konsequenzen, die vordergründig therapeutische Informationen betreffen können.

Aus klinischer Sicht stehen folgende *Indikationen* zur Nierenbiopsie im Vordergrund.

- nephrotisches Syndrom; Ursache, therapeutische Konsequenz
- geringe Proteinurie, isolierte Hämaturie; bei dieser Symptomatik ist auch eine Dispensaireüberwachung zulässig, die Biopsieindikation wird durch die Dringlichkeit der Fragestellung bestimmt,
- rasche Funktionsverschlechterungen;
  - perakute Glomerulonephritis (u. a. Goodpasture-Syndrom, Systemerkrankungen)
  - Exazerbation einer chronischen Glomerulonephritis
  - unklares akutes Nierenversagen
- unklare chronische Niereninsuffizienz (Risikobiopsie!)
- Verdacht auf chronische Glomerulonephritis (insbesondere im Rahmen von Systemerkrankungen)
- Transplantatniere
- sonstige Indikationen zur Nierenbiopsie:
  - Zustand nach Gestose – vorbestehende Nierenerkrankung?
  - Nierenschädigung durch Medikamente?
  - protrahierter Verlauf einer akuten Glomerulonephritis bzw. eines akuten Nierenversagens – chronische Nierenerkrankung?

Absolute *Kontraindikationen* der perkutanen Nierenbiopsie:

- Hämorrhagische Diathese
- Ablehnende Haltung des Patienten
- Einnierigkeit (funktionell und anatomisch)
- Tumoren und Zystennieren
- Aneurysma der Arteria renalis
- Ausgeprägte Nephrokalzinose und Gefäßsklerose
- Hydro- und Pyonephrose, perinephritischer Abszeß.

Unerwünschte Nebenwirkungen sind intrarenale und perirenale Blutungen (0,2 %), die in der Regel konservativ beherrscht werden. Die perkutane Nierenbiopsie gehört in die Hand des erfahrenen Untersuchers unter strenger Beachtung der Kontraindikationen. Sie wird stationär durchgeführt und erfordert eine Nachbeobachtungszeit von 24 Stunden.

Aus den verschiedenen diagnostischen Verfahren ergibt sich, daß nur selten ein einziges Verfahren zur richtigen Diagnose führt.

Für die umfassende Beurteilung des Patienten ist neben der gezielten Anwendung mehrerer, oft aller angeführten Verfahren auch die klinische Längsschnittbeobachtung über einen längeren Zeitraum hinweg sowie die Berücksichtigung anderer, im Zusammenhang mit der Nierenerkrankung primär oder sekundär in Mitleidenschaft gezogener Organsysteme notwendig.

Zur schnellen und ökonomischen Erkennung einer Nierenerkrankung hat es sich als zweckmäßig erwiesen, nach einem gewissen diagnostischen Stufenprogramm vorzugehen. Dabei soll die 1. Stufe klären, ob überhaupt eine Nierenerkrankung vorliegt (sie ist in der Regel Bestandteil jeder allgemeinärztlichen Untersuchung). Ein positiver Untersuchungsbefund veranlaßt zum weiteren diagnostischen Vorgehen, wobei Wiederholungen von Untersuchungen bei unsicheren Befunden bzw. Mehrdeutigkeit zu beachten sind.

13.1.3 Einteilung der Nierenerkrankungen

Die vielfältigen Verknüpfungen der Nieren und ihrer Funktion mit dem Gesamtorganismus erschweren ein eindeutiges und in sich geschlossenes Einteilungsschema.

Dennoch lassen sich die verschiedenen Gruppen von Nierenerkrankungen unter Berücksichtigung ätiologischer und morphologischer Gesichtspunkte systematisch abhandeln, wenn man sich der Grenzen und Überschneidungsmöglichkeiten einer solchen Systematik bewußt ist:

- glomeruläre Erkrankungen (Glomerulonephritiden, nephrotisches Syndrom)
- vaskuläre Erkrankungen (Arterio-Arteriolosklerose, Nierenarterienstenose)
- interstitielle Erkrankungen (interstitielle Nephritis, Pyelonephritis)
- Niereninsuffizienz
  - akute Niereninsuffizienz

- chronische Niereninsuffizienz
- Elektrolyt- und Wasserhaushaltsstörungen bei Niereninsuffizienz

- Stoffwechselerkrankungen und Niere (z. B. Diabetes mellitus, Gicht, monoklonale Gammopathien)
- Genetisch bedingte Erkrankungen der Niere (z. B. partielle Tubulusfunktionsstörungen, Alport-Syndrom)
- Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft
- Geschwülste, Mißbildungen, Tuberkulose und obstruktive Veränderungen des harnableitenden Systems.

Ein solches Schema gestattet zumindest eine grobe Orientierung und Einordnung.

Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß wichtige Syndrome und klinische Zustände (z. B. nephrotisches Syndrom, Urämie, Elektrolyt- und Wasserhaushaltsstörungen) wegen ihrer außerordentlichen klinischen Bedeutung in dieser Einteilung eine zusammenfassende Darlegung beanspruchen, ursächlich aber durch die verschiedenen Krankheitsgruppen hervorgerufen werden können. Die engen Zusammenhänge zwischen einigen urologischen Krankheiten (obstruktive Erkrankungen, Tumoren, Tuberkulose und Mißbildungen) und ihren Folgen und Auswirkungen im Bereich der Nephrologie erfordern die gegenseitige Orientierung und enge Zusammenarbeit beider Fachgebiete.

13.2 Glomeruläre Erkrankungen

13.2.1 Einteilung der glomerulären Erkrankungen

Nach klinischen Kriterien teilt man die glomerulären Erkrankungen in akute, rapid-progressive, chronisch progrediente und chronisch latente Glomerulonephritiden ein. Die rapid-progressive sowie die chronische Verlaufsform einer Glomerulonephritis können auch bei Systemerkrankungen auftreten.

Als Grundlage der nephrologischen Klassifizierung der Glomerulonephritiden gilt die WHO-Empfehlung von 1977 (Tab. 13.1).

Immunhistologisch werden drei Formen der Glomerulonephritis unterschieden:

- Immunkomplexnephritis
- Basalmembran-Antikörpernephritis
- Glomerulonephritis ohne immunhistologische Phänomene (Pauci-Glomerulonephritis)

Die Entstehung der *Immunkomplexnephritis* ist in Abb. 13.7 schematisch dargestellt. Sie ist mit etwa 70 % die häufigste Form.

Immunkomplexnephritiden zeigen histologisch granuläre Ablagerungen von Immunkomplexen und Komplementkomponenten und werden entsprechend der Lokalisation als *subendothelial*, *endothelial* oder *subepithelial* bezeichnet.

Tabelle 13.1 Formen der Glomerulonephritis (GN) und verwandter Glomerulusveränderungen

WHO-Empfehlung	Weitere Synonyma
Diffuse endokapillär-proliferative GN	endotheliomesangiale GN
Diffuse mesangio-proliferative GN	interkapilläre GN, proliferative GN
Membranoproliferative GN (Typ I u. III) (dense deposit GN)	mesangiokapilläre GN, membranös-proliferative GN membranoproliferative GN, Typ II, intramembranöse GN, laminale GN
Diffuse extrakapilläre GN (diffuse crescentic GN)	intra- und extrakapilläre GN, rapid progressive GN, intrakapilläre GN mit diffuser Halbmondbildung
membranöse GN	peri-, epi-, extramembranöse GN, membranöse Glomerulopathie
Diffuse sklerosierende GN	
Unklassifizierbare GN	
Fokale/segmentale Veränderungen[1)]	
Geringe glomeruläre Abnormitäten	

[1)] mit nur geringen glomerulären Abnormitäten in anderen Nierenkörperchen

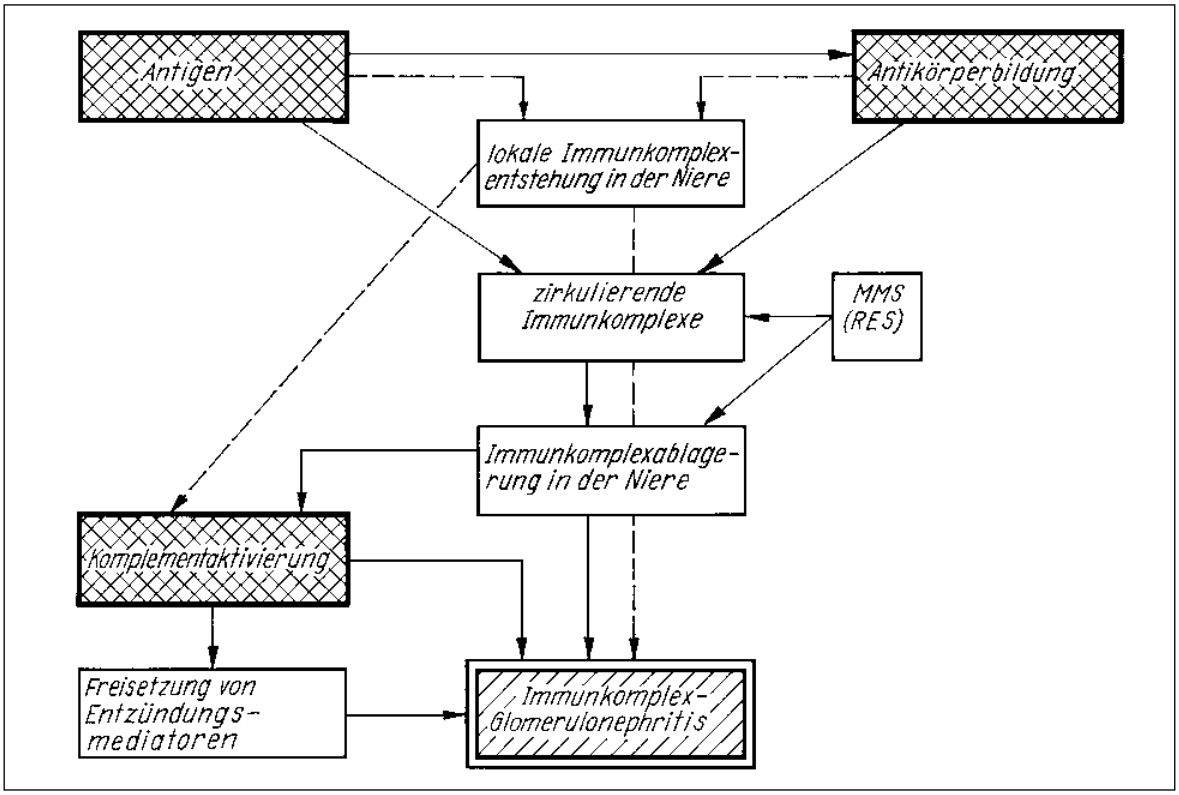


Abb. 13.7 Schematische Darstellung der Entstehung einer Immunkomplexnephritis

Als eine Sonderform gilt die IgA-Nephropathie mit bevorzugter mesangialer Ablagerung von IgA und C3, oft auch IgG, selten IgM.

Basalmembran-Antikörpernephritiden werden in 2–5 % gefunden. Sie sind durch den Nachweis linearer IgG-Ablagerungen entlang der glomerulären Basalmembran charakterisiert. Immunhistologisch negative Glomerulonephritiden (Pauci-GN) findet man bevorzugt als renale Beteiligung systemischer Vaskulitiden.

Obwohl bisher eine Vielzahl *auslösender Ursachen* einer Glomerulonephritis nachgewiesen wurden, ist in den meisten Fällen die Antigensuche erfolglos.

Als mögliche auslösende *Ursachen einer Glomerulonephritis* sind bekannt:

- *Bakterien*
  β-hämolysierende Streptokokken Gr. A, Staphylokokken, Meningokokken, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Clostridium perfringens, Salmonella typhi, Treponema pallidum, Mycoplasma pallidum, Leptospiren, Brucella, Rickettsien, Leptospiren
- *Viren*
  Hepatitis-B-V., Hepatitis-C-V., Zytomegalie-V., Epstein-Barr-V., Masern-V., Mumps-V., Influenza-V., Echo-V., Coxsackie-V., Adeno-V., Herpes-V.
- *Protozoen*
  Plasmodium falciparum, Toxoplasma gondii
- *Parasiten*
  Filarien, Trichinen, Schistosomen
- *Pilze*
  Candida albicans
- *Pharmaka*
  D-Penicillamin, Gold, Captopril, Hydralazin, Methimazol
- *Fremdeiweiß*
  Hydantoin, Heroin, Methamphetamin, Antilymphozytenglobulin
- exogene Substanzen
  Quecksilber, Lithiumcarbonat, Kohlenwasserstoffe, Tetanusantitoxin
- tumorassoziierte Antigene
  Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Morbus Hodgkin u. a. maligne Lymphome
- endogene Antigene
  Thyreoglobulin, tubuläre Bürstensäume, Kernantigene.

13.2.2 Akute Glomerulonephritis

Die akute Glomerulonephritis ist eine allergisch-immunologische Affektion der Glomeruli mit geringen sekundären interstitiellen und tubulären Veränderungen. Morphologisch entspricht sie einer diffusen endokapillär proliferativen Glomerulonephritis, immunhistologisch einer Immunkomplexnephritis. Als Prototyp gilt die akute diffuse Post-Streptokokken-Nephritis, jedoch können andere Erreger, Medikamente sowie toxische Substanzen eine akute Glomerulonephritis auslösen.

Die akute Glomerulonephritis stellt im Erwachsenenalter eine seltene Erkrankung dar. Sie tritt gewöhnlich als Zweiterkrankung mit einer Latenz von etwa 7–21 Tagen nach Infekten der oberen Luftwege mit β-hämolysierenden Streptokokken der Lancefield-Gruppe A, Typ 12 und 4 auf; seltener sind Darm- oder Hautinfektionen vorangegangen. Bei älteren Patienten können auch Pneumonien als Ersterkrankungen vorkommen.

Die Symptomatik umfaßt: Allgemeines Krankheitsgefühl, Ödeme (beginnend mit Lidödemen), Hypertonus, Hämaturie bis zur Makrohämaturie, Proteinurie und Rückgang der Diurese. Die glomeruläre Filtration ist meist mittelgradig eingeschränkt.

Bei schweren Verläufen ist eine Oligurie bis Anurie möglich, die zu entsprechenden Überwässerungszeichen mit Lungenödem, Hirnödem und Herzinsuffizienz führen können. Das Auftreten von Kopfschmerzen ist dabei zu beobachten. Die einzelnen Symptome kommen in unterschiedlicher Ausprägung vor. Bei leichteren Verlaufsformen mögen diese Symptome nur angedeutet sein oder teilweise fehlen. Im höheren Alter finden sich häufig nur unspezifische Allgemeinsymptome wie Anorexie, Erbrechen, Diarrhoe und Ödeme. Besonders schwere Verlaufsformen können primär als Herzinsuffizienz imponieren.

Diagnostik.

Die Laborbefunde zeigen eine mittelgradige Proteinurie, die 3 g/24 h selten überschreitet.

Das Bild eines nephrotischen Syndroms findet man ausgesprochen selten.

Obligat ist die Erythrozyturie, fakultativ bis zur Makrohämaturie. Weiterhin sind im Sediment granulierte Zylinder und Erythrozytenzylinder nachweisbar.

Eine Leukozyturie ist nur fakultativ im Sediment. Die Glomerulusfiltrationsrate (GFR) ist mit Ausnahme leichter Fälle stets eingeschränkt, wobei normale Serumkreatininspiegel vorliegen können. Die Retentionsparameter (Kreatinin und Harnstoff) hängen ab vom Ausmaß der Glomerulusschädigung und steigen bei länger anhaltender Oligurie an.

Die akute Glomerulonephritis ist gekennzeichnet durch einen mittelgradigen Anstieg der Retentionsparameter.

Seltene anurische Formen erfordern die Abgrenzung zur rapid progressiven Glomerulonephritis und zum akuten Nierenversagen.

Die gesteigerte Natriumabsorption, wahrscheinlich infolge Mitbeteiligung der Tubuli am entzündlichen Geschehen, führt zu einer Erhöhung des Blutvolumens, welches an der Ödembildung und Hypertonieentwicklung beteiligt ist.

Die BSG ist mäßig bis stark erhöht, der Hämatokrit auf Grund der Hypervolämie mäßig erniedrigt.

Unbedingt ist zu versuchen, den Erreger des vorangegangenen Infekts zu identifizieren (Rachenabstrich, Antistreptolysintiter).

In der ersten Woche der Erkrankung ist eine Verminderung der hämolytischen Komplementgesamtaktivität CH50 nachzuweisen; C3, C4, Properdin sind erniedrigt. Nur die persistierende Hypokomplementämie (C3) hat differentialdiagnostische Bedeutung. Initial können die zirkulierenden Immunkomplexe erhöht sein, jedoch ist dies differentialdiagnostisch als unspezifisch zu werten.

Die Röntgenuntersuchung des Thorax läßt häufig eine Herzvergrößerung erkennen. Zeichen der pulmonalen Stauung können nachweisbar sein.

Die Differentialdiagnosen zur akuten Glomerulonephritis sind:

- *Akute Exazerbation einer chronischen Glomerulonephritis*
  Abstand zwischen Symptomatik und Infekt kürzer, nach früheren Untersuchungsbefunden fahnden, häufiger nephrotisches Syndrom, Zeichen einer länger bestehenden Nie-

renerkrankung suchen, z. B. verkleinerte Nieren, Hypertonus mit Augenhintergrundveränderungen, bei Niereninsuffizienz stärkere Anämie.

- *Rapid progressive Glomerulonephritis*
  Beginn mit meist schwerem Krankheitsgefühl, fakultativ Proteinurie, Erythrozyturie (Makrohämaturie) und Hypertonus in ausgeprägter Form. Entscheidend ist die rasche Nierenfunktionsverschlechterung. Eine Nierenbiopsie ist zur Differentialdiagnose erforderlich.
- *Akutes Nierenversagen/akute Niereninsuffizienz*
  Mögliche Ursachen sind anamnestisch zu erheben: u. a. Intoxikationen, Schocksymptomatik, Virusinfekte. Manifestation einer Systemerkrankung als klinisch akutes Nierenversagen imponierend.
- *Exazerbation* bzw. *Manifestation einer Lupusnephritis*
  oder einer membranoproliferativen Glomerulonephritis bei langandauernder Hypokomplementämie.

Verlauf.

In der Regel klingen nach 4–6 Wochen die Symptome ab. Hämaturie und Proteinurie können persistieren; bestehen sie länger als ein Jahr, ist an eine Chronifizierung zu denken.

Die Heilungsrate der akuten Glomerulonephritis liegt zwischen 60 bis 90 %; in seltenen Fällen sind auch Ausheilungen nach 2 bis 3 Jahren beschrieben.

Bei Erwachsenen ist die Prognose schlechter als im jugendlichen Alter.

Zur Behandlung im akuten Stadium sind Bettruhe, bei Retention und Hypertonus eiweiß- und kochsalzreduzierte Kost erforderlich. Besteht eine Oligurie, so ist eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr notwendig. (Faustregel: Zufuhrmenge = 24 h Ausscheidung + 500 ml. Weitere Flüssigkeitsverluste, z. B. durch Erbrechen, Diarrhoe, erhöhte Perspiratio insensibilis bei Fieber sind zu beachten).

Die Behandlung des Hypertonus erfolgt je nach Schweregrad mit Diuretika, b-Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten und ACE-Hemmern.

Die antibiotische Behandlung erfolgt wenn möglich nach Erregernachweis; fehlt der Keimnachweis, sind Streptokokken, nachfolgend Staphylokokken als häufigste Erreger anzunehmen.

Die früher betriebene Herdsanierung hat auf den weiteren Verlauf der Glomerulonephritis keinen sicheren positiven Effekt. Dagegen kann es nach einer Tonsillektomie zur akuten Nierenfunktionsverschlechterung kommen (gilt insbesondere bei Chronifizierung). Bei ausgeprägter Überwässerung ist die Ultrafiltration, bei Niereninsuffizienz die Dialysebehandlung indiziert. Glucocorticoide sind bei der akuten Glomerulonephritis nicht indiziert, mit Ausnahme schwerer extrakapillärer Veränderungen.

13.2.3 Die rapid progressive Glomerulonephritis

Die progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion innerhalb von Wochen bis Monaten bis zur terminalen Niereninsuffizienz wird als rapid progressive Glomerulonephritis (rpGN) aufgefaßt. Morphologisch dominieren extrakapilläre Proliferationen in Form sog. „Halbmonde“ im Bereich der Glomerula; nekrotische Veränderungen können nachweisbar sein.

Immunhistologisch negative Formen, sogenannte Pauci-GN, nehmen gegenüber den früher vorherrschenden Basalmembran-Antikörpernephritiden zu.

Meist sind diese Verlaufsformen bei Systemerkrankungen zu finden.

Immunkomplexnephritiden verlaufen seltener im Sinne einer rpGN; sie sind möglich bei der IgA-Nephropathie, sonst bei Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung bei Lupus erythematodes, Purpura Schoenlein-Henoch und der Kryoglobulinämie.

Die Ätiologie der rapid progressiven Glomerulonephritis entspricht im wesentlichen dem Spektrum anderer chronischer Glomerulonephritiden; sie ist ebenso selten eruierbar.

Gegenüber früheren Vorstellungen spielen Streptokokken (mit Ausnahme des Kindesalters) eine untergeordnete Rolle. Vorangegangene Virusinfekte sind relativ häufig. In Einzelfällen wird eine Kohlenwasserstoffexposition diskutiert (siehe Goodpasture-Syndrom).

Die Symptomatik ist durch einen plötzlichen Beginn mit schwerem Krankheitsgefühl gekennzeichnet. Charakteristisch ist die progrediente Nierenfunktionsverschlechterung; eine Oligurie oder Anurie ist möglich.

Die Diagnose ist durch eine frühzeitige Nierenbiopsie zu sichern.

Die Differentialdiagnose schließt folgende Erkrankungen ein:

- Goodpasture-Syndrom
  Hämoptysen bei beschriebener Symptomatik.
- rapid progressive Glomerulonephritis im Rahmen anderer Systemerkrankungen,
- akute Glomerulonephritis
  Nierenfunktionseinschränkung mittelgradig, nicht so progredient.
- akute interstitielle Nephritis,
  klinisch als akutes Nierenversagen imponierend.

Die Prognose der rapid progressiven Glomerulonephritis ist grundsätzlich schlecht; sie gehörte früher zu den letal ausgehenden Erkrankungen. Bei frühzeitiger immunosuppressiver Therapie ist jedoch eine Remission möglich, besonders wenn sie im Rahmen einer Systemerkrankung auftritt. Spontanremissionen sind extrem selten.

Die Behandlung erfolgt mit einer Methylprednisolonstoßtherapie 1000 mg/die 3 bis 5 Tage in Kombination mit 100 bis 200 mg Cyclophosphamid/die.

Die Plasmapherese bringt keinen zusätzlichen Nutzen.

13.2.3.1 Goodpasture-Syndrom

Das Goodpasture-Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung unter Einbeziehung von Nieren und Lunge und wird durch zirkulierende Basalmembran-Antikörper hervorgerufen, die als lineare IgG-Ablagerung entlang der glomerulären und der alveolären Basalmembran nachzuweisen sind.

Morphologisch findet man eine intra- und extrakapillär proliferative Glomerulonephritis. Fokal proliferative Veränderungen sind zu Beginn der Erkrankung möglich. Immunhistologisch liegt eine Basalmembran-Antikörpernephritis vor.

Ätiologie. Durch *exogene Noxen*, z. B. Chlorkohlenwasserstoff, Nikotin, virale und bakterielle Antigene, wird die Bildung zirkulierender Antikörper induziert. Diese richten sich gegen Nichtkollagenstrukturen (NC I-Epitop) der renalen Basalmembran und gehören der IgG-Klasse an. Gegenüber der pulmonalen Basalmembran besteht eine Kreuzreaktivität. Die immunologisch bedingte Permeabilitätsstörung der Basalmembran führt zur intraalveolären Blutung und somit zu Hämoptysen. Die Erkrankung bevorzugt das männliche Geschlecht und ein Patientenalter zwischen 20 und 30 Jahren.

Initial ist die pulmonale Symptomatik führend, eine renale Erstmanifestation ist selten. Zwischen pulmonaler Symptomatik und auftretenden Nierensymptomen können Wochen bis Monate vergehen. Die Basalmembran-Antikörpernephritis verläuft dann häufig wie eine rapid progressive Glomerulonephritis.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch die Nierenbiopsie und den serologischen Nachweis der Basalmembranantikörper.

Im Thoraxröntgenbild findet man initial flüchtige Infiltrate, teilweise mit retikulo-nodulärer Zeichnung. Diese Veränderungen können auch als diffuse Verschattungen die ganze Lunge befallen. Das Röntgenbild der Lunge kann sehr variabel sein, so daß die Abgrenzung entzündlicher Lungenerkrankungen und des Lungenödems schwierig sein kann.

In die Differentialdiagnose sind besonders Systemerkrankungen einzubeziehen, die eine pulmorenale Symptomatik aufweisen (Abb. 13.10, Abschn. 2.6).

Die Prognose bei rasch progredientem Krankheitsverlauf ist schlecht, die häufigste Todesursache ist die pulmonale Insuffizienz. Es gibt aber auch primär benigne Verlaufsformen, die z. B. nach Karenz von Nikotin eine spontane Rückbildungstendenz zeigen.

Die Behandlung entspricht der rapid progressiven Glomerulonephritis. Bei foudroyantem Verlauf mit meist diffusen Infiltrationen der Lunge ist die Plasmapherese zusätzlich anzuwenden.

Bei irreversibler Nierenfunktionsverschlechterung wird der Patient in das chronische Hämodialyseprogramm aufgenommen und die immunosuppressive Therapie langsam reduziert (Kontrolle der zirkulierenden Basalmembranantikörper im Serum). Eine spätere Nierentransplantation ist möglich.

13.2.4 Chronische Glomerulonephritis

Die meisten Glomerulonephritiden (GN) entstehen primär chronisch, d. h. der Krankheitsbeginn ist nicht sicher zu eruieren.

Etwa 25 % der chronischen Glomerulonephritiden werden anläßlich einer Reihen- oder Musterungsuntersuchung entdeckt (Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie).

Kennzeichnende Symptome einer chronischen Glomerulonephritis sind Ödeme und Makrohämaturie.

Bei fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung kann der Leistungsknick als Zeichen der chronischen Niereninsuffizienz als erstes Symptom registriert werden. Auch unspezifische Symptome wie Schmerzen in beiden Nierenlagern oder Kopfschmerzen werden angegeben.

Diagnostik.

Die Proteinurie kann (in etwa 80 %) persistieren oder (in etwa 15 %) intermittierend auftreten. Sie fehlt also selten. Im Harnsediment dominieren Erythrozyturie sowie granulierte und Erythrozytenzylinder.

Eine Leukozyturie ist in etwa 40 % nachweisbar (relativ häufig bei membranöser Glomerulonephritis oder bei gleichzeitig vorliegendem Harnwegsinfekt).

Die unterschiedlichen Befundkonstellationen beinhalten auch völlig symptomfreie Phasen, so daß eine einmalige Urinuntersuchung eine glomeruläre Erkrankung nicht ausschließt.

Die Nierenfunktion ist abhängig von der Dauer der Erkrankung und der Morphologie der vorliegenden Glomerulonephritis. Von den gleichen Kriterien ist die Häufigkeit einer renalen Hypertonie abhängig. Ein nephrotisches Syndrom kann initial vorliegen, aber auch Jahre persistieren.

Einzelne morphologische Formen zeigen zwar bestimmte Charakteristika, jedoch ist die Identifizierung einzelner Glomerulonephritis-Formen nur durch die *Nierenbiopsie* möglich.

Mögliche klinische Verlaufsformen zeigt Abb. 13.8.

Der Verlauf der einzelnen morphologischen Formen (WHO-Nomenklatur) ist unterschiedlich (Abb. 13.9). Es liegen folgende Besonderheiten vor:

- *Geringe glomeruläre Abnormität:* Lichtmikroskopisch und immunhistologisch findet sich ein Normalbefund. Im Elektronenmikroskop ist eine Podozytenverschmelzung erkennbar. (Es werden Ladungsverluste glomerulärer Anionen durch toxische Zytokine angenommen).

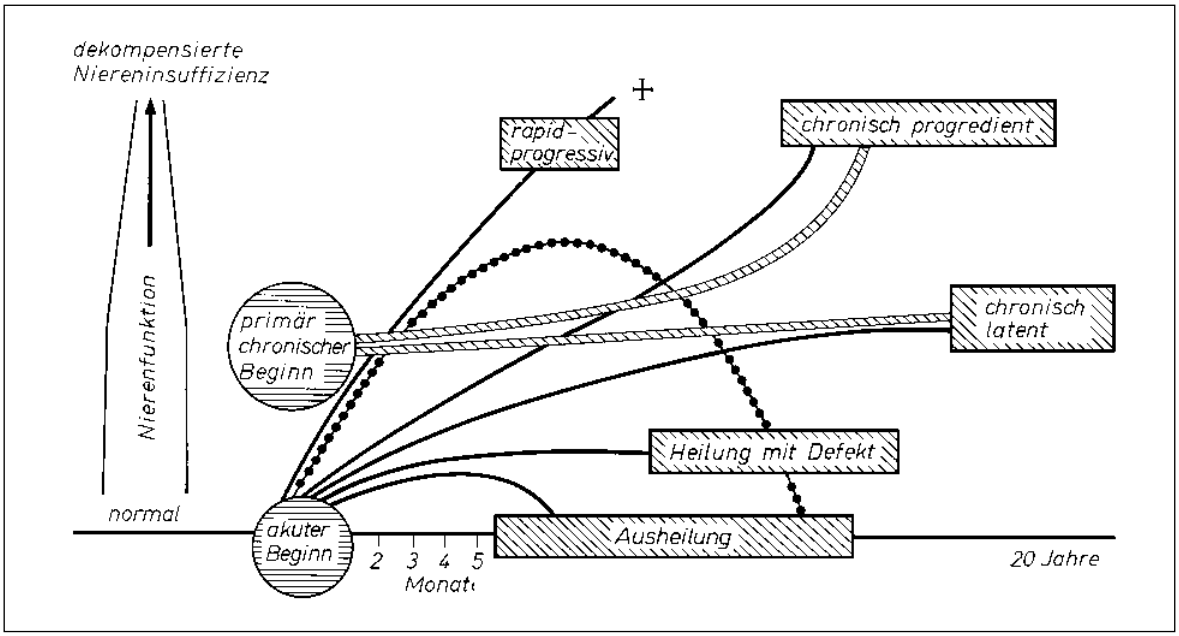


Abb. 13.8 Klinische Verlaufsformen der Glomerulonephritis

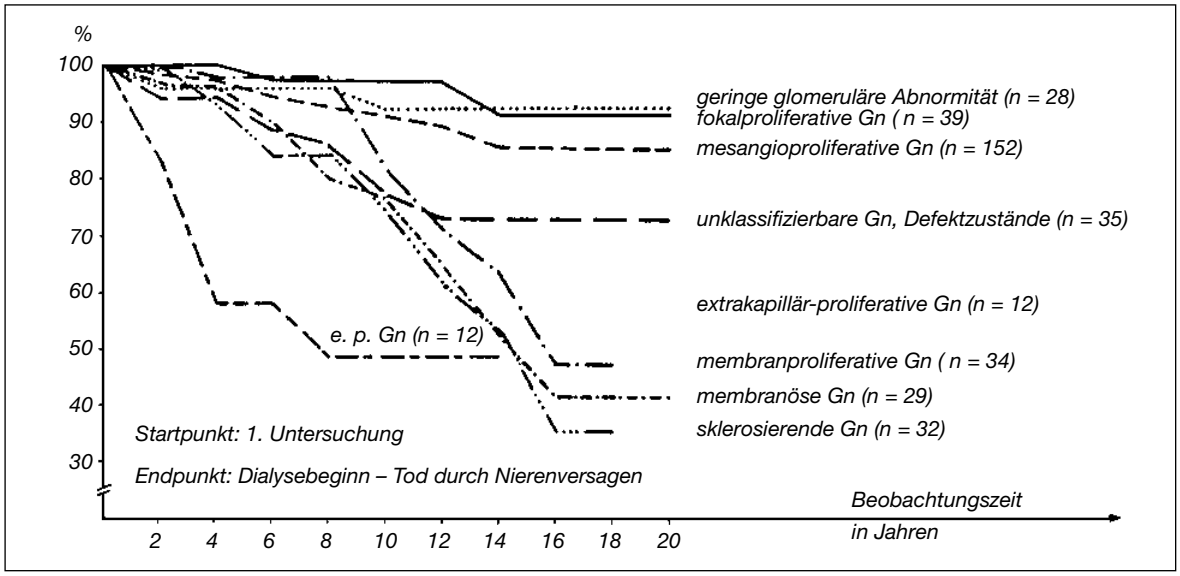


Abb. 13. 9 Progredienz verschiedener Glomerulonephritis-Formen (n = 373 Patienten)

Auftreten bevorzugt im Kindesalter, im Erwachsenenalter selten.
Symptomatik: Ausgeprägtes nephrotisches Syndrom mit Rezidivneigung, Nierenfunktion normal, Hypertonie und Erythrozyturie fehlen. *Prognose* gut. Gutes Ansprechen auf Glucocorticoide; bei Steroidresistenz Verdacht auf Übergang in fokale Hyalinose und Sklerose.

- *Fokale segmentale Sklerose und Hyalinose:* Vermehrung der Mesangiummatrix (Sklerose) mit Einlagerung von Hyalin. Jugendliches Alter bevorzugt.
  Leitsymptom: Nephrotisches Syndrom, große Proteinurie. Fakultativ Erythrozyturie und Hypertonie. *Prognose* bei persistierendem nephrotischen Syndrom und Hypertonie schlecht.

- *Fokal segmental proliferative Glomerulonephritis:*
  Vorkommen: postinfektiöse GN, GN bei Endokarditis, Anfangsstadium der GN bei Systemerkrankungen (Goodpasture-Syndrom, Wegener-Granulomatose, Panarteriitis nodosa, systemischer Lupus erythematodes), oligosymptomatisch Mikrohämaturie und geringe Proteinurie, Prognose von der Grundkrankheit abhängig.

- Mesangioproliferative Glomerulonephritis:
  Häufigste morphologische Form, in jedem Lebensalter auftretend. Meist sind es Immunkomplexnephritiden, Sonderform *IgA-Nephropathie*. Erythrozyturie und Proteinurie in unterschiedlichen Ausmaßen, ebenso das Auftreten eines nephrotischen Syndroms und Hypertonie. *Prognose* variabel, Spontanremissionen möglich, meist langsam chronisch progrediente Verlaufsform. Prognose der IgA-Nephropathie ungünstiger.

- *Membranoproliferative Glomerulonephritis:*
  Keine spezifische Altersverteilung. Leitsymptome wie bei der mesangioproliferativen Glomerulonephritis, jedoch ausgeprägteres klinisches Bild, nephrotisches Syndrom häufiger, *Prognose* ungünstig. Häufigkeit dieser Form ist rückläufig.

- *Membranöse Glomerulonephritis:*
  In jedem Lebensalter auftretend, höheres Lebensalter jedoch bevorzugt.
  Symptomatik: Große Proteinurie, nephrotisches Syndrom, Erythrozyturie seltener, relativ häufig Leukozyturie. Membranöse Glomerulonephritis meist idiopathisch, jedoch unter den sekundären Glomerulonephritiden die häufigste Form; medikamentös bedingt u. a. nach Gold, D-Penicillamin; paraneoplastisch bei Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Lymphogranulomatose. *Prognose* unsicher. Spontanremissionen möglich, Auftreten einer Niereninsuffizienz auch nach langzeitig gutem Verlauf möglich. Hypertonie und persistierendes nephrotisches Syndrom deuten auf eine schlechtere Prognose hin.

- *Sklerosierende Glomerulonephritis:*
  Symptomatik: Hypertonie, Proteinurie meist gering, nephrotisches Syndrom fehlend. Reine Form selten, sklerosierende Anteile bei anderen morphologischen Formen. *Prognose* schlecht, Niereninsuffizienz in wenigen Jahren.

Die Behandlung der chronischen Glomerulonephritis konzentriert sich auf die *Normalisierung der Hypertonie* und die *Reduzierung der Eiweißzufuhr*.

Zur Behandlung des Hochdrucks sind ACE-Hemmer zu bevorzugen, da sie gleichzeitig einen günstigen Einfluß auf die Proteinurie haben können.

Eine Kombination mit Calciumantagonisten, Beta-Rezeptorenblockern und Diuretika ist möglich und oft erforderlich.

Bereits bei gering eingeschränkter Nierenfunktion sollte mit einer Eiweißreduktion begonnen werden (0,4 bis 0,6 g/kg KG/die).

Auch beim Vorliegen eines nephrotischen Syndroms hat man die eiweißreiche Kost verlassen; als Empfehlung gelten hier: 0,8 g/kg KG/die. Ziel dieser Maßnahmen ist die Progressionsverzögerung der Niereninsuffizienz. Zur Senkung der Proteinurie kann Indometacin (75 bis 150 mg/die) versucht werden. Auch Diclofenac kann eine Senkung der Proteinurie bewirken.

Ähnlich wie bei der noch darzustellenden immunsuppressiven Therapie ist der Therapieerfolg nicht für den Einzelfall vorhersagbar. Deshalb haben Tabellen nur eine orientierende Aufgabe (Tab. 13.2).

Im Rahmen der immunsuppressiven Therapie sind indiziert:
Prednisolon 75–100 mg initial oder 150 mg jeden 2. Tag oder Methylprednisolon 1 g/die 3 Tage, Cyclophosphamid 75–150 mg/die.

Corticosteroide sind zu verabfolgen bei sogenannten „minimal changes“ (nephrotisches Syndrom bei minimalen histologischen Veränderungen).

Die Reduktion des Prednisolons wird vom klinischen Verlauf abhängig gemacht. Besteht eine Steroidresistenz, so ist eine Kombination mit Cyclophosphamid möglich.

Die Entscheidung zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie bei der chronischen Glomerulonephritis ist von folgenden 4 Merkmalen abhängig:

- Vorliegen bzw. Ausschluß einer Systemerkrankung
- Nierenfunktionsverhalten
- Vorliegen eines nephrotischen Syndroms
- Prognose der morphologischen Form der GN.

Glomeruläre Erkrankungen im Rahmen von Systemerkrankungen sprechen bis auf wenige Ausnahmen gut auf eine Immunsuppression an. (Siehe Kap. 13.2.7)

Nachdem immer häufiger nach *Autoantikörpern* gesucht wird, sind auch bei der idiopathischen Glomerulonephritis ohne extrarenale Zeichen einer Systemerkrankung Antikörper gegen Myeloperoxidase, seltener gegen Proteinase 3 (ANCA) nachweisbar.

Hier können durch Immunsuppression ähnliche Nierenfunktionsverbesserungen wie bei Systemerkrankungen erreicht werden.

Unsicher sind Therapieerfolge, wenn es bei mesangioproliferativer, membranoproliferativer und membranöser GN zu Funktionsverschlechterung kommt.

Erzielt eine symptomatische Behandlung des nephrotischen Syndroms bei den genannten Formen keine Remission, ist eine immunsuppressive Therapie einzuleiten (siehe Kap. 2.3.3).

Tabelle 13.2 Therapeutische Beeinflußbarkeit der chronischen Glomerulonephritis durch Immunosuppression

Gut	Unsicher	Unbeeinflußbar
Minimal changes	membranoproliferative GN	sklerosierende GN
Lupusnephritis	rapid progressive GN mesangioproliferative GN	fokale Hyalinose und Sklerose
GN bei Vaskulitiden	membranöse GN	

Tabelle 13.3 Klinik und Prognose morphologischer GN-Formen, die im Rahmen eines Lupus erythematodes auftreten können

GN-Form		Klinik	renale Prognose
I	mesangial	Hämaturie, geringe Proteinurie	gut, jedoch Übergang in III oder IV möglich
II	fokal segmental	Hämaturie, Proteinurie geringe Niereninsuffizienz	unsicher, Übergang in III möglich
III	diffus proliferativ	Proteinurie, Hämaturie, nephrot. Syndrom, Hypertonie Niereninsuffizienz	schlecht, häufig mit schwerer extra-renaler Manifestation kombiniert, unbehandelt 2–4 Jahre, termin. Niereninsuffizienz
IV	membranös	Nephrotisches Syndrom in 50% als Initialsymptom, Hypertonie möglich	Progression der Niereninsuffizienz, langsamer als III

Extrakapilläre Proliferationen und nekrotisierende Veränderungen verschlechtern unbehandelt die Prognose (Abb. 13.9).

Tubulointerstitielle Veränderungen bei ideopathischer GN sprechen für eine ungünstige Prognose und sind nicht durch eine immunsuppressive Therapie beeinflußbar.

13.2.5 Glomerulonephritis bei Systemerkrankungen

Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung können in Abhängigkeit anderer Organmanifestationen ein sehr variables klinisches Bild bieten. Da die Nierenbeteiligung häufig prognosebestimmend ist, sollen nachfolgend klinische Symptome beschrieben werden, die an eine Systemerkrankung bei gleichzeitig vorliegender glomerulärer Erkrankung denken lassen.

13.2.5.1 Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematodes

Die *Nierenbeteiligung* beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) wird zu Beginn der Erkrankung in 50 % aller Patienten beobachtet, im Verlauf in 75–80 %.

Eine Lupusnephritis kann auch ohne abweichende Urinbefunde nierenbioptisch nachweisbar sein. Morphologisch orientierte Studien weisen in 95 % eine Lupusnephritis nach.

Tubulointerstitielle Veränderungen können gleichzeitig beobachtet werden, in seltenen Fällen sogar als alleinige renale Manifestation.

Eine Zuordnung zu vier morphologischen Formen der GN läßt gewisse prognostische Einschätzungen zu (Tab. 13.3).

Immunhistologisch liegt eine Immunkomplexnephritis vor mit Ablagerungen der Immunglobuline IgG, IgM, seltener IgA und den Komplementkomponenten C3, Cq, C4 in unterschiedlicher Ausprägung.

Extrakapilläre Proliferation mit Fibrinablagerungen und sog. „Drahtschlingen“ oder „wire loops“, bedingt durch Verdickungen der Basalmembran, sind vorwiegend bei den diffusen proliferativen Formen möglich.

Die Diagnose wird serologisch durch den Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) gesichert.

Für die Lupusnephritis sind besonders Antikörper gegen Doppelstrang-DNA von Bedeutung. Sie spiegeln bis zu einem gewissen Grad die Krankheitsaktivität wider.

Weitere Antikörper können die Diagnose unterstützen (La-AK, Ro-AK, Sm-AK, ACA). Unspezifische Phänomene sind Hypokomplementämie und erhöhte bzw. normale Gammaglobuline bei großer Proteinurie (Kap. 13.2.7).

Renale Symptomatik, Serologie und bioptische Sicherung definieren das Ausmaß der Erkrankung und geben Hinweise zur Prognose (Tab. 13.3).

Therapie. Bezogen auf die Lupusnephritis reicht bei der rein mesangialen Form zunächst die Beobachtung; extrarenale Symptome können die Indikation zur Behandlung sein. Die Formen II bis IV werden immunosuppressiv mit Prednisolon und Cyclophosphamid behandelt.

Eine Prednisolonmonotherapie kann zwar zunächst einen gewissen Erfolg bringen (Besserung der Nierenfunktion und Rückgang der Proteinurie), reicht aber zur langzeitigen Stabilisierung nicht aus.

Für die diffuse proliferative Form gelten die Empfehlungen wie bei rpGN. (Therapie des SLE s. Kapitel 19.3.1.1)

Bei der membranösen Lupusnephritis kann das nephrotische Syndrom therapieresistent sein, hier ist der Einsatz von Cyclosporin A möglich (siehe 13.2.7).

Bei irreversibler Verschlechterung der Nierenfunktion (mit morphologisch vorwiegend sklerosierenden Veränderungen) erfolgt die Behandlung durch chronische Hämodialyse und Nierentransplantation.

13.2.5.2 Glomerulonephritis bei weiteren Kollagenerkrankungen

Beim *Sharp-Syndrom (Mixed Connective Tissue Disease, MCTD)* spielt die Nierenbeteiligung eine geringere Rolle als beim Lupus erythematodes visceralis. Die Häufigkeit wird in neueren Studien bis zu 55 % angegeben.

Morphologisch dominieren proliferative und membranöse Glomerulonephritiden. Extrakapilläre Proliferationen sind eine Seltenheit.

Serologisch ist der hochtitrige Nachweis von Anti-U1Ribonukleoprotein-(U1RNP)Autoantikörper für die Diagnose richtungsweisend.

Die *progressive systemische Sklerose* (PSS) zeigt in 40–50 % eine Beteiligung der Nieren. Die typischen Veränderungen sind an den Gefäßen zu finden:

Obliterierte interlobuläre Arteriolen durch Proliferation der glatten Muskulatur der Media, kortikale Mikroinfarkte, zwiebelschalenähnliche Veränderungen durch extensive Fibrose mit fibrinoiden Nekrosen um die jeweils betroffenen Gefäße.

Tubulointerstitielle und unspezifische glomeruläre Veränderungen sind seltener nachweisbar.

Klinisch stehen Hochdruck- und Nierenfunktionsverschlechterung im Vordergrund, die in 20–25 % krisenhafte Verläufe zeigen und in 1 bis 2 Monaten in die terminale Niereninsuffizienz führen können (auch ohne Hypertonie möglich). Die Abgrenzung zum hämolytisch-urämischen Syndrom und zur malignen Nephrosklerose kann morphologisch schwierig sein.

Der Nachweis von anti-SCL-70 und antinukleäre Antikörper weisen auf die Diagnose hin. Die Behandlung des Hochdrucks steht im Vordergrund. Hohe Dosen von ACE-Hemmern haben vereinzelt zur Regredienz der Niereninsuffizienz geführt.

Die Nierenbeteiligung beim *Sjögren-Syndrom* beträgt etwa 25 %. Sie ist in Form einer interstitiellen Nephritis, tubulärer Defekte (distale renale tubuläre Azidose) selten als Glomerulonephrits möglich.

Grundsätzlich richtet sich die Behandlung nach der Art der renalen Manifestation unter Einbeziehung klinischer und immunologischer Aktivität (siehe auch Kap. 19.3.1.4).

13.2.6 Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung

Systemische Vaskulitiden können als primäre Autoimmunerkrankungen auftreten oder als Sekundärphänomen bei Kollagenosen beobachtet werden.

Die Einteilung kann nach ätiologischen, klinischen und morphologischen Kriterien getroffen werden und hat zu den verschiedensten Klassifikationen geführt.

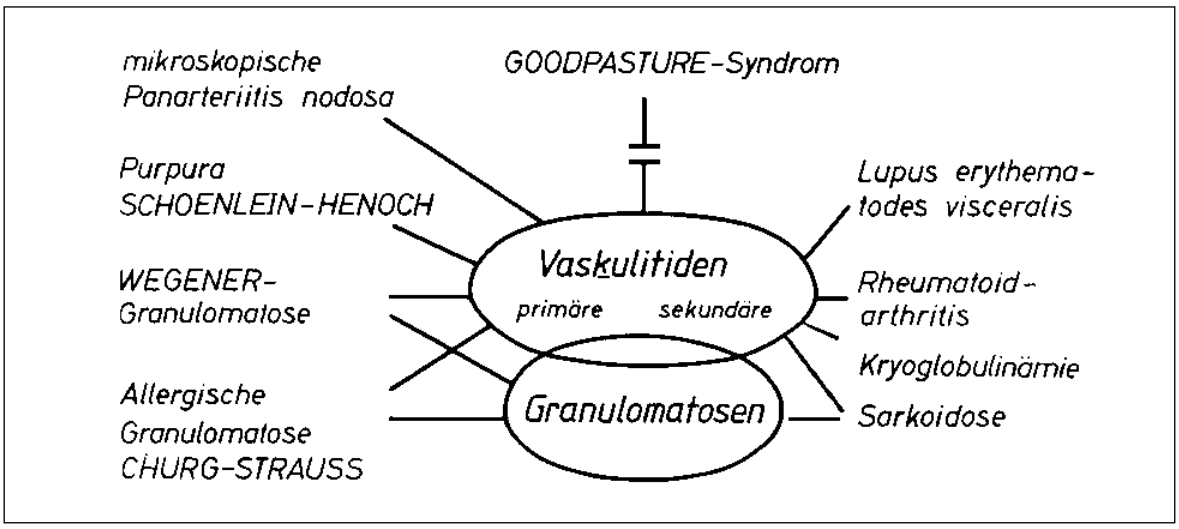


Abb. 13.10 Differentialdiagnose des pulmorenalen Syndroms

Dem Nephrologen begegnen diese Krankheitsbilder in der Hälfte der Fälle als sogenanntes *pulmorenales Syndrom*.

Die Differentialdiagnosen sind in Abb. 13.10 dargestellt.

Die heute mögliche serologische Diagnostik zytoplasmatischer Antikörper hat zu einer Zunahme der diagnostizierten Vaskulitiden geführt.

Ob es sich um eine echte Zunahme der Erkrankungen handelt, ist noch unsicher.

13.2.6.1 Wegener-Granulomatose

Die Wegener-Granulomatose (WG) ist charakterisiert durch nekrotisierende granulomatöse und vaskulitische Veränderungen mit bevorzugtem Befall des oberen und unteren Respirationstraktes und der Nieren.

In unterschiedlichen Kombinationen kann aber fast jedes Organ einbezogen sein (siehe Kapitel 19.3.2.2).

Die Ätiologie der WG ist unklar, bakterielle Antigene als Auslöser werden diskutiert.

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, bevorzugt ist das mittlere Lebensalter, die Geschlechterverteilung Männer und Frauen ist 1,5:1.

Die Symptomatik im Initialstadium ist durch das Auftreten einer chronischen Rhinitis mit borkig hämorrhagischen Belägen und/oder einer antibiotikaresistenten Sinusitis und/oder einer Hörminderung und/oder asymptomatischen pulmonalen Rundherden sowie einer fokalen Glomerulonephritis, die durch eine geringe Proteinurie oder Erythrozyturie auffallen kann, charakterisiert.

Das Initialstadium kann spontan remittieren oder in unterschiedlich langen Zeitintervallen in das Generalisationsstadium übergehen. Auch fulminante Verläufe innerhalb weniger Wochen sind möglich (Abb. 13.11).

In der Generalisationsphase hat der Patient ein ausgesprochenens Krankheitsgefühl, gekennzeichnet durch Leistungsminderung, Fieber, Gewichtsabnahme, Arthralgien, Anämie; eine generalisierte Vaskulitis der Haut sowie eine Polyneuropathie können hinzutreten.

Neben den pulmonalen Infiltrationen steht die Verschlechterung der Nierenfunktion im Vordergrund (Abb. 13.11).

Die Histologie der Niere zeigt anfangs fokalproliferative Veränderungen, die sich bis zu schweren extrakapillär-proliferativ nekrotisierenden Glomerulonephritiden entwickeln können.

Die Periglomerulitis, nekrotisierende Granulome und die Vaskulitis gehören zu den seltenen Befunden.

Ein nephrotisches Syndrom kommt nur vereinzelt vor. Die renale Hypertonie ist auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz nicht so ausgeprägt wie bei idiopathischen Glomerulonephritiden.

Die Diagnostik, die früher ausschließlich auf Grund eines histologischen Befundes als beweisend galt, ist heute durch den Nachweis eines spezifischen Antikörpers leichter. Dieser ist gegen intrazytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten und Monozyten gerichtet (c-ANCA).

Als Zielantigen des c-ANCA konnte die Proteinase 3 gesichert werden, die durch einen ELISA nachgewiesen werden kann.

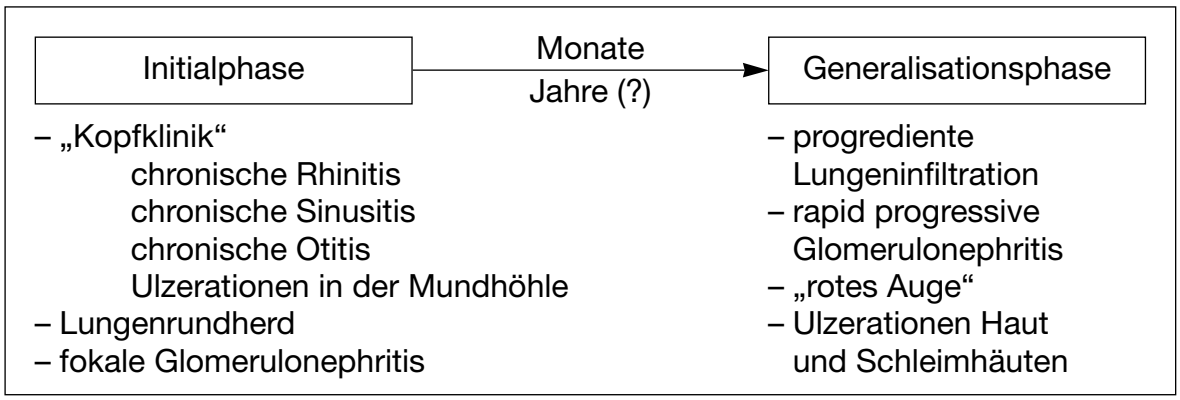


Abb. 13.11 Biphasischer Verlauf der Wegener-Granulomatose

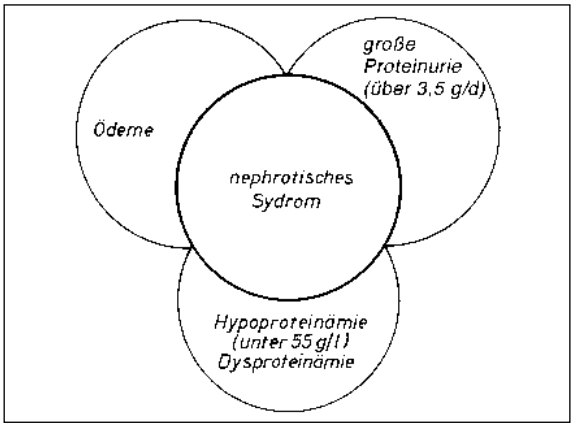


Abb. 13.12 Symptomatik des nephrotischen Syndroms

Die c-ANCA können in der Initialphase bereits positiv sein und steigen in der Generalisationsphase deutlich an. Seltene c-ANCA-negative Formen der WG sind auch möglich. Da schwerwiegende therapeutische und prognostische Konsequenzen aus der Diagnose WG entstehen, ist eine histologische Diagnose aus beteiligten Organen anzustreben.

Die früher infauste *Prognose* konnte durch die Behandlung mit Cyclophosphamid und Prednisolon deutlich gebessert werden. Langanhaltende Remissionen und eindrucksvolle Nierenfunktionsverbesserungen können erzielt werden. Die WG neigt jedoch zum Rezidiv, muß also klinisch und serologisch überwacht werden.

13.2.6.2 Andere Vaskulitiden

Die Purpura Schoenlein-Henoch ist eine schubweise verlaufende Erkrankung, die bevorzugt im Kindesalter auftritt.

Die *Symptomatik* ist gekennzeichnet durch Arthralgien, vaskulitische Hauteffloreszenzen, abdominelle Koliken mit fakultativ intestinalen Blutungen (siehe Abb. 13.10). Im Erwachsenenalter ist die renale Beteiligung fast obligat, bioptisch ist eine proliferative Glomerulonephritis, immunhistologisch eine IgA-Nephropathie nachweisbar.

Die *Prognose* ist bei Erwachsenen different, rapid verlaufende Formen sind möglich.

Die Sarkoidose, vorwiegend als granulomatöse Erkrankung bekannt, kann zusätzlich eine Vaskulitis insbesondere in der Lunge zeigen. Die Nierenbeteiligung ist in Form einer granulomatösen interstitiellen Nephritis, aber auch als glomeruläre Erkrankung möglich. Membranöse, auch proliferative Formen der Glomerulonephritis werden bei Sarkoidose beschrieben.

Infolge einer Kryoglobulinämie kann neben systemischer Vaskulitis eine Glomerulonephritis, vorwiegend als membranoproliferative Form, diagnostiziert werden. Nach auslösenden Grundkrankheiten muß gesucht werden (sekundäre Kryoglobulinämien).

13.2.7 Nephrotisches Syndrom

Beim nephrotischen Syndrom handelt es sich um ein komplexes Krankheitsgeschehen, bei dem es durch eine länger anhaltende große Proteinurie (über 3,5 g/24 h) zur Hypo- und Dysproteinämie mit nachfolgender Ödembildung und sekundärer Hyperlipoproteinämie kommt (Abb. 13.12).

Pathogenese. Drei Mechanismen führen zum Proteinverlust:

- Verlust der negativen Ladung der glomerulären Anionen der Basalmembran ohne weitere morphologischen Veränderungen mit Ausnahme von Podozytenverschmelzungen
  – minimal change
- Ablagerung pathologischer Proteine und/oder Immundepots an und innerhalb der Basalmembran ohne weitere glomeruläre Entzündungszeichen
  – Membranöse Glomerulopathie
  – Diabetische Glomerulosklerose
  – Amyloidnephrose
- Verschiedene entzündliche Veränderungen am Glomerulum und Mesangium
  – Glomerulonephritis

Durch den konstanten Proteinverlust zeigt sich im Serum eine Senkung der Albumine und Gammaglobuline mit konsekutiver Steigerung von Alpha- und Betaglobulinen (Abb. 13.13). Die Albuminverminderung im Serum führt zur Senkung des kolloidosmotischen Druckes und nachfolgend zur Ödembildung.

Bei der Ödementstehung sind weitere Faktoren von Bedeutung.

Die Verminderung des Eiweißgehaltes im Blut führt zu einer Einschränkung des Blutvolumens und somit zur Stimulation einer vermehrten aldosteronabhängigen Natriumresorption in der Niere. Die dadurch bedingte Erhöhung der Plas-

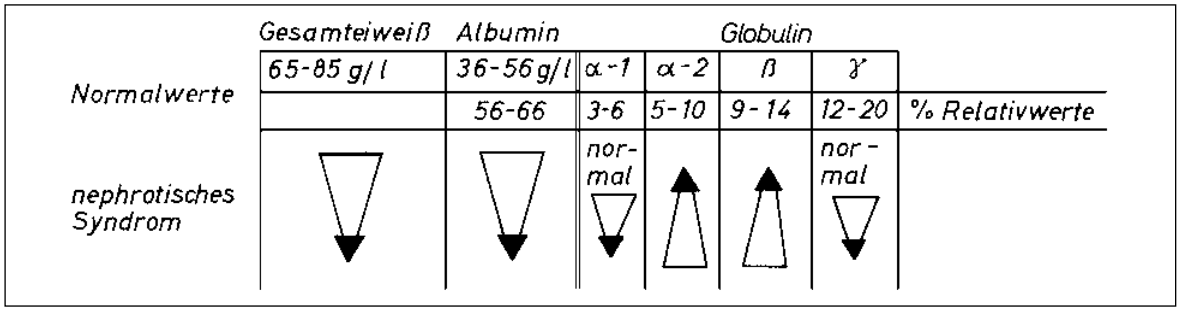


Abb. 13.13 Elektrophorese des Serums - Konstellation beim nephrotischen Syndrom und Normalwerte

maosmolalität wiederum steigert die Aktivität des antidiuretischen Hormons (Abb. 13.14). Da nicht alle Patienten mit nephrotischem Syndrom ein erniedrigtes Blutvolumen mit konsekutiven Aldosteronveränderungen aufweisen, wird eine primäre Beteiligung distaler Nephronabschnitte, die für die gesteigerte Natriumresorption verantwortlich ist, diskutiert.

Da die Größe der Proteinurie und die Ödementwicklung ebenfalls nicht immer parallel laufen, werden Störungen der Eiweißsynthese der Leber sowie ein enteraler Eiweißverlust (durch darmwandbedingtes Ödem) bei der Ödementstehung diskutiert. Bei einer Proteinurie zwischen 3 bis 5 g/d kommt es inkonstant zur Ödembildung; bei über 5 g/24 h kommt es *stets* zu Ödemen (Abb. 13.15).

Die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms ist eine chronische Glomerulonephritis (etwa in 80 %).

An erster Stelle stehen hier die sogenannten „minimal changes“ histologisch geringe glomeruläre Abnormitäten, gefolgt von den membranösen und membranoproliferativen Glomerulonephritiden.

Darstellung weiterer Ursachen siehe Abbildung 13.19.).

Das nephrotische Syndrom bei Systemerkrankungen, Infektionskrankheiten sowie bei aller-

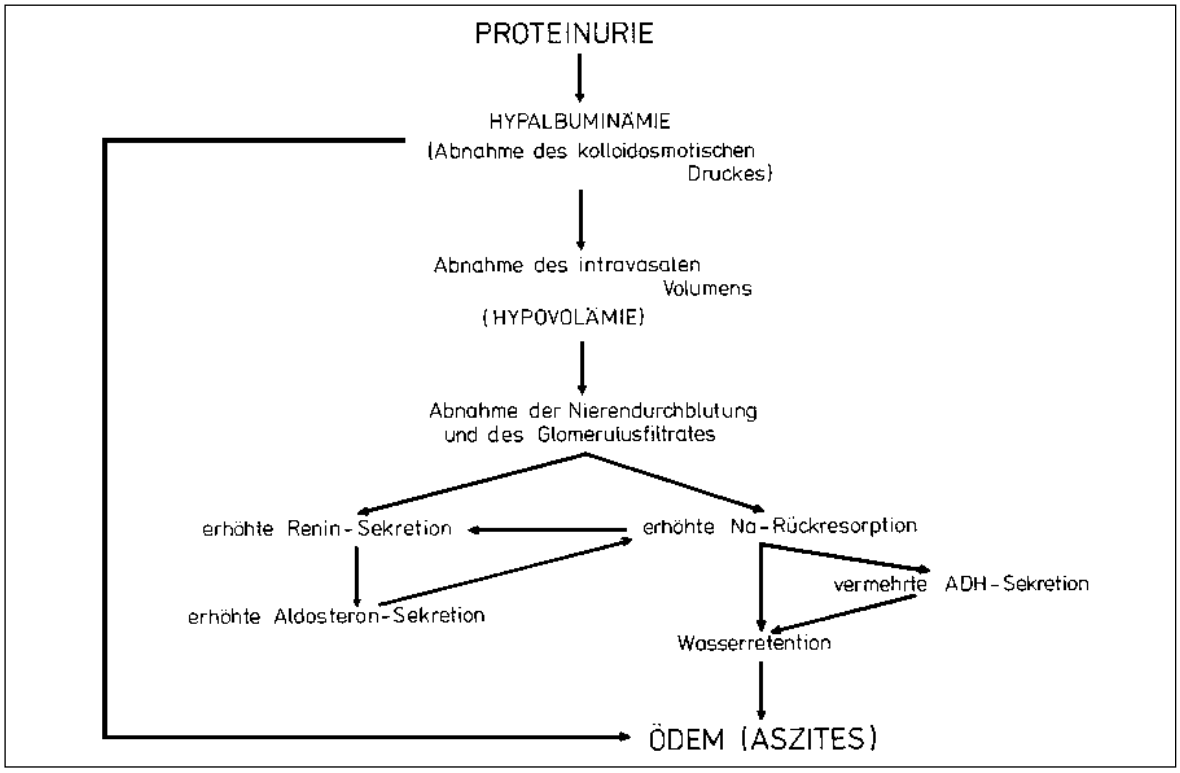


Abb. 13.14 Pathogenese des nephrotischen Ödems

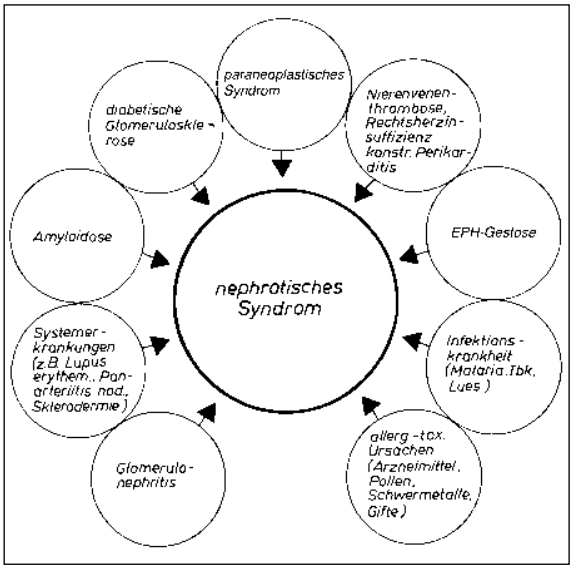


Abb. 13.15 Ursachen des nephrotischen Syndroms

gisch-toxischen Reaktionen ist letztlich den glomerulären Erkrankungen zuzuordnen.

An zweiter Stelle steht als Ursache die diabetische Glomerulosklerose Kimmelstil-Wilson, gefolgt von der Amyloidose.

Die Symptomatik ist geprägt durch Ödeme, die generalisiert oder als Lidödeme, Extremitätenödeme und Skrotumödem auftreten können.

Am häufigsten werden Unterschenkelödeme beobachtet. Bei ausgeprägten Formen finden sich Transsudate in den Körperhöhlen (Aszites, Pleuraerguß), wobei Flüssigkeitseinlagerungen von 20 bis 30 kg möglich sind.

Neben dem ausgeprägten klinischen Bild können Einzelsymptome in unterschiedlicher Ausprägung vorkommen (Ödeme, Hypoproteinämie, Proteinurie).

Als Allgemeinsymptome sind Müdigkeit, Anorexie und Durstgefühl zu beobachten.

Eine Retention harnpflichtiger Substanzen und eine Hypertonie werden in Abhängigkeit von der Grundkrankheit beobachtet.

Beim nephrotischen Syndrom kommt es vermehrt zu bestimmten Komplikationen bzw. *Folgeerscheinungen*, so

- durch den Immunglobulinverlust zur verstärkten Infektanfälligkeit,
- durch die Hypovolämie zur Hypotonie und Diuretikaempfindlichkeit,
- durch den renalen Verlust von High Density Lipoproteins (HDL) kommt es bei hepatischer Lipoproteinsynthese durch Very Low Density Lipoproteins (VLDL) zu einer Hyperlipoproteinämie und
- durch Hyperkoagulabilität zu Thrombophilie und Neigung zu Embolien.

Die Prognose des nephrotischen Syndroms ist abhängig von der auslösenden Ursache und somit vom Verlauf der Grundkrankheit. Soweit die Grundkrankheit behandelbar ist, steht sie neben den symptomatischen Maßnahmen zunächst im Vordergrund (Antigeneliminierung, bei sekundärer Amyloidose Herdsanierung).

Mit Thrombosen und thromboembolischen Komplikationen ist beim nephrotischen Syndrom zu rechnen.

So sind bei 12 % der Kranken Nierenvenenthrombosen, bei 8 % Lungenembolien und ebenfalls in 8 % Beckenvenenthrombosen registriert worden. Als indirektes Maß für die Thrombosegefährdung sollte ein Serumalbuminspiegel unter 20 g/l und eine Verminderung des Antithrombin III-Spiegels unter 70 % angesehen werden. Die Ursachen der Hyperkoagulabilität sind in Abbildung 13.16 zusammengestellt.

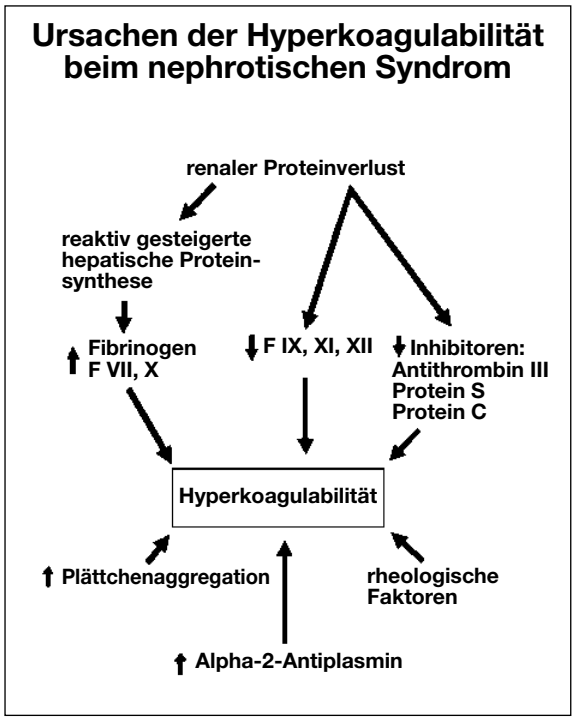


Abb. 13.16 Ursachen der Hyperkoagulabilität beim nephrotischen Syndrom

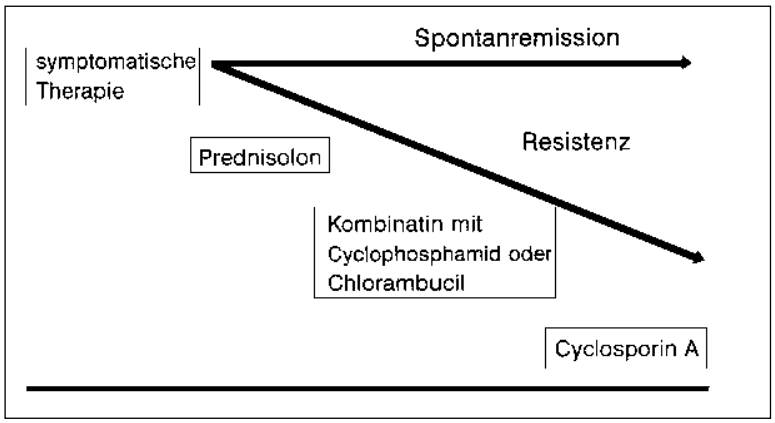


Abb. 13.17 Therapie des nephrotischen Syndroms

Das schrittweise Vorgehen der Behandlung beim Vorliegen einer GN schematisiert Abb.13.17.

Bei primär günstig verlaufender Grundkrankheit ist eine symptomatische Therapie vorzuziehen (siehe Therapie der GN).

Die eiweißreiche Kost ist wegen der Belastung im Sinne der Hyperfiltration zu verlassen. Als Empfehlung gilt 0,8 g/kg KG/die einer natriumarmen, kalium- und kalorienreichen Kost bei normaler oder gering eingeschränkter Nierenfunktion (s. Kap. 13.2.4). Zur Ödemausschwemmung werden Diuretika eingesetzt. Furanthril wird als schnell wirksames Medikament bevorzugt, das unabhängig von der Nierenfunktion gegeben werden kann (40–120 mg/die). Kontrollen des Serumkaliums sind wegen des renalen Verlustes erforderlich. Durch die Kombination mit Spironolactone (75–150 mg/die) kann der Kaliumverlust reduziert werden, bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht die Gefahr der Hyperkaliämie (Kreatinin 2,5 mg/dl). Häufig besteht beim ausgeprägten nephrotischen Syndrom ein schlechtes Ansprechen auf Diuretika. Hier ist die Kombination Furanthril mit Metolazon (2,5–5 µg) erfolgreich.

Unter der Diuretikatherapie können durch Zunahme der Hypovolämie die thromboembolischen Komplikationen ansteigen.

Liegt der Serumalbuminspiegel < 20 g/l, ist die Gabe eines langwirksamen niedermolekularen Heparins, die Substitution von AT III bei einem Spiegel < 70 % indiziert.

ACE-Hemmer sollten unabhängig von einer bestehenden Hypertonie gegeben werden; die Bevorzugung einer bestimmten Substanz gibt es nicht.

Ist durch die genannten Maßnahmen keine Remission zu erzielen, kann zunächst eine Prednisolonmonotherapie versucht werden (150 mg 2tägig oder 3 Tage 1 g Methylprednisolon mit zügiger Reduktion, Orientierung an der Proteinurie) (Abb. 13.15). Bei ungenügendem Ansprechen stehen Cyclophosphamid 2–3 mg/kg KG/die oder Chlorambucil 0,1 bis 0,4 mg/kg KG/die zur Verfügung.

Besteht auch hier nach 3monatiger Therapie eine Resistenz, gelingt häufig eine Remission durch Ciclosporin A in einer Dosierung von 3 bis 5 mg/kg KG/die unter Kontrolle der Blutspiegel, der zwischen 60–160 mg/ml im monoklonalen Essay liegen sollte (Nephrotoxizität!). Außerdem ist eine regelmäßige Kontrolle des Kreatininspiegels, der vor der Behandlung nicht über 1,5 mg/dl liegen darf, angezeigt. Nach Absetzen des Cyclosporin A (nach einem Jahr) besteht eine hohe Rezidivgefahr.

13.3 Interstitielle Nephritis

Unter dem Begriff „interstitielle Nephritis" werden einige klinische Krankheitsbilder zusammengefaßt, deren Ursachen vielfältig sind.

Ätiologie. Die interstitielle Nephritis kann entstehen durch:

- Krankheitserreger (Bakterien, Viren u. a.)
- Elektrolytstörungen (Hypercalcämie, Hypokaliämie u. a.)
- Medikamente (Analgetika)
- Strahlenschäden
- Balkannephritis.

13.3.1 Pyelonephritis

Unter den interstitiellen Nephritiden ist zahlenmäßig die sog. Pyelonephritis, d. h. die erregerbedingte interstitielle Erkrankung am häufigsten.

Sie kann ein- oder doppelseitig auftreten und befällt die Niere in der Regel herdförmig. Sie entsteht vor allem hämatogen; Obstruktionen im Bereich der ableitenden Harnwege (z. B. Steine, Prostatahypertrophie u. a.) begünstigen die Manifestation der Erkrankung. Weitere prädisponierende Faktoren sind Mißbildungen, Stoffwechselstörungen (z. B. Diabetes mellitus, Gicht, Hypokaliämie), Medikamentenabusus (Analgetika).

13.3.1.1 Akute Pyelonephritis

Symptomatik. Die akute Pyelonephritis tritt vorwiegend einseitig auf. Das Nierenlager ist häufig äußerst schmerzhaft. Der Patient hat Fieber, Schüttelfrost und ein starkes Krankheitsgefühl. Die BSG ist beschleunigt; es besteht eine Leukozytose. Im Harn erscheinen vermehrt Leukozyten, eine geringe Proteinurie (unter 3 g/d) und Leukozytenzylinder. In über 50 % der Fälle wird die akute Pyelonephritis von dysurischen Beschwerden, d. h. Harndrang, und Schmerzen beim Wasserlassen begleitet. Die Nierenfunktion ist nur in Fällen eingeschränkt, in denen es sich um eine schwere, doppelseitige Erkrankung handelt.

Diagnose. Der Bakteriennachweis im Mittelstrahlurin ist zu veranlassen.

Im Verlauf kann sich eine eitrig-abszedierende Pyelonephritis ausbilden.

Die Therapie muß oft ohne Keimnachweis begonnen werden. Man kann davon ausgehen, daß eine akute Pyelonephritis, die zum ersten Mal auftritt, in über 80 % der Fälle von E. coli verursacht wird.

In der Regel wird eine Ampicillin-Behandlung ausreichend sein; bei Nichtansprechen der Therapie muß die Behandlung nach der Keim- und Resistenzbestimmung korrigiert werden.

13.3.1.2 Chronische Pyelonephritis

Die chronische Pyelonephritis verläuft in der Regel primär-chronisch, d. h. sie beginnt vom Patienten unbemerkt.

Aus der Anamnese sind Beschwerden im Kindesalter wichtig (Blasenbeschwerden, Einnässen, unklare Fieberzustände).

Ihre Symptomatik ist vielfältig. Oft haben die Patienten keinerlei Beschwerden. Schmerzen im Nierenlager und geringe dysurische Beschwerden können auftreten, wobei die Schmerzen vom Patienten nicht selten der Wirbelsäule zugeordnet werden.

Diagnose.

Klinisch findet sich in über 90 % ein pathologisches Harnsediment mit Leukozyturie, eine geringe Proteinurie in fast 90 % und in 70 % eine Bakteriurie.

In gleicher Größenordnung finden sich Veränderungen im Ausscheidungsurogramm, die eine Deformierung des Nierenbeckenkelchsystems erkennen lassen.

Die Nierenfunktion ist je nach Dauer und Intensität der Erkrankung mehr oder weniger stark eingeschränkt, kann aber auch jahrelang normal bleiben.

Eine frühzeitige Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit der Niere ist kennzeichnend. Morphologische Veränderungen (narbige Einziehungen der Nierenoberfläche, Deformierungen des Nierenbeckenkelchsystems) werden durch Sonographie oder Ausscheidungsurographie nachgewiesen. Dabei lassen sich nicht selten auch disponierende Faktoren wie beispielsweise Abflußbehinderungen, Steine, Mißbildungen erkennen.

Eine Nierenbiopsie ist nicht indiziert, da die Erkrankung in der Regel eine herdförmige Ausprägung hat und sich deswegen dem bioptischen Nachweis meist entzieht.

Der Verlauf ist charakterisiert durch längere inaktive Phasen, gelegentlich unterbrochen durch floride Episoden.

Die Therapie stützt sich auf eine gezielte (nach Keim- und Resistenzbestimmung) antibiotische Therapie.

Darüber hinaus ist die Suche nach prädisponierenden Faktoren und ihre Beseitigung wichtig. Ohne diese therapeutische Maßnahme wird eine Sanierung des bakteriellen Nierenbefalls kaum gelingen.

Die antibiotische Therapie muß berücksichtigen, daß eine Funktionseinschränkung der Niere bei bestimmten Medikamenten eine Dosisreduktion erforderlich macht. Ohne Dosisveränderung sind z. B. Oxacillin, Erythromycin, Doxycyclin (s. Tabelle 13.4) zu verabreichen.

Das klassische Behandlungsschema sieht eine Behandlung von etwa 10 Tagen vor; eine längere Behandlungsdauer kann bei Patienten mit häufigen Rezidiven notwendig sein. Nicht in allen Fällen ist allerdings eine Keimsanierung zu erreichen. Dies ist besonders der Fall, wenn prädisponierende Faktoren nicht restlos zu beseitigen sind.

13.4 Vaskuläre Erkrankungen der Niere

Vaskuläre Erkrankungen der Nieren können wegen der Beziehungen, die zwischen Nierendurchblutung, Hormonausschüttung (Renin, Prostaglandine) und systemischem Blutdruck bestehen, von wesentlichem Einfluß auf den Gesamtorganismus sein.

Dabei vermag einerseits eine vaskuläre Störung (z. B. Nierenarterienstenose) einen arteriellen Hypertonus hervorzurufen und zu unterhalten. Andererseits ist es möglich, daß ein primär essentieller Hypertonus Veränderungen an den Nierengefäßen erzeugt (benigne und maligne Arteriolosklerose), die dann auf den Hypertonus im Sinne der Verstärkung und schlechten therapeutischen Beeinflußbarkeit zurückwirken.

Einige Gefäßveränderungen führen zu vorübergehenden oder dauernden Störungen der renalen Funktion. Schließlich sind die Nierengefäße auch bei einer Reihe von Systemerkrankungen (Panarteriitis nodosa, Wegener-Granulomatose, Thrombangiitis obliterans u. a.) beteiligt.

13.4.1 Arteriosklerose

Die Arteriosklerose kann auch die großen und mittleren Nierenarterien betreffen. Wegen des langsamen Fortschreitens des den Gefäßquerschnitt einengenden Prozesses kommt es aber nicht zur Nekrose (wenn sich nicht sekundär ein verschließender Thrombus abscheidet), sondern zu allmählicher Atrophie der Nieren.

Bei Befall des Hauptastes verkleinert sich das Gesamtorgan, die Einengung kleinerer Gefäße führt zu oberflächlichen Narben und zur Granulaatrophie. Die Symptomatik ist zunächst ohne charakteristische Veränderungen. Die globale Nierenfunktion wird nicht oder nur geringfügig beeinflußt (beachte aber die resultierende Kumulationsgefahr von renal eliminierten Medikamenten im Alter). Besondere Krankheitsbilder ergeben sich in Form der Nierenarterienstenose und der atheroembolischen Nierenerkrankung.

13.4.2 Nierenarterienstenose

Eine ein- oder beidseitig bestehende Nierenarterienstenose kann Ursache für einen arteriellen Hypertonus sein und langfristig die Nierenfunktion beeinträchtigen. Ursächlich findet man bei Patienten über 50 Jahren meist arteriosklerotische Plaques der Hauptarterien, bei Jüngeren eine fibromuskuläre Dysplasie.

Seltener führen Tumoren, kongenitale Anomalien, Aneurysmen oder inkomplette Thrombosierungen zur Nierenarterienstenose.

Für die Symptomatik sind kennzeichnend:

- eine schwere Hypertonie, insbesondere bei Patienten unter 35 Jahren,
- ein plötzliches Auftreten einer Hypertonie oder ihre rasche Akzeleration,
- eine schlechte medikamentöse Beeinflußbarkeit der Hypertonie.

Zur Diagnose führt gelegentlich ein Stenosegeräusch, das paravertebral oder paraumbilikal auskultiert werden kann.

Verschiedene Suchtests (Tab. 13.5) haben jeweils einen gewissen Anteil falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse.

Beweisend wird in jedem Fall nur die *Renovasographie* sein können (Abb. 13.18). Die sehr viel schonendere digitale Subtraktionsangiographie ist ihr fast ebenbürtig. Auch wenn hierdurch eine Stenose nachgewiesen ist, bleibt noch unklar, ob sie tatsächlich Ursache oder pathogenetisch unwichtige Begleiterscheinung eines Hypertonus ist. Davon würde aber der in einer Blutdrucksenkung bestehende Erfolg eines die Stenose korrigierenden Eingriffes (Operation, perkutane transluminale Dilatation) abhängen. Diese offene Frage wird zu klären versucht, indem durch Katheter aus beiden Nierenvenen getrennt Blut entnommen wird. Beträgt der Quotient aus den beiden bestimmten Reninaktivitäten mehr als 1,4 bis 2,0 ist die Stenose wahrscheinlich bedeutungsvoll. Auch die Messung des durch die Stenose bedingten Druckgradienten weist auf die zu erwartende Heilungschance hin. Gelegentlich ist ein solcher Eingriff auch unter dem Aspekt der Funktionserhaltung notwendig.

Tabelle 13.4 Dosierung von Antibiotika bei Niereninsuffizienz (H. Briedigkeit)

Antibiotikum	Einzeldosis (g)	Dosierungsintervall (h) bei Serumkreatinin				Ausscheidung durch Hämodialyse
		106 (1,2)	107–264 (1,3–3,0)	265–440 (3,1–5,0)	440 µmol/l (5,0) mg%	
Amikacin	0,5	12	13–24	24–36	36–48	ja
Ampicillin	1,0[1)]	6	6–8	8–12	12–24	ja
Azlocillin	2,0[1)]	6	6–8	8–12	12–24	ja
Benzylpenicillin	0,5 Mill. E[1)]	6	6	8–12	12–24	ja
Natrium Benzylpenicillin	0,5 Mill. E[1)]	12	12	24	24–36	ja
Cefalexin	1,0	6	6–8	8–12	12–24	ja
Cefalothin	1,0[1)]	6	6	8–12	12–16	ja
Cefamandol	1,0[1)]	8	8	8–12	12–24	ja
Chloramphenicol	0,5	6	6	6	6	ja
Clindamycin	0,3	6	6	6	6	nein
Colistinmethat	1 Mill. E	6–8	8–12	12–24	24–48	nein
Doxycyclin	initial 0,2 dann 0,1	24	24	24	24	nein
Erythromycin						
oral	0,4	6	6	6	6	nein
parenteral	0,3	6	6	6	6	
Fluzytosin	1,5–2,5	8	12–16	16–24	24–48	ja
Gentamicin	0,04	8	12–16	24–48	24–48	ja
Lincomycin						
oral	0,5	8	8	8–12	12	nein
parenteral	0,6	8	8	8–12	12	
Metronidazol	0,5–0,75[2)]	8	8	8	8–12	ja
Miconazol	0,2	6–8	6–8	6–8	6–8	nein
Nalidixinsäure	1,0	6	(8)[3)]	–	–	
Nitrofurantoin	0,1	6–8	(8–12)[3)]	–	–	
Oxytetracyclin						
oral	0,5	6–8	12–24	24–48	48–96	ja
parenteral	0,25 (–0,5)	24	24–48	48–72	96–120	
Oxacillin	1,0[1)]	6	6	6	6	nein
Sulfameracin	initial 1,0 dann 0,5	24	24	–	–	ja
Tobramycin		8	8–12	12–24	24–48	ja
Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination	initial 0,32/0,48 dann 0,16/0,24	12	12	(24)	–	ja

[1)] Bei schweren Infektionen Erhöhung der Einzeldosis möglich.
[2)] Abhängig von der Indikation
[3)] nicht bei Serumkreatininwerten über 180 µmol/l (2,0 mg%) geben.

Tabelle 13.5 Suchtests zum Auffinden einer Nierenarterienstenose

Testverfahren	Aussageprinzip
Isotopennephrogramm	verspätete Aufnahme und verlängerte Verweildauer der Testsubstanz auf der stenosierten Seite
Frühurogramm	Aufnahmen in einminütigem Abstand nach Kontrastmittelinjektion, verzögerte Darstellung der Nierenkelche auf der Stenoseseite
Längenvergleich der Nieren	Differenz um mehr als 1,5 bis 2 cm spricht für Stenose (re. Niere normalerweise kürzer als li. Niere)
Reninbestimmung im peripheren Venenblut	Hinweise auf mögliche Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
Digitale Subtraktionsangiographie	mittels Computertechnik wird ein Rö-Nativbild (Maske) von einer Rö-Aufnahme nach i.v.-Injektion (noch besser i.a.-Injektion) subtrahiert. Die kontrastmittelgefüllten Gefäße werden dadurch sichtbar.



Abb. 13.18 Renovasographie: Nierenarterienstenosen beiderseits

Insgesamt wird man die Entscheidung zur Beseitigung der Stenose von deren Grad, ihrer Ursache und Lokalisation, vom Lebensalter und Allgemeinzustand des Patienten, von der Dauer des Bestehens des Hypertonus und von der globalen Nierenfunktion abhängig machen.

Als grundlegende Therapie ist die *perkutane transluminale Katheterdilatation* anzusehen, die wenig belastet und den meisten Patienten zumutbar ist. Ein offenes gefäßchirurgisches Vorgehen bleibt Ausnahmefällen bei meist jüngeren Patienten vorbehalten.

Bei medikamentös gut einstellbarem Hypertonus und ausreichender Nierenfunktion ist auch eine konservative Behandlung gerechtfertigt.

13.4.3 Arteriolosklerose

Bei der Arteriosklerose kommt es durch Fibrose und Hyalinose zur Einengung kleinerer Nierenarterien (benigne Nephrosklerose). Sie entsteht als Folge eines Hypertonus, findet sich aber selten auch bei Normotonikern.

Durch die Verminderung der Nierenperfusion kann sie zum Erhalt des Hypertonus beitragen. Nur selten und nach langjährigem Verlauf kann eine Niereninsuffizienz auftreten.

Der Urinbefund ist meist normal, eine leichte Proteinurie und Zellvermehrungen können vorkommen.

Die *Diagnose* ergibt sich oft nur als Nebenbefund aus einer Nierenbiopsie. Prophylaxe und Therapie sind durch optimale Blutdruckeinstellung möglich.

13.4.4 Maligne Hypertonie und maligne Nephrosklerose

Die maligne Hypertonie ist ein klinisches Syndrom, das durch hohe Blutdruckwerte (diastolisch über 130 mmHg), Augenhintergrundsveränderungen (Exsudate, Blutungen, oft Papillenödem) und durch eine meist rasch fortschreitende Niereninsuffizienz gekennzeichnet ist. Eine hypertonische Enzephalopathie oder eine Linksherzinsuffizienz können hinzukommen.

Auch heute stellt die maligne Hypertonie eine innerhalb weniger Monate lebensbedrohliche Erkrankung dar, die umgehendes therapeutisches Handeln erfordert.

Pathologisch-anatomisch wird der Begriff maligne Nephrosklerose benutzt, zu dessen Charakteristika die fibrinoide Arteriolonekrose gehört. Sie findet sich häufig, aber nicht immer bei der malignen Hypertonie.

Die Nekrose entsteht wahrscheinlich durch die Überschreitung einer kritischen Blutdruckhöhe, jenseits der es zum Versagen der Gefäßautoregulation kommt. Die Folgen sind eine Gefäßausweitung, die Einpressung von Plasma in

die Gefäßwand und schließlich die Nekrose. Funktionell bewirkt die Blutdrucksteigerung einen unregulierten, druckpassiven Salz- und Wasserverlust über die Nieren mit der Folge einer Aktivierung der Wasser- und Natrium- bewahrenden Systeme (Renin-Angiotensin-Aldosteron, Vasopressin). Im Sinne eines circulus vitiosus wird damit der exzessive Blutdruck stimuliert. Daraus ergibt sich bereits, *daß die Blutdrucksenkung wichtigste therapeutische Maßnahme ist. Die schweren Gefäßveränderungen können dann reversibel sein.*

Klinisch kann man eine primär maligne Nephrosklerose abgrenzen, bei der anamnestisch kein Hypertonus bestand. Sie tritt nach Infekten und nach Schwangerschaften auf und hat pathogenetische Beziehungen zum „hämolytisch-urämischen Syndrom".

Die sekundäre Form entwickelte sich aus einem vorbestehenden Hypertonus unterschiedlicher Genese, der aus noch unbekannten Gründen exazerbiert.

Die Symptomatik ergibt sich vor allem durch eine Enzephalopathie (Kopfschmerzen, Bewußtseinsstörungen, Krampfanfälle) und eine Retinopathie (Sehverschlechterung). Der Blutdruck ist exzessiv erhöht.

Die Diagnose wird unterstützt durch eine leichte bis mäßige Proteinurie, Leukozyturie, Erythrozyturie und Zylindrurie.

Hypovolämie, Hyponatriämie und Hypokaliämie sind im typischen Fall nachweisbar.

Die Nierenfunktion ist aufmerksam zu kontrollieren (Diurese, Kreatinin im Serum), da diese sich unbehandelt innerhalb von Wochen bis Monaten zur terminalen Niereninsuffizienz verschlechtern kann.

Therapie. Erforderlich ist eine energische Blutdrucksenkung. Besonders wenn Zeichen der Hyponatriämie bestehen, muß mit Diuretika Zurückhaltung geübt werden.

Kommt es im Verlauf zum terminalen Nierenversagen, werden die dann indizierten Maßnahmen eingeleitet. Bei der primär malignen Form sind auch therapeutische Eingriffe in das Gerinnungssystem zu diskutieren.

13.4.5 Niereninfarkt und atheroembolische Nierenerkrankung

Der Niereninfarkt ist fast immer Folge einer Embolie.

Für die Ätiologie ist von Bedeutung, daß der Embolus häufig aus dem Herzen (Endokarditis, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt), aber auch aus anderen Gefäßgebieten stammen kann.

Arterielle Thrombosen auf dem Boden traumatischer oder arteriosklerotischer Gefäßschäden sowie durch verschiedene Systemerkrankungen sind seltenere Ursachen.

Symptomatik. Kleinere Infarkte werden oft nicht bemerkt, größere verursachen plötzlichen Flankenschmerz, Übelkeit, Erbrechen, auch Bauchdeckenspannung sowie Fieber und Leukozytose. Vorübergehend kann es zu einer Blutdrucksteigerung kommen. Im Urin lassen sich Erythrozyten und Protein nachweisen. Die Symptome sind damit sehr vieldeutig und werden nicht immer richtig interpretiert.

Zur Diagnostik ist umgehend ein Ausscheidungsurogramm zu veranlassen, in dem eine stumme Niere oder Teilausfälle erkennbar sind. Auch im Computertomogramm finden sich Hinweise. Eine Angiographie sollte nur durchgeführt werden, wenn sich operative Konsequenzen ergeben.

Die Therapie ist bei einseitigen Prozessen konservativ (mit Antikoagulantien), da bei den angeführten schweren Krankheitsursachen das Operationsrisiko hoch ist.

Bei beidseitigem Verschluß, der zu Oligo-Anurie führen kann, wird eher die Operation in Erwägung gezogen.

Bei der *atheroembolischen Nierenerkrankung* gelangen aus arteriosklerotischen Plaques Cholesterolkristalle in die Niere und andere Organe. Dadurch kann es zum Verschluß mehrerer kleiner Gefäße mit renalen Funktionsstörungen bis zum akuten Nierenversagen, kaum aber zu echten Infarkten kommen. Die Diagnose ist nur bioptisch zu sichern, woraus sich ihre Seltenheit in der täglichen Praxis erklärt. Durch eine Angiographie ist die Auslösung weiterer Schübe zu befürchten.

Die Therapie ist symptomatisch.

13.4.6 Nierenvenenthrombose

Die seltene Nierenvenenthrombose kann komplett oder inkomplett bei Bestehen verschiedener Risikofaktoren wie Neoplasien, Plasmozytom, Exsikkose, Traumen, Infektionen, nephrotisches Syndrom, orale Kontrazeption auftreten.

Die Symptomatik ist vielgestaltig und ähnelt teilweise der beim Niereninfarkt. Typischerweise geben die Kranken ein Gefühl des Größerwerdens oder Platzens der Niere an. Tatsächlich ist die Niere oft schon palpatorisch vergrößert und druckschmerzhaft, so daß differentialdiagnostisch eine Harnstauung oder sogar ein Tumor in Erwägung gezogen werden muß.

Zur Diagnostik reicht meist schon ein Ausscheidungsurogramm aus (große Niere, deutliche Parenchymphase und schlechte Beurteilbarkeit des Nierenbeckens).

Zur Bestätigung der Diagnose eignet sich am besten die transfemorale Venographie. Im Sonogramm kann man vor allem die Größenzunahme der Niere verfolgen. Anfangs besteht eine mittelstarke Proteinurie.

Im Verlauf kann es zur medikamentösen oder spontanen Rekanalisation der Nierenvenen, zur Nierenruptur mit Schock oder zur hämorrhagischen Infarzierung kommen.

Die Therapie besteht in einer umgehend durchzuführenden Fibrinolyse. Kann diese wegen der zahlreichen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden, ist mit Antikoagulantien sowie symptomatisch zu behandeln.

13.4.7 Nierenrindennekrose

Die Nierenrindennekrose ist eine seltene, fast stets doppelseitig auftretende, zur raschen Niereninsuffizienz und Urämie führende Erkrankung, deren Ursachen im einzelnen noch wenig geklärt sind.

Im Hinblick auf die Ätiologie sind am häufigsten Schwangerschaftskomplikationen (frühzeitige Plazentalösung, schwere Blutungen, Gestosen und septische Aborte), weiterhin Blutungen und Schockzustände anderer Genese zu nennen, die auch als Ursachen eines „akuten Nierenversagens“ im engeren Sinne bekannt sind.

Im Gegensatz zu letzterem, bei dem es in der Regel zu einer vollständigen Regeneration kommt, ist die totale Nierenrindennekrose nicht oder nur partiell reversibel. Bleibt der Patient durch Dialysebehandlung oder durch Vorliegen von ausreichenden Resten funktionierenden Nierenparenchyms am Leben, so tritt eine Verkalkung der nekrotischen Bezirke auf. Eine Abgrenzung gegenüber der üblichen Form der tubulären Veränderungen bei akutem Nierenversagen ist klinisch kaum möglich; die Behandlung ist die gleiche.

13.4.8 Andere einseitige Nierenerkrankungen mit renaler Hypertonie

Einige einseitige Nierenerkrankungen können, meist durch Störung der Nierenperfusion, zu einem renalen Hypertonus führen.

Zu diesen Krankheiten bzw. Veränderungen gehören:

- die einseitige Pyelonephritis mit Schrumpfungstendenz
- Strahlenschäden der Niere
- Nierenbeteiligung bei Tumoren und Tuberkulose
- Kompression durch Zysten
- obstruktive Nierenerkrankung und deren Folgen
- Nierenvenenthrombose.

Durch Nephrektomie oder Nierenteilresektion läßt sich ein derart verursachter Hypertonus heilen. Der Entschluß zu einer Operation setzt aber voraus, daß mit höchstmöglicher Wahrscheinlichkeit erwiesen ist, daß die einseitige Nierenschädigung tatsächlich die Ursache des Hypertonus, nicht aber eine pathogenetisch unbedeutende Begleiterkrankung bei einem essentiellen Hypertonus ist. Auch ist die völlige Intaktheit der anderen Niere zu fordern. Insgesamt ist große Zurückhaltung bei der Entfernung noch funktionsfähiger Nieren geboten (bei den oben angegebenen Tumoren gelten andere Gesichtspunkte).

Die Entscheidung über eine Nephrektomie aus dieser Indikation sollte deshalb in Absprache mit den Urologen nur nach gründlicher Diagnostik in einem nephrologischen Zentrum unter Einsatz moderner Untersuchungstechnik (je nach Fragestellung Ausscheidungsurogramm, Sonogramm, Computertomogramm, seitengetrennte Reninbestimmung, Angiogramm, Nierenbiopsie) erfolgen.

13.5 Niereninsuffizienz

13.5.1 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV) ist gekennzeichnet durch eine abrupte prinzipiell reversi-

ble Reduktion der glomerulären Filtrationsrate.
Die akute Tubulusnekrose, ebenfalls durch verschiedene Ursachen auslösbar (Tab. 13.6) wird als akutes Nierenversagen im engeren Sinne beschrieben.

Hinsichtlich der Ätiologie erfolgt die Einteilung in prärenales, renales und postrenales akutes Nierenversagen.

Prärenale Ursachen:
- Extrazelluläre Flüssigkeitsverluste
  - gastrointestinale Verluste: Erbrechen, Diarrhoe, Fisteln
  - Blutverluste
  - renale Verluste: Glucose induzierte osmotische Diurese, Diuretika
  - Oberflächenverluste durch Schwitzen oder Verbrennungen
  - Flüssigkeitssequester: Ileus, Pankreatitis
- Flüssigkeitsverteilungsstörungen zwischen intravasalem und interstitiellem Raum (Ödeme)
  - Herzinsuffizienz
  - Leberzirrhose
  - nephrotisches Syndrom
- Induzierte renale Ischämie durch:
  - Hepatorenales Syndrom
  - Antiphlogistika
  - ACE-Hemmer bei Nierenarterienstenose

Renale Ursachen:
- zirkulatorisch: alle Formen schwerer Hypotonie (siehe prärenal) oder Schock durch Sepsis
- nephrotoxisch:
  - medikamentös und exogene Toxine, häufiger Aminoglykoside, Röntgenkontrastmittel, Zytostatika, seltener Cephalosporine, Rifampicin, Amphotericin B, Schwermetalle, halogenisierte Kohlenwasserstoffe, Glycole
  - Rhabdomyolyse: Polytrauma mit Weichteilquetschung, Krampfanfälle, extreme körperliche Belastung, medikamentös-toxische, metabolische und idiopathische Myoglobulinurien
  - Hämolyse (s. Kap. 11.1).

Postrenale Ursachen:
- Obstruktion der Ureteren, durch Steine, Blutkoagula, Papillennekrosen, Strikturen
- Kompression der Ureteren durch Tumoren, retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond)

Tabelle 13.6 Ursachen des akuten Nierenversagens

Prärenale Ursachen:
- Extrazelluläre Flüssigkeitverluste
  - gastrointestinale Verluste: Erbrechen, Diarrhoe, Fisteln
  - Blutverluste
  - renale Verluste: Glucose-induzierte osmotische Diurese, Diuretika
  - Oberflächenverluste durch Schwitzen oder Verbrennungen
  - Flüssigkeitssequester: Ileus, Pankreatitis
- Flüssigkeitsverteilungsstörungen zwischen intravasalem und interstitiellem Raum (Ödeme)
  - Herzinsuffizienz
  - Leberzirrhosae
  - nephrotisches Syndrom
- Induzierte renale Ischämie durch:
  - Hepatorenales Syndrom
  - Antiphlogistika
  - ACE-Hemmer bei Nierenarterienstenose

Renale Ursachen:
- zirkulatorisch: alle Formen schwerer Hypotonie (siehe prärenal) oder Schock durch Sepsis
- nephrotoxisch:
  - medikamentös und exogene Toxine , häufiger Aminoglykoside, Röntgenkontrastmittel, Zytostatika, seltener Cephalosporine, Rifampicin, Amphotericin B, Schwermetalle, halogenisierte Kohlenwasserstoffe, Glycole
  - Rhabdomyolyse: Polytraume mit Weichteilquetschung, Krampfanfälle, extreme körperliche Belastung, medikamentös-toxische, metabolische und idiopathische Myoglobulinurien
  - Hämolyse (siehe entspr. Kap.)

Postrenale Ursachen:
- Obstruktion der Ureteren durch Steine, Koagula, Papillennekrosen, Strikturen
- Kompression der Ureteren durch Tumoren, retroperitoneale Fibrose (M. Ormond)
- Obstruktion der Urethra und/oder Harnblase durch Prostataerkrankungen, gynäkologische- und Blasentumoren, Strikturen, neurogene Ursachen

- Obstruktion der Urethra und/oder Harnblase durch Prostataerkrankungen, gynäkologische und Blasentumoren, Strikturen, neurogene Ursachen.

Das prärenale ANV, bei dem sich zunächst keine Schädigung der Tubulusepithelien nachweisen läßt, ist regulatorischer Natur. Der Übergang in das renale ANV hängt von der Dauer und Intensität der genannten Ursachen ab und ist klinisch nicht immer abzugrenzen.

Da die Konzentrationsfähigkeit der Niere zunächst erhalten bleibt, wird Natrium vermehrt tubulär reabsorbiert, um das extrazelluläre Volumen aufzufüllen. Das Natrium im Urin sowie die fraktionelle Natriumausscheidung fallen ab und die Harnosmolalität ist erhöht. Eine Nierenvorschädigung, Diuretikagaben und eine osmotische Diurese kann die Natriumkonzentration im Urin erhöhen.

Bei der ischämischen oder toxisch bedingten Tubulusnekrose führt eine Einschränkung der tubulären Natriumreabsorption zur ansteigenden Natriumausscheidung im Urin und zu absinkender Harnosmolalität.

Die Symptomatik wird von der auslösenden Ursache bestimmt (Tab.13.7).

Wichtigstes Symptom ist der Rückgang der Diurese; in etwa 15 % der Fälle ist der Verlauf normurisch oder polyurisch.

Das klinische Bild kann als generalisierte Überwässerung (periphere Ödeme, Flüssigkeitslunge) oder als Exsikkose imponieren (geringer Hautturgor, trockene Schleimhäute). Fakultativ klinisch erfaßbare Befunde sind: Aszites, Ikterus, Hepatomegalie, gefüllte Harnblase, Prostatahyperplasie, Haut- und Schleimhautblutungen.

Sekundäre *Zeichen der zunehmenden Urämie* (tägliche Zunahme des Serumkreatinins zwischen 90–180 µmol/l, des Serumharnstoffes um 14–22 µmol/l) wie Erbrechen und Somnolenz stellen sich im Verlgeich zur chronischen Niereninsuffizienz eher ein. Ein urämischer Foetor fehlt beim ANV.

Eine gefährliche Komplikation beim ANV ist die *Hyperkaliämie*, die bei Werten > 7,0 µmol/l Rhythmusstörungen (Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Sinusbradykardie, Herzstillstand) hervorrufen kann. Werte > 8,0 µmol/l stellen einen lebensbedrohlichen Zustand dar.

Eine *Hypokaliämie* kann bei profuser Diarrhoe gefunden werden.

Für die Diagnostik ist die gezielte Anamnese nach möglichen Ursachen von entscheidener Bedeutung. Die Einbeziehung von Vorbefunden bezüglich einer renalen Grunderkrankung ist für den Verlauf und zur Differentialdiagnose unerläßlich. Die Basisdiagnostik ist in Tabelle 13.7 dargestellt.

Zur Differenzierung eines prärenalen ANV und des ANV im engeren Sinne (Tubulusnekrose) kann die *fraktionelle Exkretion von Natrium im Urin* (FE_{Na}) herangezogen werden. Die FE Na wird nach folgender Formel errechnet:

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times S_{Kreatinin}}{S_{Na} \times U_{Kreatinin}} \times 100$$

U = Urin, S = Serum

Bei prärenaler Niereninsuffizienz ist die $FE_{Na} < 1\,\%$, bei der akuten Tubulusnekrose > 1 %. Die Berechnung der FENA ist nur sinnvoll, wenn keine Diuretika gegeben werden.

Der Ausschluß eines postrenalen ANV erfolgt durch Sonographie und Computertomographie (siehe Ursachen).

Tabelle 13.7 Diagnostisches Basisprogramm zur Beurteilung der Ausgangssituation beim akuten Nierenversagen

Patient	Blutuntersuchung	Urinuntersuchung	weitere Diagnostik
Puls, RR, Temperatur, Hydratationszustand, Atemfrequenz, Urinausscheidung, Sekretverluste, Körpergewicht	Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Na, K, Ca, Cl, P Säure-Basen-Status Quick, PTT, ALAT, Bilirubin	Menge/Zeit Osmolalität Sediment Proteinurie Na, K, Bakteriologie	Sonographie der Nieren (Größe) Rö-Thorax EKG, Echokardiogramm

Tabelle 13.8 Weiterführende Diagnostik beim akuten Nierenversagen

Erkrankung/Symptome	Untersuchung
Hämolyse	LDH, Bilirubin, Haptoglobin
Rhabdomyolyse	Myoglobin im Urin, CPK
akute Pankreatitis	Amylase, Lipase
Sepsis	Blutkulturen
Plasmozytom	Paraproteine i. S. und Urin
HUS	siehe Hämolysezeichen, Thrombozyten, Fragmentozyten
systemische Vaskulitiden	ANCA
SLE	ANA
Goodpasture Syndrom	BMAK

Die weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit von den anamnestischen und klinischen Angaben sowie Hinweisen auf die Differentialdiagnostik wird in Tabelle 13.8 dargestellt.

Der Verlauf ist meistens durch folgende vier Phasen gekennzeichnet (Abb. 13.19):

- *Stadium der Schädigung*
  Zunächst keine renale Symptomatik, nachfolgend Rückgang der Diurese.
- Stadium der Oligo-Anurie
  Entwicklung in Stunden bis Wochen möglich, Dauer ebenfalls variabel (Oligurie: Harnmenge < 500 ml/24 h, Anurie: Harnmenge < 100 ml/24 h). 15–20 % verlaufen jedoch norm- oder polyurisch, so daß ein akutes Nierenversagen nur durch den Anstieg der Retentionsparameter erkennbar ist.
- *Stadium der Polyurie (Polyurie > 2000 ml/24 h)*
  Ausscheidung eines hyposthenurischen Harns in der Regel bis zu 4000 ml/24 h, größere Mengen möglich. Retentionsparameter können zunächst noch ansteigen, fallen dann langsam ab. In der polyurischen Phase ist der Elektrolytverlauf durch renale Ausscheidung zu beachten. (Cave: Hypokaliämie).

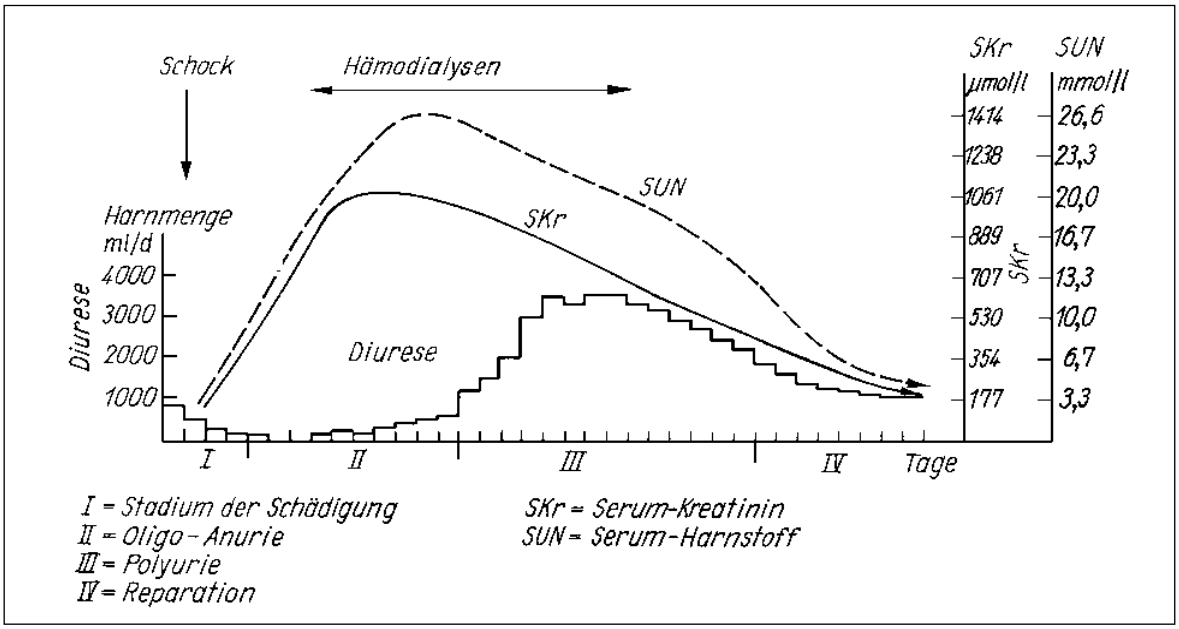


Abb. 13.19 Schematische Darstellung des klinischen Verlaufs beim zirkulatorisch bedingten akuten Nierenversagen

- *Stadium der Reparation*
  Normalisierung der Nierenfunktion innerhalb von Wochen bis Monaten. Schwere und Dauer des akuten Nierenversagens lassen keine sicheren Aussagen hinsichtlich der Wiederherstellung der Nierenfunktion zu.

Differentialdiagnostisch sind folgende Krankheitsbilder vom ANV abzugrenzen:
- akute Exazerbation einer chronischen Niereninsuffizienz (chronische Glomerulonephritis, chronisch Pyelonephritis)
- akute Glomerulonephritis
- rapid-progressive Glomerulonephritis
- Goodpasture-Syndrom
- Lupusnephritis bei SLE
- systemische Vaskulitiden: Wegener-Granulomatose, Panarteriitis nodosa, kryoglobulinämische Vaskulitiden
- akute interstitielle Nephritis: Medikamente, Infektionskrankheiten
- Plasmozytom
- hämolytisch-urämisches Syndrom/maligne Nephrosklerose (Sklerodermieniere)
- thromboembolische Gefäßerkrankungen der Aa. und Vv. renales
- Cholesterolembolien.

Große Biopsiestudien belegen, daß die klinische Diagnose des ANV nur in 43% der Untersuchung zutraf. Glomerulonephritiden, akute interstitielle Nephritiden u. a. können als Grundkrankheiten vorliegen.

Prognose.

Das ANV nach komplizierten chirurgischen Eingriffen (Herzoperationen), Polytrauma mit Multiorganversagen und schwerer Sepsis hat trotz intensiver Therapie eine hohe Letalität (50–80%).
Eine gleichzeitige respiratorische Insuffizienz, akute gastrointestinale Läsionen, akutes Leberversagen, sekundäre Gerinnungsstörungen komplizieren das durch die Dialyse überbrückbare Nierenversagen und bestimmen häufig die Prognose.

Die polyurischen Formen sollen gegenüber den oligo-anurischen Verläufen eine bessere Prognose haben. Vorherbestehende Nierenerkrankungen verschlechtern die Prognose.

Die Therapie konzentriert sich in der Frühphase auf eine Wiederherstellung der Diurese unter strenger Beachtung des Hydratationszustandes des Patienten (Cave Lungenödem, Hirnödem):

- bei Exsikkose Volumensubstitution mit ausgewogener Elektrolytbilanzierung
- bei Schockzustand Volumenausgleich (Dopamin 3 µg/kg/min, gleichzeitig nephroprotektiver Effekt)
- bei Überwässerung Furanthril
- Ausgleich des Säuren-Basen-Haushaltes
- hochkalorische parenterale Ernährung
- Entfernung auslösender Ursachen (Absetzen nephrotoxischer Medikamente, Gifteliminationen, Antidotgaben u. a.)
- Behandlung der Grundkrankheit siehe prärenale, renale und postrenale Ursachen.

Die *Indikation zur Dialyse* sollte bei oligurischen Formen nach Ausschluß einer Exsikkose zeitig gestellt werden. Kaliumzufuhr/Kaliumausgleich gestalten sich unkompliziert.

13.5.2 Chronische Niereninsuffizienz und Urämie

Der Zustand einer reduzierten Nierenfunktion mit Anstieg der harnpflichtigen Substanzen wird als Niereninsuffizienz definiert.

Bis zu einer Verminderung der Nierenfunktion auf etwa 50% werden noch normale Serumkreatinin- und Harnstoffwerte registriert.

Die Ursachen der *chronischen Niereninsuffizienz* sind glomeruläre (primäre Glomerulonephritis, Glomerulonephritis im Rahmen von Systemerkrankungen, diabetische Glomerulosklerose, Amyloidose), *interstitielle*, *vaskuläre* (Arterio-Arteriolosklerose, Glomerulosklerose, maligne Nephrosklerose, Thrombosen, Embolien) und *obstruktive* Erkrankungen bzw. renale Fehlbildungen (Zystennieren).

Die verschiedenen chronisch fortschreitenden Nierenerkrankungen führen bei Entwicklung einer Niereninsuffizienz zu weitgehend einheitlichen klinischen und paraklinischen Befunden.

Die Symptomatik der chronischen Niereninsuffizienz ändert sich entsprechend ihrem Verlauf in den vier Stadien (Tab. 13.9).

Tabelle 13.9 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

	Serumkreatinin mg/dl	Serumkreatinin µmol/l	Glomerulusfiltrat ml/min
1. Volle Kompensation	1,2	206	50
2. Kompensierte Retention	1,3–8,0	115–710	50–10
3. Dekompensierte Retention (Präurämie)	8,0–12,0	710–1060	10–5
4. Terminalstadium (Urämie)	12	1060	5

Im *Stadium der vollen Kompensation* sind bei einer eingeschränkten Nierenfunktion Serumharnstoff, Kreatinin und die Serumelektrolyte noch normal. Das klinische Bild ist weitgehend unauffällig.

Bei einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion und Erreichen des *Stadiums der kompensierten Retention* sind Serumkreatinin und Harnstoff erhöht, die Serumelektrolyte zumeist noch normal.

Gelegentlich sind bereits Calcium erniedrigt und anorganisches Phosphat erhöht. Die körperliche Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt (sog. „Leistungsknick“). Neben einer Appetitlosigkeit entwickeln sich gastrointestinale Symptome. Häufig ist bereits eine Anämie nachweisbar.

Das Stadium der *dekompensierten* Retention ist charakterisiert durch eine weitere Erhöhung der Retentionsparameter. Störungen im Elektrolyt- und Säuren-Basenhaushalt sind manifest (Anstieg von Kalium, Magnesium, Sulfat, Phosphat; Erniedrigung von Calcium, teilweise von Natrium, zunehmende metabolische Azidose).

Allgemeine Schwäche bis zur Leistungsunfähigkeit, schwere gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen, Blutungen), dermatologische (graugelbes Kolorit, Hämorrhagien, Pruritus), zentral- und periphernervöse (Krampfzustände, verändertes Reflexverhalten, verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit, Polyneuropathie, Enzephalopathie), hämatologische (Anämie, Hämolyse) sowie kardiopulmonale Symptome (Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Stauungslunge, urämischer Foetor) und endokrine Störungen (hypophysäre, thyreoidale, parathyreoidale, adrenale, renale, gonadale, insulinäre) und Veränderungen im Immunsystem (Reduktion der Immunglobuline des Komplementsystems und in der T-Zellfunktion).

Das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz (Urämie) ist bei einem Glomerulusfiltrat von unter 5 ml/min gegeben.

Die klinischen Symptome der Urämie korrelieren jedoch nicht streng mit den Retentionsparametern. Alle vorgenannten Symptome bzw. Befunde sind exzessiv verstärkt. Der Endzustand ist das *urämische Koma*, das durch schwere Störungen des Gehirnstoffwechsels infolge Hypoxie, Azidose, Elektrolytstörungen und Hirnödem bewirkt wird (Abb. 13.20).

Diagnostik. Informationen über das Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz ergeben sich aus folgenden Untersuchungen:

- Blut: BSR, Hb, PCV, Leukozyten (Diff.-BB), BZ, Säure-Basen-Status, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Elektrolyte, Gesamtprotein, Albumin (Elektrophorese), HBs-Antigen, Komplementfaktoren, Immunglobuline, Transferrin, Eisenspiegel, Parathormon, HLA-Typisierung (im Rahmen der Transplantationsvorbereitung),
- Harn: Volumen (Bilanzierung, Clearance), Sediment, Kultur, Proteinurie, Glucosurie, pH, Osmolalität, Elektrolyte
- Bildgebende Verfahren: Rö.-Thorax, Rö.-Skelett, Rö.-Magen, Sonographie der Gallenblase (Vorbereitung der Nierentransplantation)
- Augenhintergrund
- EKG, EEG.

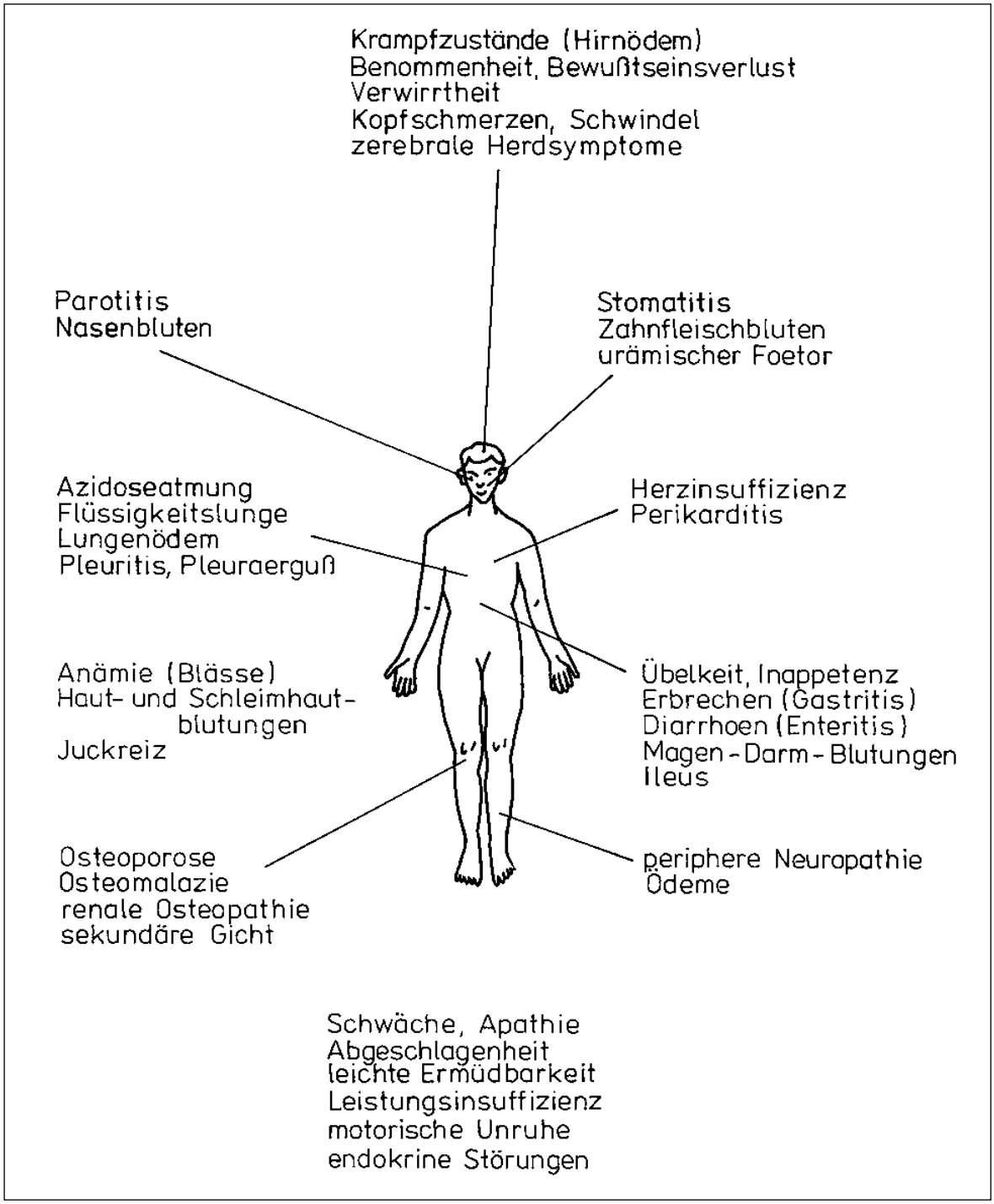


Abb. 13.20 Symptomatik der Urämie

Die Diurese verhält sich bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz sehr unterschiedlich. Während die akute Niereninsuffizienz (s. Abschn. 5.1) durch Oligurie/Anurie gekennzeichnet ist, liegt bei der chronischen Niereninsuffizienz eher eine Polyurie bei Hypo- oder Isosthenurie vor.

Diese ist nicht nur Ausdruck der pathologischen Veränderungen in dem für den Konzentrations-

mechanismus verantwortlichen Markbereich, sondern auch Zeichen einer osmotischen Diurese bei Überbeanspruchung einer stark verminderten Zahl von intakten Nephronen bei gleichzeitiger Hyperosmolalität des Körperwassers vor allem infolge der Harnstoffretention. Der Endzustand des urämischen Komas tritt unter gleichzeitiger terminaler Oligurie oder Anurie ein. Pathogenetisch kann eine Urämie durch alle Formen der Nierenschädigung ausgelöst werden, die zur Verminderung der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen führen (alle zur akuten Niereninsuffizienz Anlaß gebenden Noxen sowie alle Formen von Schrumpfnieren).

Von *Symptomen* im Zusammenhang mit dem *Verdauungskanal* sind Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Diarrhoe infolge urämischer Gastroenteritis, Hämatemesis und Melaena zu nennen.
Ein urinöser Mundgeruch kann besonders bei ungeklärtem Koma von differentialdiagnostischer Bedeutung sein.

An *Blutveränderungen* ist eine eher mikrozytäre hypochrome Anämie durch Eisenmangel sowie mangelnde Produktion von Erythropoetin in den Nieren häufig ein Frühzeichen der Urämie; die Hämoglobinwerte liegen oft bei 50 g/l, der Hämatokrit ist erniedrigt. Darüber hinaus ist bei stärkerer Ausprägung urämischer Symptome eine Leukozytose mit Linksverschiebung sowie eine hämorrhagische Diathese infolge verschiedenartiger Störungen der Gerinnungsfaktoren zu beachten.

Eine große vertiefte *Atmung* ist als Kompensation für die metabolische Azidose anzusehen.

Sie fällt schon bei der üblichen Krankenuntersuchung auf. Nicht selten wird bei Zuständen von Überwässerung (unkontrollierte reichliche Flüssigkeitsaufnahme bei Oligurie), Erschwerung der Atmung infolge Flüssigkeitslunge (interstitielle Flüssigkeitseinlagerung), die in ein manifestes Lungenödem übergehen kann, zu beobachten sein (Abb. 13.21). Eine urämische Pleuritis und Pleuraergüsse sind selten.

Herz und Kreislauf sind direkt betroffen durch urämische Perikarditis, Rhythmusstörungen und Herzstillstand infolge Hyperkaliämie. Indirekte Überlastung infolge der Überwässerung mit Hypervolämie oder einer renalen Hypertonie bestimmen die Herz- und Kreislaufbeeinträchtigungen im Rahmen der Niereninsuffizienz, die neben den Störungen im Nervensystem auch häufige Todesursache sind.

An den peripheren *Nerven* sind bei Urämie nicht selten neuritische Erscheinungen mit Schmerzen, Krampfzuständen der Muskulatur und Paresen zu beobachten. Eine verlängerte Leitungszeit kann dabei nachgewiesen werden. Die zentralen Erscheinungen steigern sich bei der metabolischen Azidose und bei meist gleichzeitiger partieller oder allgemeiner Hirnödemneigung zu Benommenheit, Bewußtlosigkeit und Tod im urämischen Koma.

Ein lokalisiertes *Hirnödem* bewirkt zentrale neurologische Ausfallserscheinungen mannigfaltiger Art, die nicht sicher von denen bei Hirnblutungen oder Erweichungsherden zu differenzieren sind. Auch bei zu rascher Normalisierung der Harnstoffwerte im Extrazellularraum und damit der Hyperosmolalität bei Dialyse kann es zu zentralen Reizerscheinungen infolge Hirnödems kommen (sog. Dysäquilibriumsyndrom). Störungen am *Knochensystem* sind durch Röntgen-Aufnahmen, Skelettszintigraphie, Osteodensitometrie und Knochenhistologie zu erkennen.

Bereits bei geringer Einschränkung der Glomerulusfiltration sind die endokrinen Funktionen der Niere (z. B. Bildung des Vitamin-D-Metaboliten 1,25 $(OH)_2D_3$) gestört. Dieser Metabolit bremst physiologischerweise durch negative Rückkopplung die Nebenschilddrüse. Daher führt ein Mangel zur Enthemmung und zum sekundären Hyperparathyreoidismus. Dieser Prozeß wird unterstützt durch die Verminderung der enteralen Ca-Absorption und die



Abb. 13.21 Flüssigkeitslunge bei Überwässerung. Deutliche vermehrte Zeichnung des Interstitiums infolge interstitieller Flüssigkeitseinlagerung unter Freilassung der Mantelzone

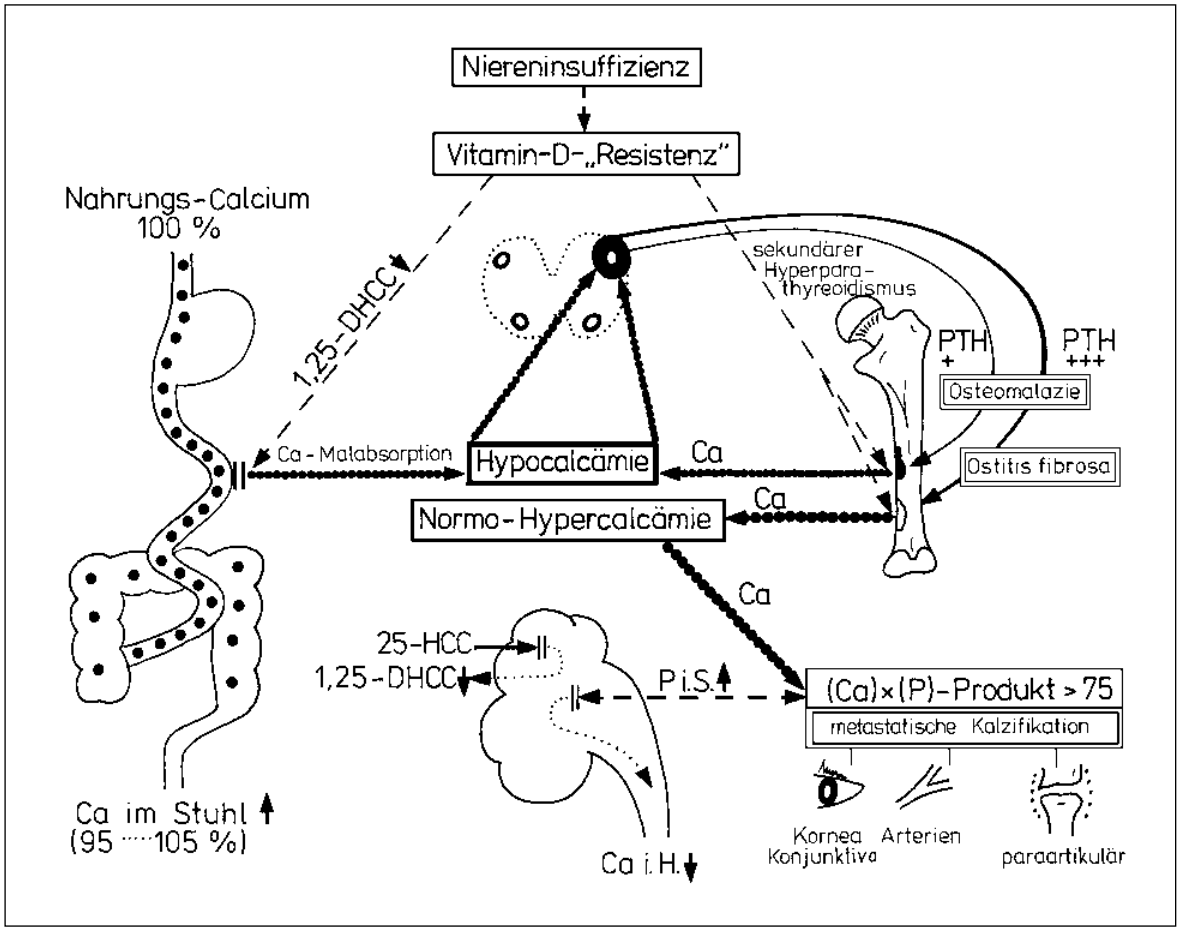


Abb. 13.22 Renale Osteopathie bei chronischer Niereninsuffizienz

Hyperphosphatämie (Abb. 13.22). Die renale Osteopathie (gestörte Osteoidproduktion und Mineralisation, Osteodystrophie, -malazie, -sklerose) wird verstärkt durch weitere skelettschädigende Einflüsse (Corticosteroide, Heparin, Aluminiumintoxikation, Eisenüberladung).

Die Diagnose des urämischen Komas stützt sich auf den urinösen Mundgeruch, eine meist vorhandene Anurie bzw. Oligurie, eine tiefe Azidoseatmung und eine in schweren Fällen nachweisbare urämische Perikarditis.

Sie wird gesichert durch den Nachweis einer Erhöhung von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Häufig werden darüber hinaus Hypertonie und Anämie beobachtet.

Die Differentialdiagnose hat andere Ursachen eines Bewußtseinsverlustes wie Apoplexie, Hirntumor, diabetisches Koma abzugrenzen.

Die Therapie der chronischen Niereninsuffizienz ist abhängig vom Stadium; sie kann zunächst konservativ erfolgen, benötigt aber in der Regel eine Dauerdialysebehandlung bzw. eine Nierentransplantation.

Die *konservative Therapie* der chronischen Niereninsuffizienz umfaßt

- die Therapie des Grundleidens (u. a. antibiotische Behandlung einer Pyelonephritis, immunosuppressive Therapie einer Glomerulonephritis bei Systemerkrankungen, operative Maßnahmen bei Harnwegsobstruktionen),
- diätetische Maßnahmen (Restriktion der Eiweiß- und Phosphatzufuhr, strenge Natrium- und Wasserbilanzierung, Kaliumrestriktion und ausreichende Kalorienzufuhr),
- eine symptomatische medikamentöse Behandlung der metabolischen Azidose (Bikar-

bonat, Citrat), einer stärker ausgeprägten Anämie (Erythropoetin, Bluttransfusionen), der kardialen Belastung (Diuretika, Antihypertensiva, Glycoside), einer eventuellen Hyperkaliämie (Ionenaustauscher),

- die Eliminierung potentiell nephrotoxischer Substanzen.

In Abhängigkeit vom Stadium der Niereninsuffizienz gelten für *diätetische Maßnahmen* die Empfehlungen, daß im Stadium der vollen Kompensation die Eiweißzufuhr noch nicht eingeschränkt wird (d. h. 1 g Eiweiß/kg Körpergewicht).

Im Stadium der kompensierten Retention ist eine Eiweißbeschränkung auf 0,5 bis 0,6 g/kg Körpergewicht sinnvoll, während im Stadium der dekompensierten Retention eine Eiweißzufuhr von 0,4–0,3 g/kg Körpergewicht anzustreben ist.

13.5.2.1 Detoxikationsverfahren

Ein apparatives Detoxikationsverfahren kann beim chronisch niereninsuffizienten Patienten befristet erforderlich werden, wenn beispielsweise eine akute Exazerbation des Grundleidens zu überbrücken ist. In der Regel wird aber die sog. Dauerdialysebehandlung bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz das Mittel der Wahl sein.

Diese Therapie sollte rechtzeitig beginnen, d. h. dann, wenn der Patient noch in einem körperlich guten Zustand ist. Besonders Patienten mit einer diabetischen Nephropathie als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz erfordern einen frühzeitigen Dialysebeginn (Kreatinin um 5–6 g/dl).

Das Prinzip der *Hämodialyse („Künstliche Niere")* beruht darauf, daß das heparinisierte Blut des Patienten außerhalb des Körpers über eine Dialysemembran in Kontakt mit einer Spülflüssigkeit (Dialysat) treten kann, wobei harnpflichtige Substanzen abdialysiert werden (diffusible Elimination) und die Serumelektrolyte der Zusammensetzung der Spülflüssigkeit angeglichen werden.

Darüber hinaus kann durch Druckänderungen im Spüllösungskreislauf Flüssigkeit entfernt werden (Ultrafiltration). Diese Maßnahme kommt besonders dann zur Anwendung, wenn der Patient überwässert ist.

Die Dialysemembran ist für Eiweiß und korpuskuläre Blutbestandteile nicht durchgängig. Der Austausch erfolgt im Dialysator, der als Schlauch-, Platten- oder als Kapillardialysator (Hohlfaserdialysator) angelegt sein kann und für den Einmalgebrauch hergestellt wird. Zur Künstlichen Niere gehören ferner Blutpumpe, die Technik für einen Spüllösungskreislauf sowie Überwachungsaggregate (Abb. 13.23).

Die Behandlung erfolgt 3 mal für je 4–6 Stunden pro Woche.

Der Anschluß des Patienten an dieses Gerät erfolgt vorwiegend über eine sog. arterio-venöse

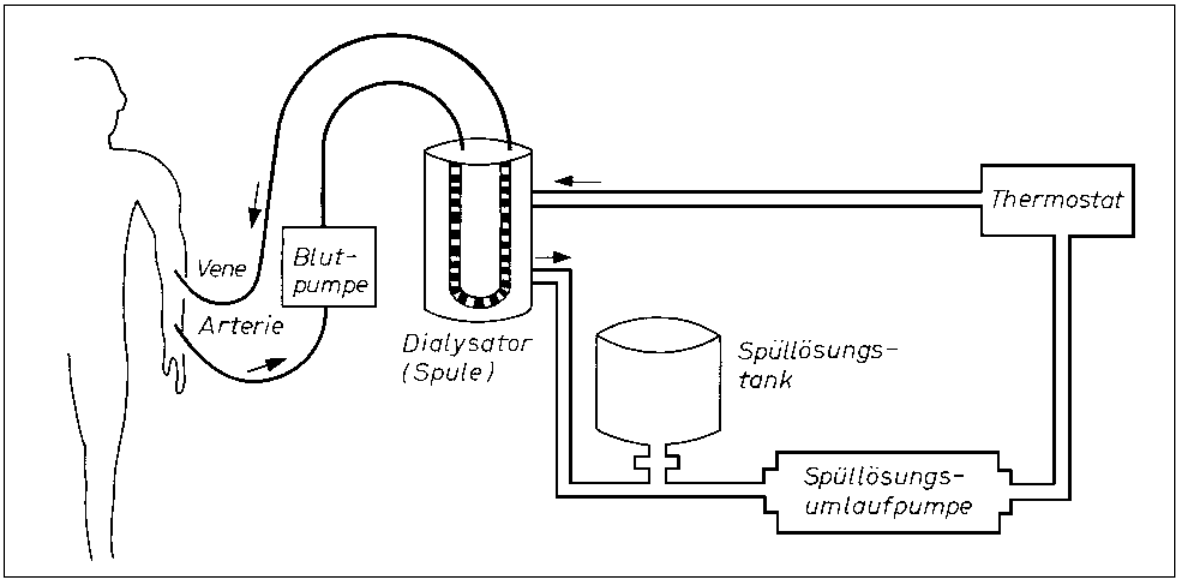


Abb. 13.23 Schematische Darstellung der Hämodialyse

Fistel (nach Cimino-Brescia) zwischen der A. radialis und einer Unterarmvene. Bei schlechten Gefäßverhältnissen stehen weitere Möglichkeiten der V.-saphena-Implantation bzw. der gefäßprothetischen Anschlußtechniken zur Verfügung.

Während bei der Hämodialyse die Elimination von Substanzen vorwiegend durch Diffusion erfolgt, wird bei der Hämofiltration Blutwasser unter Anwendung des hydrostatischen Druckes über eine hochpermeable Membran filtriert (konvektive Elimination).

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz ist die *Peritonealdialyse* („continuous ambulatory peritoneal dialysis"; CAPD).

Hierbei wird das Peritoneum des Patienten als Dialysemembran benutzt. Durch mehrfach täglich vorgenommenen Flüssigkeitswechsel im Bauchraum des Patienten kann eine ausreichende Elimination harnpflichtiger Substanzen erreicht werden.

Der Flüssigkeitsaustausch erfolgt über einen implantierten Katheter.

Die Modifiktionen der Hämodialyse und der Peritonealdialyse sind bei der Indikation zu berücksichtigen:

- konventionelle Cuprophan-Dialyse, „high-flux"-Dialyse mit großporigen synthetischen Membranen und die sog. „high-efficiency"-Dialyse
- kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse, kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse und klassische intermittierende Peritonealdialyse.

Die Auswahl der Verfahren wird bestimmt durch Letalität, Morbidität, Komplikationen, Durchführbarkeit, Lebensqualität und Kosten.

Beim Vergleich von Hämodialyse und Peritonealdialyse sollte berücksichtigt werden, daß Blut- und Dialysatflüsse und somit die Effektivität der Peritonealdialyse geringer sind.

So ist für große Patienten ohne Nierenrestfunktion die Entgiftungsfunktion der Peritonealdialyse unzureichend.

Hinsichtlich der Letalität ergeben sich für die Heim-Hämodialyse die höchsten Überlebensraten (89 % nach 5 Jahren, 74 % nach 15 Jahren). Im Vergleich zur Zentrums-Hämodialyse zeigen jüngere Diabetiker unter der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse eine bessere und ältere Diabetiker eine schlechtere Prognose, wobei sich die Unterschiede in der Letalität durch den jeweiligen Anteil an Begleitkrankheiten erklären, d. h. in die Indikation gehen auch andere Faktoren, u. a. auch subjektive Gesichtspunkte, ein.

13.5.2.2 Nierentransplantation

Die Nierenfunktionersatztherapie umfaßt außer der Hämo- und Peritonealdialyse auch die Nierentransplantation.

Absolute Indikationen oder Kontraindikationen für eine Nierentransplantation sind nicht gegeben, da eine Dialysetherapie als Alternative möglich ist. Prinzipiell wird jüngeren Kranken eher eine Transplantation zu empfehlen sein, während ältere auf Grund des höheren Operationsrisikos vorrangig für die Dialyse in Betracht kommen. Der Bedarf an zur Transplantation geeigneten Nieren ist im Weltmaßstab zwei- bis dreimal höher als die reale Verfügbarkeit von Spendernieren. In Deutschland wird derzeit nur bei jedem 10. bis 15. dialysepflichtigen Kranken eine Nierentransplantation vorgenommen.

Zur Transplantation können *Leichennieren* verwendet werden, die von Organspendern mit nachgewiesenem Hirntod entnommen werden (meist plötzliche Todesfälle infolge Hirntrauma, Hirnblutung oder akutem Herztod).

Der Anteil der *Lebendspender* an den Nierentransplantationen ist in den Ländern sehr unterschiedlich. In Deutschland liegt er unter 5 %. Die Lebendspendernierentransplantation hat deutlich Vorteile und zeichnet sich durch eine im Mittel längere Transplantatüberlebenszeit aus. Trotz einer andauernden Verbesserung des immunsuppressiven Regimes überschreitet die Halbwertszeit von Leichennierentransplantaten kaum die 10-Jahresmarke.

Jeder potentielle Empfänger ist mit Blutgruppe und HLA-Typ registriert und in der Kartei der Zentrale von Eurotransplant (Leiden/Niederlande) gemeldet. Jede Spenderorganentnahme wird an die Zentrale gemeldet, wo der am besten im HLA-System übereinstimmende Empfänger

ermittelt wird. Notwendig ist der Ausschluß zytotoxischer Antikörper durch das sogenannte Cross-Match, wobei Spenderlymphozyten mit Empfängerserum zusammengebracht werden. Bei negativem Ausfall wird die Spenderniere auf schnellstem Wege an das anfordernde Transplantationszentrum gesandt. Dabei sollte ein Zeitintervall von 40 Std. (besser von 24 Std.) seit Entnahme nicht überschritten werden. Außer dem Zeitfaktor spielen geeignete Konservierungsverfahren unter Abkühlung des Transplantats in der Zeit zwischen Entnahme der Spenderniere und Implantation in den Empfängerorganismus eine wesentliche Rolle.

Im Hinblick auf eine gerechte Spenderorganzuweisung konkurrieren HLA-Typisierung und Organkonservierung.

Bei Kranken mit Glomerulosklerose, bei juvenilem Diabetes mellitus sowie bei Kindern ist eine möglichst frühe Transplantation angezeigt.

Auch bei Dialysepatienten mit Shunt-Komplikationen, sekundärem Hyperparathyreoidismus, Polyneuropathie und anderen schwerwiegenden, mit der Dialyse assoziierten Problemen sollte eine Nierentransplantation nicht aufgeschoben werden.

Kontraindikationen ergeben sich bei Erkrankungen, die sich durch die erforderlich werdende Immunsuppression verschlechtern (u. a. Tuberkulose), ein positiver HIV-Antikörpernachweis, eine Geschwultserkrankung ohne Heilungsmöglichkeit, Blasenentleerungsstörungen und Nierenerkrankungen, die auch in der Spenderniere erneut auftreten können. Hier ist das Goodpasture-Syndrom, eine Sonderform der Autoimmunnephritis, zu nennen. Als relative Kontraindikation gilt ein hohes Alter.

Vor der Operation ist eine *eingehende Untersuchung des Kranken* erforderlich, um Komplikationen durch die Immunsuppression (Exazerbation von Entzündungen u. a.) vorzubeugen.

Die Spenderniere wird heterotop transplantiert, wobei die extraperitoneale Positionierung in die linke oder rechte Fossa iliaca bevorzugt und die Gefäßverbindung mit der A. und V. iliaca hergestellt wird. Eine bilaterale Nephrektomie ist nur bei bakteriellen renalen Infekten erforderlich.

Zur *Immunsuppression* werden Glucocorticosteroide und Azathioprin kombiniert, die gegenseitig ihre erwünschten und unerwünschten Wirkungen potenzieren.
Ciclosporin besitzt eine starke immunsuppressive Wirkung und hat durch eine fehlende Knochenmarktoxizität sowie eine nur geringe Beeinträchtigung der Infektabwehr einen festen Platz im Rahmen der Immunsuppression.

Durch eine Reihe von Nebenwirkungen wird seine Anwendung eingeschränkt, so durch Nephro- und Hepatotoxizität, Hypertonus, Tremor, Osteoporose, Hypertrichosis, Erbrechen u. a. Antilymphozytenglobulin gegen menschliche T-Lymphozyten (vom Pferd oder vom Kaninchen) und monoklonale CD3-Antikörper (durch Hybridomtechnik in der Maus hergestellt) werden im Rahmen einer spezifischen Immunsuppression in der Klinik eingesetzt.

In der Mehrzahl der Nierentransplantationzentren konnten mit den Möglichkeiten der aufgezeigten Immunsuppression 1-Jahrestransplantatüberlebensraten von über 80 % erzielt werden.

Eine funktionierende Transplantatniere bewirkt eine komplette Entgiftung des Organismus mit Rückbildung der Anämie, Normalisierung des Calciumstoffwechsels und des sekundären Hyperparathyreoidismus sowie Besserung der Polyneuropathie.

Komplikationen ergeben sich aus der Immunsuppression, wobei im ersten Jahr nach Transplantation bakterielle und virale Infekte (CMV, Herpes simplex und Herpes Zoster) sowie insbesondere Infektionen durch opportunistische Erreger im Vordergrund stehen.

Langfristige Risiken sind Rezidiv- und „de novo"-Glomerulonephritis, die Entwickung maligner Tumore sowie eine akzelerierte Arteriosklerose.

Hauptursache des vorzeitigen Transplantatverlustes sind unverändert die akute und die chronische Abstoßungsreaktion.

Transplantatempfänger, die rezidivierende akute Abstoßungen entwickeln, erhalten eine adäquate Rejektionstherapie (Konsolidierung mit

Antilymphozytenglobulin und Suppression von verbliebenen Antigen-präsentierenden und Killer-Suppressor-aktiven Zellen).

Psychosoziale Faktoren der Dialyse und Nierentransplantation

Obwohl die chronische Hämodialyse eine lebenserhaltende Behandlung ist, wird der Patient mit chronischer Niereninsuffizienz mit der Alternative Tod oder Leben konfrontiert. Diese Todesfurcht bleibt als hintergründige Angst, zum Beispiel bei Symptomverschlechterung, eintretenden Komplikationen und durch die ungewisse Langzeitprognose, erhalten.

Außerdem ergeben sich für den Dialysepatienten mit dem Beginn der Dauerdialyse eine Reihe von Einschränkungen im familiären und beruflichen Leben. Die Bewältigung einer ständigen Abhängigkeit (Maschine, Personal, Familie) sowie Einschränkungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit, durch Diätvorschriften und eine oft als qualvoll empfundene Flüssigkeitsrestriktion kommen hinzu.

Die Rehabilitation des Dialysepatienten erfordert eine umfangreiche Interaktion durch geschultes Dialysepersonal, Sozialarbeitern, Psychologen und dem familiären Umfeld. Wichtig ist unter Beachtung der Persönlichkeit des Patienten und seiner sozialen Situation die richtige Wahl der Nierenersatztherapie.

Das Ertragen von Passivität sind bei CAPD und Nierentransplantationen weitaus geringer und sicher verbunden mit einer größeren Unabhängigkeit, stellen aber andererseits viel höhere Anforderungen an die Compliance.

Psychische Belastungen bei der Peritonealdialyse können bedingt sein durch die Furcht vor einer möglichen Peritonitis oder durch ein Körperbildproblem infolge des abdominellen Verweilkatheters.

Die Nierentransplantation bringt für den Patienten mit Niereninsuffizienz die größtmögliche physische, psychische und soziale Rehabilitation.

Untersuchungen zur Angstausprägung ergaben jedoch keine signifikanten Unterschiede bei allen drei Behandlungsverfahren.

Hauptprobleme bei Nierentransplantierten sind unter anderem Angst vor dem Verlust des Organs und die Belastung durch die Nebenwirkungen der Immunsuppression.

13.6 Nieren und Schwangerschaft

13.6.1 Gestosen und Pfropfgestosen

Leitsymptome der Gestose sind Ödeme, Proteinurie, Hypertonie (sog. EPH-Gestose). Eine Form der EPH-Gestosen ist charakterisiert durch eklamptische Krampfanfälle, während eine andere Form durch eine diffuse Organbeteiligung auffällt (Niereninsuffizienz, Leberenzymerhöhung, Thrombozytopenie).

Die Ätiologie ist noch nicht völlig geklärt. Gesichert ist, daß eine immunologisch ausgelöste Gefäßendothelläsion, eine Störung des Thrombozytenstoffwechsels, eine verminderte Produktion von Prostacyclin und eine gesteigerte Aktivierung von Thromboxan A2 letztlich zu Hypertonie und Proteinurie bei der Mutter führen und eine Minderperfusion der Plazenta und Retardierung des Feten bedingen.

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Hypertonie (diastolischer Blutdruck über 90 mm Hg) und/oder einer Proteinurie über 300 mg/d.

Die Hypertonie tritt meist im 3. Trimenon auf, kann aber auch erst einige Tage vor der Eklampsie beobachtet werden. Die Hypertonie ist also kein Frühsymptom. Ödeme haben keinen prognostischen Wert, da sie auch bei gesunden Schwangeren vorkommen können, andererseits aber bei der Eklampsie gelegentlich fehlen.

Der Zeitpunkt des Auftretens der Proteinurie ist für die Zuordnung zu einer präexistenten Nierenschädigung von Bedeutung.

Die Pfropfgestose ist eine Form der Schwangerschaftsnephropathie, die sich auf eine Nierenerkrankung (Glomerulonephritis, Pyelonephritis) oder eine präexsistente Hypertonie aufpfropft.

Die Symptomatik wird hier bereits früh im Schwangerschaftsverlauf beobachtet. Bei diesen Risikopatienten ist eine engmaschige Kontrolle des Körpergewichts, des Blutdrucks, der Ödembildung, der quantitativen Proteinurie sowie der Harnsäure und des Serumkreatinins erforderlich. Dabei ist ein Harnsäurewert über 5,9 mg/dl/350 µmol/l ein erster Hinweis für eine Präeklampsie.

Eine kurative Therapie besteht im Einleiten einer vorzeitigen Entbindung. Antihypertensiva sollten frühzeitig verabreicht werden.

Bei präexistenter Hypertonie kann eine Behandlung mit beta1-selektiven Rezeptorenblockern beibehalten werden. Alpha-Methyldopa, Dihydralazin und Calciumantagonisten unterstützen die Blutdrucksenkung.

Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp sowie ACE-Hemmer sind wegen ihrer embryo- und fetotoxischen Nebenwirkungen kontraindiziert.

Ebenfalls nicht indiziert sind Sedativa, Ganglienblocker bzw. negativ ionotrop wirkende Antihypertensiva, da die Perfusion der feto-plazentaren Einheit erhalten und verbessert werden muß. Nach der Entbindung bilden sich Proteinurie und Hypertonie schnell zurück; restierende Befunde sind abzuklären.

Eine Nierenbiopsie ist erst bei Persistieren einer Proteinurie über 1 Jahr nach der Entbindung indiziert.

13.6.2 Asymptomatische Bakteriurie und Pyelonephritis

Eine asymptomatische Bakteriurie liegt vor, wenn außer einer signifikanten Bakteriurie (über 100 000 Keime/ml Harn) keine sonstigen subjektiven Symptome oder objektiven Zeichen einer Pyelonephritis vorhanden sind.

Ätiologie.

Die Schwangerschaft prädisponiert zur Umwandlung einer asymptomatischen Bakteriurie in eine aktive Pyelonephritis, begünstigt durch die Atonie der ableitenden Harnwege und mechanische Stauungsmöglichkeiten.

Die gleichen Faktoren aktivieren die Exazerbation einer bereits bestehenden chronischen Pyelonephritis.

Die Diagnostik bei Stauungsverdacht kann durch die Sonographie erfolgen. Eine Ausscheidungsurographie ist erst post partum indiziert.

Die Behandlung strebt in jedem Fall eine Keimsanierung an. Das Mittel der Wahl ist Ampicillin während des gesamten Schwangerschaftsverlaufes. Cotrimoxazol ist nur im 2. Trimenon erlaubt.

Bei bestehender Resistenz gegen die genannten Arzneimittel können Cephalosporine und Azlocillin eingesetzt werden. Kontraindiziert sind Oxytetracycline und Gentamycin.

13.6.3 Glomerulonephritis und Schwangerschaft

Eine Glomerulonephritis mit geringer Einschränkung der Nierenfunktion und medikamentös gut einstellbarem Hypertonus stellt keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar.

Die Schwangerschaft verschlechtert nur selten den Verlauf einer chronischen Glomerulonephritis.

Als Grenzwert der Nierenfunktion gilt ein Serumkreatinin von 3 mg/100 ml bzw. 265 µmol/l, wobei allerdings die Progredienz der Glomerulonephritis beachtet werden muß.

Höhere Retentionswerte sowie eine schlecht einstellbare Hypertonie erhöhen das Risiko einer Pfropfgestose. Beim Vorliegen eines nephrotischen Syndroms ohne Retention harnpflichtiger Substanzen und ohne Hypertonie ist eine Schwangerschaft möglich.

Ein aktiver Lupus erythematodes visceralis mit Nierenbeteiligung kann während einer Schwangerschaft zur rapiden Funktionsverschlechterung führen, so daß in diesem Fall von einer Schwangerschaft abzuraten ist.

Eine Nierenbiopsie zur Klärung der Grundkrankheit ist erst post partum indiziert.

13.6.4 Akute Niereninsuffizienz und Schwangerschaft

Die Behandlung der akuten Niereninsuffizienz während einer Schwangerschaft oder infolge einer Schwangerschaftskomplikation (septischer Abort, Blutung, vorzeitige Plazentalösung) unterscheidet sich nicht von den üblichen Behandlungsrichtlinien.

Eine Dialysebehandlung ist bei bestehender Schwangerschaft, auch kurz vor oder nach der Geburt möglich.

Bei erhöhter Blutungsgefahr kann die Behandlung mit der Künstlichen Niere ausschließlich mit einer extrakorporalen Heparinisierung vorgenommen werden.

13.7 Partielle Tubulusfunktionsstörungen

Infolge primärer, häufig genetisch bedingter angeborener Tubulusfunktionsdefekte kommt es zu verminderter Reabsorption, gelegentlich



Abb. 13.24 Abdomen-Leeraufnahme; Nephrolithiasis beiderseits mit Ausgußsteinen der oberen Kelchgruppen. Großer prävesikaler Ureterstein rechts.

auch zu vermehrter Sekretion von Bestandteilen des Primärharns, wobei Kombinationen verschiedener Störungen und Auswirkungen auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie gleichzeitig bestehende anderweitige Stoffwechselstörungen vorliegen können.

Die in Frage kommenden Harnbestandteile sind Glucose, Phosphat, Aminosäuren, Calcium, Bicarbonat, Natrium, Kalium und Wasser. Wegen der Seltenheit dieser Störungen, die meist bereits im Kindesalter in Erscheinung treten, erfolgt die Darstellung einzelner Krankheitsbilder mit kennzeichnenden Hinweisen in Tab. 13.10.

13.8 Steinerkrankungen der Nieren und Harnwege

Harnsteine sind klinisch bedeutungsvoll, weil sie zu akuten Schmerzzuständen, zu Obstruktionen der Harnwege und zu rezidivierenden Infektionen mit der Folge der terminalen Niereninsuffizienz führen können.

Die jährliche Inzidenz wird in Industriestaaten mit 1–2 %, die Prävalenz mit 5 % angenommen.

Nach der Lage werden Nierenkelch-, Nierenbecken-, Nierenbeckenausguß- (Abb. 13.24), Harnleiter-, Harnblasen- und Harnröhrensteine unterschieden. Der primäre Bildungsort ist dabei fast immer die Niere, selten die Harnblase.

Die Ätiologie der Steinbildung ist Übersättigung des Urins mit den Steinbestandteilen und/oder der anhaltenden Fixierung des Harns in solchen pH-Bereichen, in denen die Steinart besonders schlecht löslich ist (z. B. Phosphate im alkalischen Bereich). Ferner können physiologische Inhibitoren der Steinbildung (Citrat, saure Mucopolysaccharide u. a.) fehlen oder blockiert sein. Eine weitere Hypothese ist, daß die Matrix, ein geringfügiger organischer Anteil jedes Harnsteins, zuerst in den Harnwegen ausfällt und damit den Kristallisationspunkt für die anorganischen Bestandteile abgibt. Schließlich wird aufgrund der ähnlichen Kristallstrukturen von Urat und Oxalat diskutiert, daß ein primär ausfallender Uratkristall der Keim zur Anlagerung von Oxalat und damit zur Oxalatsteinbildung sein könnte. Nicht zuletzt ist eine Abflußbehinderungen im Bereich der ableitenden Harnwege ein wichtiger disponierender Faktor bei der Harnsteinbildung.

Die Symptomatik ist variabel. Kleine ruhende Kelchsteine, gelegentlich sogar große Nierenbeckenausgußsteine, können lange Zeit weitgehend symptomlos bleiben. Bei Wanderung von Steinen im Harntrakt kann durch Spasmen der glatten Muskulatur oder durch eine akute Harnstauung eine *Kolik* auftreten. Dabei werden heftigste Schmerzen im Nierenlager und/oder im Verlauf des Ureters der betroffenen Seite empfunden, die je nach Lage des Steines auch in die Leisten- oder Schamgegend ausstrahlen. Übelkeit und Erbrechen sind dabei häufig. Es kann auch zu einer Makrohämaturie kommen. Temperaturen und Schüttelfrost weisen auf eine akute pyelonephritische Komplikation hin. Sie erfordern stets die Konsultation eines Urologen, um den Zeitpunkt eines operativen Eingriffs nicht zu verpassen (infizierte Harnstauungsniere).

Die Diagnostik umfaßt unmittelbar erforderliche Maßnahmen sowie Untersuchungen im Intervall (Tab. 13.11).

Tabelle 13.10 Tubulusfunktionsstörungen

Krankheitsbezeichnung	Wichtige Symptome
Renale Glucosurie	Glucosurie, Normoglykämie, (DD: echter Diabetes mellitus)
De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom (Glucophosphatdiabetes, Aminophosphat-diabetes, Glucoaminodiabetes)	Minderwuchs, Rachitis, unklares Fieber, Polydipsie
Aminoazidurien z. B. Cystinurie, Glycinurie, Lysin, Arginin, Ornithin	Cystinsteine, vereinzelt Nierensteine, Diarrhoen, Mangelernährung, Wachstums-retardierung
Hartnup-Krankheit komplexe Aminoazidurie bes. Tryptophanmangel	Photosensibler Hautausschlag, zerebrale Ataxie
Okulozerebrorenales Syndrom (Lowe)	gen. Hyperaminoazidurie, Katarakt, Glaukom, ZNS-Störungen
Hepatolentikuläre Degeneration (Wilson-Krankheit)	Kupferstoffwechselstörung, Leberfunktions-störungen und neurologische Symptome, Kupferablagerung am Kornealrand (Kayser-Fleischer-Ring)
Diabetes insipidus renalis Primäre Hyperoxalurie (Oxalose)	ADH-resistente Polyurie, Polydipsie Ablagerung von Calciumoxalat in Niere, Herz, Knochen und Gefäßwänden, Nephrolithiasis
Tubuläre Azidose	Hyperchlorämische metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hypocalciämie, Hypo-phosphatämie, Nephrokalzinose, Osteomalazie (auch hyperkaliämische Form möglich, bes. bei interstitieller Nephritis und Diabetes mellitus
Renales Salzverlustsyndrom	exogene und endogene Ursachen (bes. bei Niereninsuffizienz)
Renales Kaliumverlustsyndrom	Hypokaliämie, Hypernatriämie, metabolische Alkalose, hypokaliämische Nephropathie (DD: primärer oder sekundärer Aldostero-nismus)

Das *Sonogramm* ist zum Nachweis einer Harnstauung ausgezeichnet geeignet. Auch die Steine selbst lassen sich meist erkennen, so daß diese Untersuchung bei Steinverdacht als erste eingesetzt werden sollte.

Kleinere und ungünstig gelegene Konkremente können aber dem Nachweis entgehen.

Mit der *Abdomenübersichtsaufnahme* lassen sich röntgenologisch die calciumhaltigen, schattengebenden Steinarten feststellen.

Der Verdacht erhärtet sich im Ausscheidungs-urogramm, das auch indirekt Hinweise auf die selteneren, nicht oder nur wenig schattengeben-den Konkremente (Harnsäure, Cystin) gibt.

Nur im Ausnahmefall ist die Anwendung der *Computertomographie* erforderlich. Urinkultu-ren sollten stets veranlaßt werden, um mögliche Sekundärinfektionen gezielt behandeln zu kön-nen.

Zur Diagnose der Urolithiasis gehört die Klassi-fizierung des Konkrements. Die mineralogische und chemische Bezeichnung sowie die Häufig-keit bestimmter Steinarten in Mitteleuropa ist aus der Tab. 13.12 ersichtlich.

In der Therapie steht die *Schmerzlinderung* an erster Stelle, so die Injektion von nichtsteroida-len Antiphlogistika (z. B. 100 mg Indometacin). Schwere Koliken sind nicht immer ohne die Gabe von Opiaten zu beherrschen. Dabei ist Morphium wegen der Tonussteigerung der glat-ten Muskulatur zu vermeiden.

Lokale Wärmeapplikation wird oft als ange-nehm empfunden.

Akute pyelonephritische Komplikationen werden entsprechend antibiotisch behandelt.

Tabelle 13.11 Diagnostische Maßnahmen und ihre Hauptaussagen bei Verdacht auf Nephrolithiasis

Methode	Aussage
Unmittelbare Diagnostik	
1. Urinuntersuchung	
Urinsediment	stützt Diagnose
Urinkultur	Nachweis einer Begleitinfektion
2. Bildgebende diagnostische Verfahren	
Sonogramm	Nierengröße, -form,-anzahl, Harnabfluß-störungen, Steinnachweis gelegentlich schwierig
Rö-Übersichtsaufnahme	schattengebende Konkremente, Nierengröße, -form,-anzahl, Skelettveränderungen
Ausscheidungsurogramm (in akuter Phase häufig verzögerte Kontrastmittel-ausscheidung	Hinweise auf nichtschattengebende Steine, Abflußverhältnisse, Vorschädigungen
3. Funktionsuntersuchungen	
Kreatinin im Serum	globale Nierenfunktion
Isotopennephrogramm	Harnabflußstörungen (Verlaufskontrolle), seitengetrennte Funktionseinschätzung
Untersuchungen im Intervall	
1. Untersuchung (24-h-Harn) Calcium, Phosphat, Harnsäure	Nachweis vermehrter Ausscheidung der Substanzen
pH-Messung	Feststellung fixierter pH-Bereiche
Menge und Dichte	Trinkgewohnheiten des Patienten
2. Harnsteinanalyse (Röntgendiffraktion, Infrarotspektometrie)	Hinweise auf den einzuschlagenden diagnostischen und therapeutischen Weg
3. Serumuntersuchungen auf Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Phosphat, Harnsäure	Abschätzung des Mineralhaushaltes im Zusammenhang mit den Urinwerten
4. Untersuchungen mit besonderem Aufwand bei bestimmten Verdachtsdiagnosen	
Oxalsäure im Urin	Nachweis extremer Oxalsäurewerte bei sehr häufigen Oxalatsteinrezidiven
Ammoniumchlorid-Belastungstest	Nachweis der renalen tubulären Azidose
Calcium-Belastungstest	Differenzierung der sog. idiopathischen Hypercalcurie in die absorptive, resorptive und renale Form (therapeutische Konsequenzen)
Nachweis von Parathormon	Diagnose von Hyperparathyreoidismus

Tabelle 13.12 Mineralogische und chemische Bezeichnung von Harnsteinen sowie deren Häufigkeit (nach Dutz et.al.)

	Mineralogische Bezeichnung	Chemische Bezeichnung	Häufigkeit in %
Calciumhaltige Steine	Whewellit	Calciumoxalatmonohydrat	50
	Weddellit	Calciumoxalatdihydrat	15
	Brushit	Calciumhydrogenphosphatdihydrat	0,5
	Apatit Carbonatapatit	Calciumphosphatverbindungen	5
Infektsteine	Struvit	Ammoniummagnesiumphosphathexa-hydrat (Tripelphosphat)	10
	Ammoniumurat		0,5
	Harnsäure und Harnsäurehydrat		15
Organische Steine	Cystin		0,5
	Xanthin		extrem selten

Tabelle 13.13 Möglichkeiten der Rezidivprophylaxe und ihre Wirkungsprinzipien bei verschiedenen Harnsteinen

Steinart	Prophylaktische Maßnahme	Wirkungsprinzip
Harnsäure	Citrat-Salz-Gemisch Bikarbonat Allopurinol: 200–300 mg/d Diät: purinarm	Einstellung Urin pH auf 6,2–6,8 Löslichkeitsoptimum der Harnsäure, Reduzierung der Harnsäurebildung und -ausscheidung
Calciumoxalat (Whewellit, Weddellit)	Magnesiumsalze Allopurinol: 200–300 mg/d	verbesserte Löslichkeit bei Hyperurikurie (Harnsäure blockiert wahrscheinlich Inhibitoren)
	Hydrochlorothiazid: 2 × 50 mg/d	besonders bei renaler Form der Hyperkalzurie, reduziert Calciumausscheidung
	Pyridoxin: 400–1000 mg/d	Verminderung der Oxalatbildung (Stoffwechselbeeinflussung)
	Polystyrensulfosäureharz oder andere Ionenaustauscher alkalische Orthophosphate (entspr. 1,5 g elementaren Phosphors pro d)	Ionenaustausch Na – Ca im Darm besonders bei absorptiver Hyperkalzurie Bindung von Calcium im Darm (dafür vermehrte Phosphatausscheidung !). Inhibitorische Wirkung von Pyrophosphaten
	Die im Einzelfall anzuwendenden Maßnahmen erfordern gründliche Stoffwechseluntersuchungen, da auch Kontraindikationen bestehen (z. B. Phosphate bei Niereninsuffizienz)	
Phosphat (Infektsteine)	Antibiotika nach Antibiogramm Harnsäuerung (Ammoniumchlorid, Mixt. solv.) Aluminiumhydroxidgel (Acetonhydroxamsäure 2 × 0,5 g/d)	Bekämpfung der Urease-bildenden Keime Phosphatlöslichkeit verbessert, Einstellung pH 5,6–6,0. bindet Phosphate im Darm (hemmt Urease und damit die Harnalkalisierung)
Brushit Cystin	Aluminiumhydroxidgel Diät: Eiweißreduktion Diurese: über 3 l/d (mehr als bei anderen Steinarten) Citratsalzgemisch (Blemaren)	bindet Phosphat im Darm, Zufuhr von Cystin vermindert Verminderung von Cystinkonzentration im Urin pH-Einstellung über 7,4, verbesserte Löslichkeit (aber Gefahr von Phosphatsteinbildung)
	Penicillamin: 1–3 g/d Mercaptopropionylglycin: 0,5–2 g/d	Bildung besser löslicher Cysteinverbindungen (Nebenwirkungen beachten)

Nach Abklingen der akuten Beschwerden ist zu versuchen, den Stein bei entsprechender Größe und Lage abzutreiben. Dies gelingt in 60–80 % der Fälle. Hierzu wird die Diurese unter bilanzierter Flüssigkeitszufuhr durch Diuretika verstärkt.

Dosierte Bewegung (Treppensteigen, Ballspielen, Laufen u. a.) fördert den Abgang. Meist wird nach der Primärtherapie, insbesondere aber bei einer Harnabflußstörung, eine Konsultation des Urologen zweckmäßig sein.

Wenn ein Stein spontan nicht abgangsfähig ist und rezidivierende Beschwerden verursacht, Infektionen oder eine Harnstauung unterhält, muß er zum geeigneten Zeitpunkt entfernt werden. Dazu stehen die schonende *Stoßwellenlithotrypsie, die Nephrolitholapaxie* und andere Verfahren zur Verfügung.

In den meisten Fällen ist eine Operation zu umgehen.

Eine Prophylaxe von Rezidiven ist bei bestimmten Bedingungen (z. B. Hyperurikämie bei zytostatischer Therapie von Polyzythämie und Leukämien) sowie bei bekannter Neigung zu wiederholter Steinbildung zweckmäßig. Neben allgemeinen Maßnahmen wie

- Zufuhr von 1,5–2 l Flüssigkeit pro Tag, möglichst unter Einbeziehung der Nachtstunden,
- Behandlung begleitender Harnwegsinfektionen,
- Vermeidung einseitiger Ernährung,
- Regulierung der körperlichen Belastung (Sport),
- Abstellen von Medikamentenmißbrauch,

gibt es für verschiedene Steinarten besondere, aus ihren Bildungsbedingungen hergeleitete Vorschriften (Tab. 13.13). Voraussetzung für ihre Anwendung ist die Analyse der Steinzusammensetzung, weshalb der Patient während und nach einer Kolik dringend dazu angehalten werden muß, den Stein aufzufangen (Sieben des Harns).

Zur näheren Differenzierung der Stoffwechselsituation ist ein weitgehendes, dem Fall ange-

paßtes Untersuchungsprogramm erforderlich. Gerade bei den häufigsten *Calcium und Oxalat enthaltenden Konkrementen* sind die Bedingungen, die zu ihrer Bildung führen bzw. diese verhindern, am schwierigsten überschaubar.

Neben einer Reihe klarer Krankheitsbilder, die zur Hypercalcurie (Hyperparathyreoidismus, Osteoporose, Sarkoidose, metastasierende Tumoren u. a.) oder zur Hyperoxalurie (primäre Oxalose, Magen-Darm-Erkrankungen mit verkürzter Passagezeit, Zustand nach Dünndarmresektion u. a.) führen, verbleiben idiopathische Formen, die heute ebenfalls in verschiedene Gruppen differenziert werden können (renale, resorptive oder absorptive Form der Hypercalcurie).

Harnsäuresteine sind die Folge einer Übersättigung des Urins mit diesem Abbauprodukt des Purinstoffwechsels. Bei ihrem Nachweis ist nach Zeichen einer Gicht und nach Krankheiten mit vermehrtem Zellumsatz (myeloproliferative Erkrankungen, andere Tumoren) zu suchen. Nur bei dieser Steinart gelingt es heute in über 90% der Fälle, auch größere Konkremente innerhalb von 5–12 Wochen vollständig in vivo aufzulösen.

Cystinsteine entstehen als Folge einer erheblichen Aminosäuren-Transportstörung. Die hohe Cystinkonzentration führt insbesondere im sauren Urin zur Steinausfällung.

Die sogenannten *Infektsteine* (Struvit, Apatit) bilden sich durch Ausfällung von Phosphaten im alkalischen Urin. Diese Alkalität wird durch ureasebildende Bakterien (z. B. Proteus) im Harntrakt verursacht. Urease setzt aus Harnstoff Ammoniak frei, das in Lösung stark alkalisch ist. Da sich die Urease-Bildner meist auch innerhalb der entstandenen Konkremente befinden, ist eine Keimsanierung, die eine Durchbrechung der Entstehungsbedingungen bedeuten würde, oft nicht möglich.

Die Steine können bis zu Nierenbeckenausgußsteinen (Abb. 13.24.) heranwachsen und gefährden dann die Nierenfunktion. Die einzig kausale Therapie ist die vollständige operative Steinentfernung mit nachfolgender Keimsanierung.

Bei den *phosphathaltigen Steinen* versucht man durch orale Aluminiumhydroxid-Gabe die Phosphate im Darm zu binden.

13.9 Obstruktive Nierenerkrankungen

Bei den obstruktiven Nierenerkrankungen handelt es sich um eine Gruppe verschiedenartiger, angeborener oder erworbener Veränderungen des ableitenden Harnsystems, denen eine Behinderung des Harnflusses mit daraus resultierender Druckerhöhung und Aufstauung des Urins gemeinsam ist. Ihre umfassende Abklärung und die Therapie obliegen meist dem Urologen.

Die häufigsten Ursachen der obstruktiven Nephropathie sind aus der Abb. 13.25 ersichtlich.

Symptomatik.

Der akute, vollständige Ureterverschluß hat immer das *Sistieren der Urinproduktion der betroffenen Niere* zur Folge.

Der Patient verspürt meist einen Schmerz im Nierenlager.

Wenn die Erkrankung symptomlos verläuft oder nicht diagnostiziert wird, entwickelt sich nach kurzer Zeit aus der zunächst funktionell noch reversiblen Harnstauungsniere eine hydronephrotische Schrumpfniere mit dauerndem Funktionsverlust.

Bei beidseitigem Verschluß bemerkt der Patient eine Anurie, die unbehandelt schnell zu einer akuten Niereninsuffizienz führt.

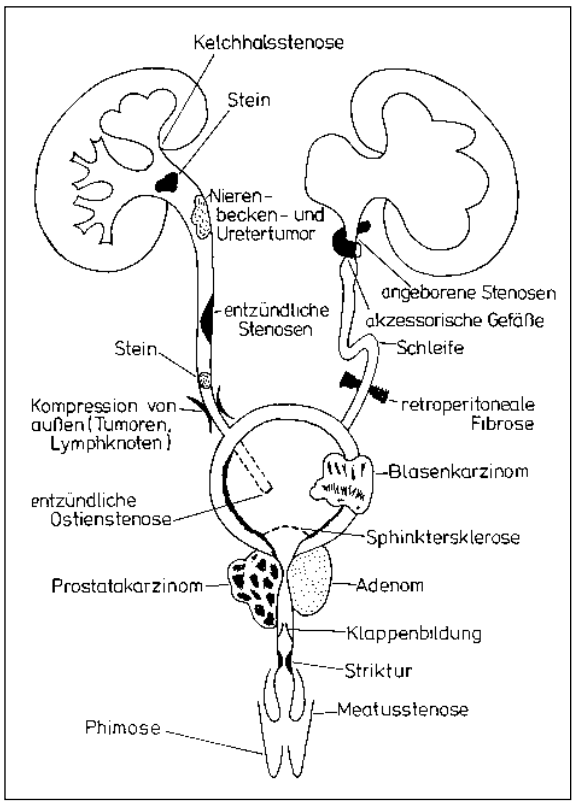


Abb. 13.25 Häufige Ursachen der Harnwegsobstruktion

Die Diagnostik ist deshalb unverzüglich einzuleiten. Je nach vorbestehender Nierenfunktion sind dazu Sonographie, Ausscheidungsurographie, Isotopennephrogramm oder Computertomographie erforderlich.

Inkomplette Verschlüsse des Ureters oder Abflußbehinderungen tieferliegender Teile des Harntraktes führen ebenfalls zu morphologischen und funktionellen Veränderungen der Nieren.

Je länger die Stauungszustände bestehen, je hochgradiger sie sind, und je näher zur Niere sie lokalisiert sind, um so wahrscheinlicher wird die Entwicklung von Funktionsverlusten bis zur hydronephrotischen Schrumpfniere.

Die Obstruktion disponiert zu rezidivierenden pyelonephritischen Schüben und zur sekundären Harnsteinbildung, die die Funktion ebenfalls ungünstig beeinflussen und durch die das Leiden oftmals überhaupt erst entdeckt wird. Bei weitgehendem Fehlen von Symptomen werden schließlich Endzustände der Erkrankung zufällig oder durch das Auftreten einer Niereninsuffizienz festgestellt.

Die Therapie wird, wenn erforderlich, stets die operative Korrektur anstreben (z. B. Prostatektomie, Antirefluxplastik bei vesikoureteralem Reflux).

Ist eine Behebung des Hindernisses nicht möglich (Tumoren, retroperitoneale Fibrose), muß man in Abhängigkeit vom Grad der Harnstauung und vom Allgemeinzustand des Patienten die Nephrostomie erwägen.

Bei einseitig völlig funktionsloser Niere kann bei intakter Gegenseite auch eine Nephrektomie indiziert sein. Konservativ bleibt nur die Kontrolle und Therapie der auftretenden Harnwegsinfektionen.

13.10 Anatomische Anomalien der Nieren und der ableitenden Harnwege

Die meisten Nierenanomalien besitzen klinische Bedeutung, weil sie Erkrankungen wie Infektionen, Obstruktion, Steinbildung oder Hypertonus auslösen oder begünstigen.

Deshalb werden sie meist erst als Nebenbefund bei der Diagnostik anderer Erkrankungen entdeckt oder sie stellen sich als Ergebnis gezielter Untersuchungen bei Auftreten von Komplikationen dar.

Einige Mißbildungen (Agenesie beider Nieren, kongenitale Zystennnieren) können von sich aus lebensbedrohende Zustände herbeiführen.

Im folgenden sind häufige Anomalien der Nieren nach *Art der Anomalie* zusammengestellt und jeweils *Beispiele* zugeordnet.

Art der Anomalie	Beispiel
Anzahl	Einzelniere, überzählige Nieren
Größe	Hyperplasie, Hypoplasie
Form	kurze, lange, gelappte Niere, Hufeisenniere, Kuchenniere
Lokalisation	Ektopie, Dystopie (z. B. Beckenniere), mobile Niere
Gefäßversorgung	mehrfache arterielle Versorgung
Parenchymaufbau	Markschwammniere, polyzystische Nierendegeneration (Zystennieren)

13.10.1 Ren mobilis (Senkniere, „Wanderniere“)

Eine anormale Beweglichkeit der Nieren bei Wechsel der Körperlage kann durch vorübergehende Harnstauung (Abknickung des Ureters) oder durch Zug am Gefäßstiel der Nieren zu leichten bis erheblichen Schmerzen im Nierenlager führen.

Diagnose. Im *Sonogramm* läßt sich das Absinken der Niere im Stehen um mehr als zwei Wirbelkörperhöhen feststellen. Das *Isotopennephrogramm* gibt Auskunft über das Vorliegen einer Harnstauung.

Mit dem Patienten ist die Harmlosigkeit des Befundes zu besprechen. Bestehen jedoch starke Beschwerden oder rezidivierende Infektionen, muß trotz hoher Rezidivrate in Kooperation mit dem Urologen die operative Nephropexie in Erwägung gezogen werden.

13.10.2 Zystennieren

Bei dem Erwachsenentyp der polyzystischen Nierendegeneration (Zystennieren) handelt es sich um ein angeborenes, autosomal dominant vererbtes Leiden, das stets beide Nieren betrifft.

Auch Leber und andere Organe können dabei zystisch verändert sein. Gehäuft finden sich auch Aneurysmen der Hirnbasisgefäße.

Pathogenese. Die allmählich wachsenden Zysten, die Ausstülpungen der Nierentubuli sind, verursachen eine zunehmende Druckatrophie des Nierenparenchyms mit entsprechendem Funktionsverlust.

Eine Symptomatik in Form von chronisch rezidivierenden Infektionen und Makrohämaturie tritt in der Regel erst im 3.–4. Dezennium auf. Im 5. und 6. Lebensjahrzehnt kommt es meist zur terminalen Niereninsuffizienz.

Die Diagnose ist durch die Sonographie zu stellen. Nur in Zweifelsfällen sind Ausscheidungsurogramm, Computertomogramm und Angiogramm erforderlich. Im Harn lassen sich eine Hämaturie und die Hinweise auf eine begleitende Harnwegsinfektion feststellen.

Die Therapie beschränkt sich auf die Infektbekämpfung.

Versuche, durch operative Zystenpunktion den Funktionsverlust aufzuhalten, sind erfolglos. Die terminale Niereninsuffizienz erfordert die chronische Dialysebehandlung bzw. die Nierentransplantation.

In diesem Falle muß die beidseitige Nephrektomie diskutiert werden, weil der chronische Infektionsherd den Therapieerfolg gefährden kann. Die Untersuchung symptomloser Familienmitglieder kann zu frühzeitiger Diagnose führen, eine Dispensairebetreuung aber lediglich über Infektbekämpfung die Progredienz beeinflussen.

Eine genetische Beratung ist notwendig.

13.10.3 Solitärzysten

Solitärzysten der Nieren finden sich häufig als Nebenbefund bei einer Sonographie aus anderer Indikation. Auch im Ausscheidungsurogramm können sie durch ihre Raumforderung auffallen. Fast stets sind sie völlig symptomlos, können aber eine Mikrohämaturie verursachen.

Sind die Zysten sonographisch scharf abgegrenzt und vollständig frei von Binnenechos, so kann mit großer Sicherheit ihre Gutartigkeit angenommen werden.

Unscharfe Begrenzungen oder vorhandene Binnenechos sind verdächtig auf ein zystisch wachsendes *Malignom*.

Der Befund ist durch eine sonographisch gestützte Punktion abzuklären (Zytologie, Kontrastmittelfüllung, klinisch-chemische Untersuchung des Zysteninhaltes). In Zweifelsfällen muß die operative Freilegung angestrebt werden.

13.10.4 Markschwammniere

Die Markschwammniere ist röntgenologisch gekennzeichnet durch Deformierungen, kontrastmittelgefüllte Erweiterungen und Zysten oder Verkalkungen im Kelchbereich, klinisch jedoch meist harmlos. Ursache der Veränderungen sind Zystenbildungen und Erweiterungen im Bereich der Sammelgänge.

Eine Therapie bezieht sich lediglich auf vorhandene Komplikationen wie Pyelonephritis oder Nephrolithiasis.

Diese relativ häufigen Begleitleiden können die Prognose durchaus verschlechtern.

13.11 Primäre Nierengeschwülste

Gutartige Tumoren der Nieren (Adenome, Hamartome, Hämangiome u. a.) werden meist zufällig entdeckt. Klinisch sind sie wegen der notwendigen Abgrenzung gegenüber Malignomen von Bedeutung. Zu den bösartigen Nierentumoren rechnen die sehr seltenen Sarkome sowie beim Erwachsenen das Nierenzellkarzinom (syn. Adenokarzinom, malignes Hypernephrom, maligner Grawitz-Tumor), welches häufiger ist.

13.11.1 Nierenzellkarzinom (malignes Hypernephrom)

Das Nierenzellkarzinom tritt vorwiegend im 4. und 5. Lebensjahrzehnt auf.

Die Symptomatik ist vielfach über lange Zeit, gelegentlich sogar jahrelang, kaum ausgeprägt. Der erste Hinweis kann dann als Zufallsbefund eine Mikrohämaturie sein. Eine Makrohämaturie zeigt schon den Einbruch in das Nierenbecken an. Sie wird dennoch oft vom Patienten ungenügend beachtet.

Jede Makrohämaturie, die auch durch andere Tumoren des Harntraktes verursacht sein kann, muß als tumorverdächtig gelten, bis durch subtile Untersuchungen das Gegenteil bewiesen ist.

Für die Diagnostik stehen die *Sonographie*, die *Ausscheidungsurographie* (Abb. 13.26), das Computertomogramm und bei weiterbestehendem Verdacht die Arterio- und Venographie zur Verfügung.

Gelegentlich sind sonographie-gestützte Punktionen mit zytologischer Untersuchung oder eine Probefreilegung indiziert.

Die klassische *klinische Trias des Nierentumors* (Flankenschmerz, palpable Resistenz, Hämaturie) ist ein Spätsyndrom.



Abb. 13.26 Nierenzellkarzinom (malignes Hypernephrom). Ausscheidungsurogramm; Kompressionseffekt an der linken unteren Kelchgruppe von lateral.

Unspezifische Zeichen sind Gewichtsverlust, Temperaturen, Appetitlosigkeit, sehr hohe BSG und Anämie, aber auch Polyglobulie (Erythropoetinbildung) und Leukozytose. Je nach lokaler Tumorausbreitung ergeben sich zusätzliche Symptome (Obstruktion der V. cava oder der Ureteren, Varikozelen). Oft fällt der Patient erstmals durch Metastasen in Lunge, Skelett oder Gehirn auf.

Die kausale Therapie besteht in der Operation in Form einer Nephrektomie. Auch eine Teilresektion ist in seltenen Fällen möglich.

Zur Therapieplanung ist eine Ausbreitungsdiagnostik mit Computertomographie und Knochenszintigraphie, oft auch mit Cavographie und Arteriographie erforderlich.

Zur Optimierung der Operationsbedingungen wird häufig kurz vor Eingriff die Nierenarterie verschlossen. Dies wird auch als Palliativmaßnahme zur Tumorverkleinerung eingesetzt. Chemotherapie und Bestrahlung spielen in der Behandlung keine Rolle.

Die Prognose hängt vom Ausbreitungsstadium bei Therapiebeginn ab. Als Besonderheit des Hypernephroms gilt die große Variabilität der Überlebenszeiten. Selbst bei diffuser Metastasierung kann die Überlebenszeit noch mehr als 10 Jahre betragen.

Sehr selten ist eine spontane Regression von Metastasen zu beobachten, besonders nach Entfernung des Primärtumors.

13.12 Nierentuberkulose

Die Nierentuberkulose ist eine der heute seltenen Manifestationen der postprimären Tuberkulose.

Die Erreger gelangen während der primären Dissemination in die Nierenrinde und können dort jahrelang ruhen. Bei einer Exazerbation breiten sie sich unter Granulombildung, Verkäsung und Kavernenbildung lokal und intrakanalikulär deszendierend aus. Dabei werden das Parenchym, das Kelchsystem, die Ureteren, die Harnblase und insbesondere die männlichen (Prostatitis, Epididymitis u. a.), selten die weiblichen Genitalorgane einbezogen.

Eine Symptomatik der Erkrankung fehlt über lange Zeit. Später können allgemeine Zeichen der Infektion (Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß), Flankenschmerzen, eine therapieresistente Zystitis, Makrohämaturie und Beschwerden von Seiten der betroffenen Genitalorgane hinzukommen.

Für die Diagnose ist es wichtig, bei allen rezidivierenden unklaren Urinbefunden, insbesondere wenn übliche Erreger nicht nachweisbar sind, Spezialkulturen auf Tuberkelbakterien anzusetzen.

Im Ausscheidungsurogramm sieht man, je nach Stadium der Erkrankung, Papillendestruktionen, Höhlenbildungen, Ureterstenosen, Parenchymverkalkungen oder eine „stumme Niere“. Beim Mann empfiehlt sich auch die Anfertigung eines Urethrozystogramms (Prostatakavernen).

Die konservative Therapie mit Tuberkulostatika erfolgt in Spezialkliniken. Nur selten sind organerhaltende Operationen, noch seltener Nephrektomien notwendig.

Weiterführende Literatur

Brass, H. (Hrsg.): Manuale nephrologicum, Lehr- und Nachschlagewerk Dustri, Deisenhofen 1994.

Coe, F. L. et al.: The 1996 Year Book of Nephrology. Mosby, St. Louis 1996

Coe, F. L., Parks, J. H.: Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment. Mosby, St. Louis 1995

Grunfeld, J.-P. et al.: Advances in Nephrology. Mosby, St. Louis 1995

Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W. (Hrsg.): Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4. Aufl. 2. Band: Niere, Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt usw. Thieme, Stuttgart – New York 1992

Jacobson, H. R. et al.: The Principles and Practice of Nephrology. Mosby, St. Louis 1995

Kuhlmann, U., Walb, D.: Nephrologie. Thieme, Stuttgart 1987

Massry, Sh. G., Glassock, R. J.: Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore – Hongkong – London – Sydney 1989

Natusch, R., Ditscherlein, G.: Nierenbiopsie. Ambrosius-Barth-Verlag, Leipzig 1976

Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D. (Hrsg.): Nierenkrankheiten. 5. Aufl., Thieme, Stuttgart 1988

Schulz, W. (Hrsg.): Systemerkrankungen und Niere. Dustri-Verlag, Deiselhofen, 1989

Sönnichsen, N., Apostoloff, E. (Hrsg.): Autoimmunkrankheiten. 2. Aufl., Fischer, Jena 1992

Williams, G., Mallick, N. P.: Color Atlas of Renal Deseases. Mosby, St. Louis 1994

14 Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts

R. NATUSCH, U. GÖBEL

14.1	Einführung	793
14.2	Natrium- und Wasserhaushalt	795
14.3	Störungen des Kaliumhaushalts	797
14.4	Störungen des Magnesiumhaushalts	797
14.5	Störungen des Säuren-Basen-Stoffwechsels	798
14.6	Niere und Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts	799
14.7	Therapeutische Prinzipien	800
	Weiterführende Literatur	802

14.1 Einführung

Die Nieren haben bei der Erhaltung des „inneren Milieus“ eine besondere Aufgabe und sind entscheidend an der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes und des Säuren-Basen-Status beteiligt.

Dieses nur in gewissen Grenzen variable innere Milieu sichert die Funktionsfähigkeit lebenswichtiger Prozesse. Körperwasser und Ionen verteilen sich in typischer Weise auf die beiden im Fließgleichgewicht befindlichen Kompartimente, den *intrazellulären* und den *extrazellulären Raum*.

Der extrazelluläre Raum kann weiter in den interstitiellen und den intravasalen Raum unterteilt werden (Abb. 14.1).
Intrazellulär ist das Kalium, extrazellulär das Natrium das Hauption.

Die Konzentrationsgradienten werden mit Hilfe energieabhängiger Membranenzyme (ATPasen) aufrechterhalten. Die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgt vorwiegend über die Nieren, die durch Hormone (Adiuretin, Aldosteron, natriuretischer Faktor), durch nervale Faktoren und durch die Hämodynamik gesteuert werden. Daneben spielen die Lunge, die Haut und der Darm als Ausscheidungsorgane eine Rolle, insbesondere auch bei pathologischen Veränderungen.

Vorwiegend aus didaktischen Gründen werden die pathologischen Zustände eingeteilt in

- Störungen der Flüssigkeitsmenge (Hyperhydration, Dehydration)
- Störungen der ionalen Zusammensetzung (z. B. Hyperkaliämie)
- Veränderung der Gesamtkonzentration osmotisch aktiver Substanzen (hypertone oder hypotone Körperflüssigkeiten)
- Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes.

Vielfach finden sich diese genannten Veränderungen kombiniert.

Zur Diagnostik der aktuell vorliegenden Abweichungen sind anamnestische Hinweise, klinische Symptome und spezielle Untersuchungen heranzuziehen.

Aus der *Anamnese* wird man Angaben zur Flüssigkeitsaufnahme (Durst, Trinkverhalten, Infusionen), zu möglichen Verlusten (Erbrechen, Durchfall, Schweißausbrüche, Körpertemperatur, Urinmenge, Ernährungsweise), zu bereits bekannten renalen oder hormonellen Erkrankungen und zur Medikamenteneinnahme (Diuretika u. a.) erhalten.

Bei der *körperlichen Untersuchung* hat man auf Symptome wie Ödeme, Hautturgor, Dyspnoe, Feuchtigkeit der Zunge, Blutdruck und Herzfrequenz, Reflexverhalten sowie die Bewußtseinslage zu achten.

Für die *Laboruntersuchungen* stehen das venös oder arteriell gewonnene Plasma oder Serum als Teil der extrazellulären Flüssigkeit zur Verfügung, da die Untersuchungsmethoden des interstitiellen oder intrazellulären Raumes im allgemeinen zu aufwendig sind. Mangel- oder Überschußzustände an bestimmten Ionen sind aus diesen Flüssigkeiten jedoch nicht verläßlich erkennbar (z. B. Kaliummangel trotz Normokaliämie).

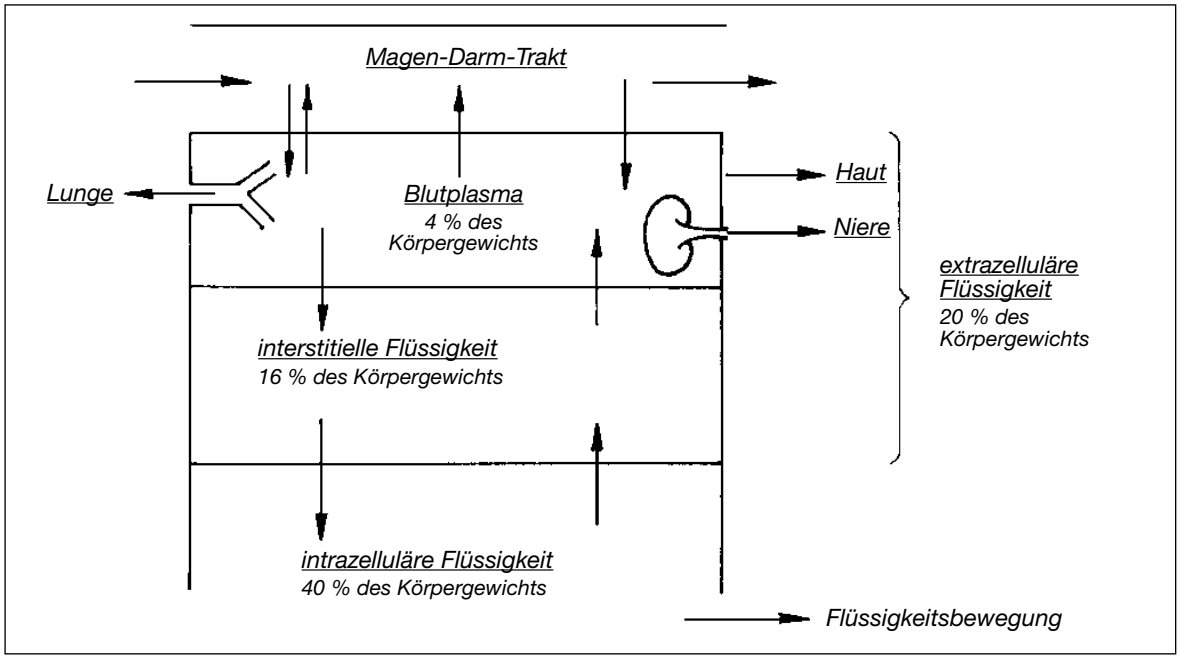


Abb. 14.1. Schema der Flüssigkeitsräume und der Flüssigkeitsbewegungen beim Erwachsenen (nach Gamble)

Obwohl diese Einschränkungen bestehen, gehört die Analyse der Hauptkationen Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium sowie der Anionen Chlorid, Bikarbonat und Phosphat im Serum zur Basisdiagnostik.

Die Bestimmung der *Osmolalität* von Serum und Urin (= Anzahl der osmotisch aktiven Teilchen pro Liter, gemessen in mosmol/l) und ihres Verhältnisses zueinander kann z. B. bei der Differenzierung einiger Formen des akuten Nierenversagens nützlich sein. Sie wird mit entsprechenden Laborgeräten gemessen, kann aber für das Serum überschlagsmäßig bestimmt werden mit der Formel: Osmolalität (mosmol/l) = $2 \times (Na^+ + K^+)$ + Glucose + Harnstoff (alle Parameter in mmol/l; Normwerte: Serum 275–310 mosmol/l, Urin 700–1200 mosmol/l).

Ein weiterer wichtiger Laborwert ist das *Serum-Gesamteiweiß,* das bei allen Arten der Dehydration vermehrt und bei der Hyperhydration vermindert ist. In gleicher Weise reagiert der Hämoglobinwert. Dagegen wird der Hämatokritwert (Hk, PCV) zusätzlich durch die Plasmaosmolalität beeinflußt, da ein hypertones Plasma durch osmotischen Wasserentzug das Erythrozytenvolumen (MCV) und damit den Hämatokrit in Relation zum gemessenen Hämoglobinwert verkleinert.

Hypotones Plasma führt zur Schwellung von Erythrozyten (und der übrigen Körperzellen) und zu relativem Anstieg des Hk (Tab. 14.1).

Die *Urinmenge* geht im allgemeinen bei der Dehydration zurück, wenn nicht die renale Ausscheidungsstörung die Ursache war (z. B. Diabetes insipidus, polyurische Phase des akuten Nierenversagens, chronische Niereninsuffizienz). Andererseits ist bei der Hyperhydration meist keine Polyurie zu finden (z. B. akutes oligo-anurisches Nierenversagen, terminale Niereninsuffizienz, Entstehungsphase von Ödemen und Aszites).

Die Feststellung der im Urin ausgeschiedenen Ionen Natrium (normal 170–250 mmol/d) und Kalium (normal 60–80 mmol/d) kann Einblick in die Ursachen einer Elektrolytstörung geben.

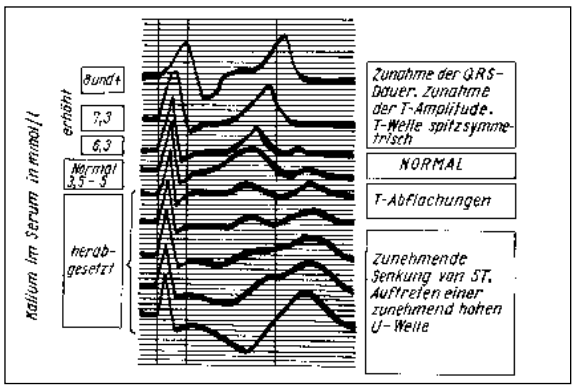


Abb. 14.2 Schema der Elektrokardiogrammveränderungen bei Hyper- und Hypokaliämie (nach Ritter und Fattorusso)

Tabelle 14.1 Ursachen und Symptomatik der Dehydratationszustände. Allgemeine Symptomatik: Durst, fehlende Speichelsekretion, „trockene Haut“ (stehende Hautfalten), Blutdruckerniedrigung, Kollapsneigung, Zunahme der Herzfrequenz, Gewichtsabnahme

Bezeichnung	Verlust		Ursache	Spezielle Symptomatik	
	Natrium	Wasser			
Isotone Dehydratation	gleich	gleich	Erbrechen und Durchfälle (Pylorusstenose, Gastroenteritis, Kolitis, Peritonitis, Ileus)	Hb↑ Hk↑ Na n	mittl. Erythrozytenvol.-n Eiweiß↑ Dichte↑
Hypotone Dehydratation	mehr	weniger	Na-Mangel (Addison, renaler Salzverlust)	Hb↑ Hk↑ Na↓	mittl. Erythrozytenvol.-↑ Eiweiß↑ Dichte↓
Hypertone Dehydratation	weniger	mehr	mangelhafte Wasserzufuhr (Durstexsikkose), Gesteigerter Wasserverlust (profuse Schweißsekretion, Diabetes insipidus, polyurisches Stadium des akuten Nierenversagen)	Hb↑ Hk n Na↑	mittl. Erythrozytenvol.-↓ Eiweiß↑ Dichte↓

Weitere Hilfsmittel bei der Beurteilung des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind Röntgen-Aufnahmen des Thorax (Herzgröße, Flüssigkeitslunge, Lungenstauung), EKG-Ableitungen (insbesondere Hinweis auf Hypo- und Hyperkaliämie) (Abb. 14.2) und der Säuren-Basen-Status nach Astrup.

14.2 Natrium- und Wasserhaushalt

Symptome und Ursachen der verschiedenen Zustände von Wasserdefizit *(Dehydration)* und Wasserüberschuß *(Hyperhydration)* finden sich in der Tab. 14.1 und 14.2.

Da der Natriumhaushalt mit unterschiedlichen Störungen des Gesamtwassergehaltes verbunden ist, erfolgt eine gemeinsame Besprechung.

Entsprechend der Osmolalität unterscheidet man in hypotone, isotone und hypertone Veränderungen. Ursachen sind Verluste der unterschiedlich zusammengesetzten Körperflüssigkeiten (Tab. 14.3), inadäquate Zufuhr von Salzen oder Lösungen sowie fehlerhafte hormonelle oder zentralnervöse Regulationskreise.

Zur Einordnung der *Hyponatriämie* sind folgende pathophysiologischen Zustände von Bedeutung: Pseudohyponatriämie, hypotone und hypertone Hyponatriämie.

Die Pseudohyponatriämie wird durch einen zu hohen Lipid- oder Proteinanteil im Serum, sowie durch Paraproteine, vorgetäuscht. Gibt es keine Hinweise für eine solche Fehlinterpretation, so teilt man die Hyponatriämie (< 130 mmol/l) entsprechend dem Volumenzustand ein.

Hier ist die Natriumkonzentration im Spontanurin hilfreich: ist diese unter 30 mmol/l, so spricht dies für eine *Hypovolämie.*

Wichtige klinische Kriterien sind Blutdruck, Puls, Haut- und Schleimhautturgor sowie die Anwesenheit von Ödemen.

Ursache für eine Hypovolämie sind gastrointestinale und renale Verluste in den sogenannten dritten Raum.

Die Behandlung erfolgt mit Infusionen von 0,9%iger Kochsalzlösung.

Häufigste Ursache einer *Hypervolämie* sind Leberzirrhose, Herzinsuffizienz und nephrotisches Syndrom.

Die geeignete Therapie ist eine Salz- und Wasserrestriktion.

Eine *isovolämische Hyponatriämie* wird meist durch eine vermehrte Adiuretin-Wirkung induziert, die z. T. durch Pharmaka hervorgerufen wird, insbesondere durch Zytostatika, Chlorpropamid, Carbamazepin, Psychopharmaka, Clofibrat, nichtsteroidale Antirheumatika, Captopril, Clonidin u. a.

Tabelle 14.2 Ursachen und Symptomatik der Hyperhydrationszustände

Bezeichnung	Verlust		Ursache	Spezielle Symptomatik
	Natrium	Wasser		
Isotone Hyperhydration	gleich	gleich	wiederholte Bluttransfusion, unkritische Zufuhr isotoner Infusionslösungen Ödeme bei Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose	Hb↓ mittl. Erythrozytenvol.- Hk→ n Na n Eiweiß↓ Dichte n Erythrozytenzahl↓ generalisierte Ödeme!
Hypotone Hyperhydration (sog. Wasservergiftung)	weniger	mehr	übermäßige Zufuhr elektrolytfreier Lösungen, gestörte Ausscheidungsfunktion der Nieren (akute und chronische Nierenerkrankungen, chron. Darmentzündungen, postoperative Phase)	Hb↓ mittl. Erythrozytenvol.- Hk n ↑ Na↓ Eiweiß↓ Dichte↓ Erythrozytenzahl↓ geringe Ödeme! Adynamie, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Verwirrtheit, Apathie, Somnolenz, Oligurie-Anurie (Lungenödem, Krämpfe, Koma)
Hypertone Hyperhydration	mehr	weniger	übermäßige parenterale NaCl-Zufuhr	Hb↓ mittl. Erythrozytenvol.- Hk↓ ↓ Na↑ Eiweiß↓ Dichte↑ Erythrozytenzahl↓

Eine durch Tumoren, ZNS- und pulmonale Erkrankungen hervorgerufene inadäquate Adiuretin-Sekretion, bezogen auf die Plasmaosmolarität, wird als „Syndrom der inadäquaten Adiuretin-Sekretion“ bezeichnet.

Ursache ist die Unfähigkeit der Niere zu einer maximalen Urinverdünnung trotz niedriger Plasmaosmolarität (Urinosmolarität > 100 mmol/l, Urinnatrium > 20 mmol/l). In seltenen Fällen führen hormonelle oder psychische Ursachen zur Hyponatriämie.

Die Behandlung der isovolämischen Hyponatriämie ist die Wasserrestriktion.

Ein wichtiger Faktor ist dabei der Zeitraum, in dem sie entstanden ist. Unbehandelt kann sie zum Tod durch Hirnödem führen. Der Ausgleich einer derartigen lebensbedrohlichen Hyponatriämie darf keinesfalls zu schnell erfolgen. So sollte der Natriumserumspiegel nicht schneller als 1–2 µmol/h ansteigen, da sonst die Gefahr einer zentralen pontinen Myelinolyse besteht.

Eine *Hypernatriämie* liegt vor, wenn der Serumwert des Natriums > 150mmol/l beträgt.

Die Zuordnung einer Hyper-, Hypo- und Euvolämie ist auch hier für die Einordnung wichtig.

Die Hypernatriämie spielt klinisch eine geringere Rolle als der Natriummangel, da beim wachen Patienten nur selten eine Störung des Durstmechanismus zur Hypernatriämie führt.

Bei starken renalen Verlusten durch osmotische Diurese (Urinnatrium > 20 mmol/l) bzw. extrarenale Verluste durch starkes Schwitzen (Urinnatrium < 10mmol/l) wird der Wasserverlust durch hypotone Lösung ersetzt (Wasserverlust > Natriumverlust).

Der vorwiegende Verlust von Wasser ist beim nephrogenen oder zentralen Diabetes insipidus und durch eine erhöhte Perspiratio insensibilis bedingt und durch Wasser auszugleichen. Die vermehrte orale Natriumzufuhr, sowie durch eine Infusion hypertoner NaCl-haltiger Lösungen oder auch durch eine zu hohe Natriumbikarbonatinfusion bei Reanimation sind weitere wichtige Ursachen der Hypernatriämie. Der Ausgleich erfolgt durch Diuretika- und Wasserzufuhr.

Tabelle 14.3 Elektrolytkonzentrationen verschiedener Sekrete des Magen-Darm-Traktes, des Schweißes, des Liquor cerebrospinalis und des Plasmas. Mittelwerte und (Maxima) (nach Bernstein, Geigy, Lochwood, Moore und Moll)

	Na^+ mmol/l	K^+	Cl^+	HCO_3
Speichel	44 (78)	21 (29)	40	
Magensaft	60 (116)	12 (17)	84 (154)	14
Galle	149 (164)	5 (12)	101 (118)	40
Pankreassekret	141 (153)	5 (7)	77 (95)	114
Dünndarmsaft				
Miller-Abbott-Sonde	111 (148)	5 (8)	104 (137)	
Sekretion durch Coecostomie	80	21	48	
Diarrhoen	150 (350)	15 (70)		
Schweiß	58	10	45	
Liquor cerebrospinalis	147	3	125	21
Blutplasma	142	4,4	103	25

14.3 Störungen des Kaliumstoffwechsels

Relativ geringe Abweichungen der Kaliumkonzentration im Plasma sind von großer Bedeutung für Erregungs- und Kontraktionsvorgänge.

Hypokaliämie

Eine *Hypokaliämie* (unter 3,8 mmol/l) bewirkt die folgende Symptomatik: Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ileus mit oft erheblicher Flüssigkeitsretention im Darmlumen (sog. transzelluläre Wassereinlagerung im Organismus; sonstige klinische Zeichen der Überwässerung können fehlen!), Reflexe zunächst gesteigert, später fehlend, weiche teigige Muskulatur, Muskelschwäche bis zur Muskellähmung, im EKG Niedervoltage, ST-Senkung, T-Abflachung, deutliche U-Wellen (Abb. 14.2). Zu beachten ist die gesteigerte Digitalisempfindlichkeit des Herzens.

Eine Ursache der Hypokaliämie liegt in mangelnder Zufuhr, insbesondere bei länger dauernden kaliumfreien Infusionen.

Renale Verluste treten bei einigen seltenen angeborenen Tubulopathien, bei der sog. Kaliumverlustniere (chronische Pyelonephritis), insbesondere aber iatrogen durch eine Therapie mit Saluretika auf.

An einen Hyperaldosteronismus (primär oder sekundär) und das Cushing-Syndrom sollte gedacht werden. Auch chronische Durchfälle und Laxantienabusus bewirken eine Hypokaliämie.

Hyperkaliämie

Die Symptomatik einer *Hyperkaliämie* (über 5,5 mmol/l) umfaßt: Übelkeit, Darmkrämpfe, Durchfall, Herzrhythmusstörungen, im EKG spitze T-Wellen, Verschwinden der P-Wellen, ST-Senkung, Verbreiterung des QRS-Komplexes, Überleitungsstörungen (Abb. 14.2), Gefahr des Herzstillstandes bei Werten über 7–8 mmol/l, oft ohne vorangehende klinische Zeichen.

Die häufigste Ursache der Hyperkaliämie ist die renale Ausscheidungsschwäche infolge höhergradiger akuter oder chronischer Niereninsuffizienz.

Die damit meist verbundene Azidose trägt durch Eintritt von H^+-Ionen in die Zellen und damit gekoppeltem Austritt von K^+-Ionen zur Hyperkaliämie des Extrazellularraumes bei.

Iatrogene Formen können bei der Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika oder ACE-Hemmern und bei der Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Aldosteronantagonisten), insbesondere bei zusätzlicher Kaliumgabe oder bei bestehender Niereninsuffizienz auftreten.

Auch an das Bestehen eines M. Addison muß bei unklarer Hyperkaliämie gedacht werden.

Wichtig ist, daß durch fehlerhafte Blut-Abnahmetechnik (Hämolyse mit Freiwerden des intrazellulären Kaliums) eine Hyperkaliämie vorgetäuscht werden kann.

Selten ist eine Pseudo-Hyperkaliämie, die durch extrakorporalen Zellzerfall bei Thrombozytämie und Leukämie entsteht. Große Nekrosen oder Hämatome setzen bei ihrer Absorption ebenfalls beträchtliche Kaliummengen frei.

14.4 Störungen des Magnesiumhaushalts

Mg^{++}-Ionen kommen vorwiegend intrazellulär vor und sind für viele Enzymreaktionen unentbehrlich, wobei sie als Kofaktor wirken. Sie beeinflussen die Reizschwelle von Nervenfasern, den Blutdruck durch Vermin-

derung des peripheren Gefäßwiderstandes sowie die Sekretion des Parathormons.

Im Blutplasma liegt ihre Konzentration bei 1 mmol/l. Der tägliche Bedarf beträgt 300 mg. Der Bedarf erhöht sich in der Schwangerschaft, während der Zeit der Laktation und bei Verlust von Körperflüssigkeit. Magnesium wird im Dünndarm resorbiert und vorwiegend renal ausgeschieden. Thyroxin fördert die Resorption von Mg^{++} im Darm und erhöht den intrazellulären Mg^{++}-Spiegel. Die Hälfte des Gesamtkörpermagnesiums (etwa 25 g) befindet sich im Skelettsystem. Nur 5 % liegt als extrazelluläres Kation vor.

Hypomagnesiämie

Die häufigste Ursache eines Magnesiummangels ist die ungenügende Resorption infolge gastrointestinaler Erkrankungen.

Eine vermehrte renale Magnesiumausscheidung kann angeboren oder erworben sein, so u. a. durch Antibiotika (Aminoglycoside, Cisplatin, Diuretika).

Auch beim Alkoholiker ist eine vermehrte renale Ausscheidung nachweisbar, wobei eine komplexe Störung vorliegt. Endokrine Erkrankungen wie Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose und Hyperaldosteronismus können ebenfalls einen Magnesiummangel herbeiführen.

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch nervöse Störungen, Schwindelanfälle, Tetanie und Gewebsverkalkungen, aber auch durch akut auftretende Apathie, Müdigkeit, Übelkeit, Inappetenz und Erbrechen.

Bei der physikalischen Untersuchung lassen sich Muskelfibrillationen, eine spastische Muskulatur, Tremor, Hyporeflexie sowie Herzrhythmusstörungen feststellen. Die Zeichen nach Trousseau und Chvostek sind positiv.

Die Therapie kann je nach Ausmaß und Ursache oral oder parenteral durch Substitution erfolgen. Zu beachten ist, daß ein aktueller Magnesiumserumspiegel nicht immer eine reale Auskunft über das Ausmaß einer Mangelsituation gibt.

Hypermagnesiämie

Die häufigste Ursache der Hypermagnesiämie ist das Vorliegen einer Niereninsuffizienz. Sie wird besonders bei einer erhöhten Magnesiumzufuhr beobachtet.

Die klinische Symptomatik zeigt sich in Abhängigkeit des Magnesiumspiegels bei 3–5 mg/dl in Form von Übelkeit, Erbrechen, bei 4–7 mg/dl in Form von Schläfrigkeit, Muskelschwäche und Bradykardie und bei > 10 mg/dl als Koma, Atemstillstand und Herzstillstand.

Die Behandlung besteht bei lebensbedrohlichen Erscheinungen in parenteraler Calciumzufuhr. Bei Niereninsuffizienz ergibt sich die Notwendigkeit einer Akutdialysetherapie.

14.5 Störungen des Säuren-Basen-Stoffwechsels

Der Säuregrad der Körperflüssigkeit wird durch verschiedene Puffersysteme (Proteine, Hämoglobin, Phosphate, Bicarbonat) sowie durch die regulierenden Organe Lunge und Niere mit pH-Werten zwischen 7,44 und 7,36 konstant gehalten.

Die Lunge reguliert den Säuregrad auf reflektorischem Wege durch Hyper- bzw. Hypoventilation über die Kohlendioxidabgabe. Die Niere kann die Ausscheidung des Bicarbonations variieren und außerdem durch die Synthese des Ammoniumions die Elimination von Wasserstoffionen beeinflussen.

Der mathematische Zusammenhang dieser Regulationsprinzipien ist durch die Gleichung von Henderson-Hasselbalch gegeben

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3}{H_2O \times CO_2}$$

Bei primären pathologischen Veränderungen des CO_2-Partialdruckes spricht man von respiratorischen Störungen.
Alle anderen, durch zelluläre Stoffwechselstörungen oder renale Ausscheidungsinsuffizienz bewirkten pH-Abweichungen werden als metabolische Störungen bezeichnet. Sie sind an Veränderungen der HCO_3^--Konzentration erkennbar.

Primär pulmonale Veränderungen werden durch allmähliche Anpassung der renalen HCO_3^-- und Ammonium-Ausscheidung bezüglich des pH-Wertes ausgeglichen.

Primär metabolische Veränderungen bewirken eine rasche Anpassung der Ventilation an die Bedürfnisse der pH-Konstanz.

Je nachdem, ob durch die reaktiven Anpassungsvorgänge ein normaler oder ein noch außerhalb der Norm liegender pH-Wert resultiert, spricht man von kompensierter bzw. nicht kompensierter Azidose bzw. Alkalose.

Für die Diagnose muß die pH-Bestimmung nach der von Astrup entwickelten Mikromethode, bei der man außer dem aktuellen pH auch den pCO_2, die aktuelle HCO_3-Konzentration, das Standardbicarbonat und den Basenüberschuß ermitteln kann, als optimal angesehen werden.

Gemäß der Gleichung von Henderson-Hasselbalch erkennt man Azidosen an einem Abfall von CO_2 (respiratorische Azidose).

Metabolische Azidosen entstehen durch vermehrten Anfall organischer Säuren (Ketonkörper bei Diabetes und Hunger, Milchsäure als Folge einer Gewebshypoxie) oder durch die Unfähigkeit der Nieren, H^+-Ionen ausreichend zu eliminieren (akute und chronische Niereninsuffizienz, spezielle Tubulusstörungen).

Verlust von HCO_3-reichen Körpersekreten (Darm-, Gallensekret) führt ebenfalls zu metabolischer Azidose. Bei allen Formen beobachtet man am Patienten die vertiefte Atmung, die die Kompensationsmechanismen zur Senkung der CO_2-Spannung widerspiegelt.

Zum pCO_2-Anstieg und damit zur *respiratorischen Azidose* kommt es bei den verschiedenen Erkrankungen, die zu alveolärer Hypoventilation führen (Störungen des Atemzentrums, bronchopulmonale Veränderungen).

Die insgesamt selteneren Alkalosen äußern sich im Anstieg von HCO_3^- (metabolische Alkalose) oder im Abfall des pCO_2 (respiratorische Alkalose).

Ursachen der *metabolischen Alkalose* können Erbrechen von H^+- und chloridreichem Magensaft sowie eine Diuretikatherapie sein (Verlust von Chlorionen mit der Folge eines kompensatorischen HCO_3-Anstiegs).

Wichtig ist die Kenntnis der sog. *hypokaliämischen Alkalose,* bei der ursächlich nur ein Kaliummangel vorliegt.

Durch Austritt des Kaliums aus den Zellen, der aber mit dem Eintritt von Natrium- und Wasserstoffionen in die Zelle verbunden ist, kommt es zur *intrazellulären Azidose* und zur *extrazellulären (hypokaliämischen) Alkalose.*

Respiratorische Alkalosen entstehen durch Hyperventilation (psychogen, bei Vitien mit Rechts-Links-Shunt, bei ZNS-Erkrankungen, durch medikamentöse Beeinflussung, bei unkontrollierter Beatmung).

14.6 Niere und Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts

Aus der Stellung der Nieren bei der Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Stoffwechsels ergibt sich, daß primäre Nierenerkrankungen schwere Störungen verursachen können. Andererseits bewirken primäre Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sekundäre Veränderungen der Nierenfunktion. Eine akut einsetzende Oligo- oder Anurie unterschiedlicher Ätiologie kann, je nach therapeutischer Führung, zu den verschiedenen Formen der Hyperhydration führen. *Hyperkaliämie und Azidose sind die Folgen einer Ausscheidungsschwäche.*

In der polyurischen Phase des akuten (nephrotoxischen oder kreislaufbedingten) Nierenversagens kommt es hingegen zu einer Dehydration, die wegen des Versagens der Regelmechanismen oft mit einer Hyponatriämie und Hypokaliämie verbunden ist.

Bei der chronischen Niereninsuffizienz tritt eine osmotische Diurese auf, die ebenfalls zur Exsikkose mit Natrium- und Kaliumverlust führen kann.

In fortgeschrittenen Stadien findet man aber fast stets eine Hyperkaliämie und eine Azidose sowie eine hypotone Hyperhydration.

Eine weitere Folge der chronischen Niereninsuffizienz ist die *Hyperphosphatämie,* die bereits frühzeitig (Kreatininwerte um 2,4 bis 3,6 mg/dl) zu einem sekundären Hyperpara-

thyreoidismus führt und damit Teilursache der renalen Osteopathie ist.

Die ebenfalls bestehende *Hypercalcämie* wird einerseits durch die Bindung an Phosphat und andererseits durch die mangelhafte Calciumabsorption im Darm verursacht. Letztere entsteht durch den Ausfall des resorptionsfördernden 1,25-Dihydroxycholecalciferol, zu dessen Synthese die insuffiziente Niere nicht mehr ausreichend in der Lage ist.

Schwere Durchfälle oder anhaltendes Erbrechen können eine Dehydration mit Verminderung der Nierendurchblutung verursachen, was zu einem funktionellen, im Gegensatz zum akuten Nierenversagen schnell reversiblen und geringgradigen Anstieg harnpflichtiger Substanzen führen kann.

Eine *chronische Hypokaliämie* bewirkt unabhängig von ihrer Ursache Tubulusschäden mit Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit und gesteigerter Infektionsanfälligkeit der Nieren.

Eine längerbestehende *Hypocalcämie* kann Ursache von Parenchymverkalkungen und Nephrolithiasis sein. Akut kommt es zu Polyurie und Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin, der bei Beseitigung der Hypercalcämie voll reversibel ist.

14.7 Therapeutische Prinzipien

Das therapeutische Grundprinzip besteht darin, festgestellte Mangelzustände durch orale oder parenterale Zufuhr zu kompensieren.

Hierzu stehen eine Reihe von Standard-Infusionslösungen zur Verfügung. Mit *1 molaren* Lösungen kann man die Substitution zielgerichtet für den Einzelfall gestalten.

Bei Überschuß an einzelnen Elektrolyten oder Wasser, versucht man die Zufuhr zu vermindern, die enterale oder renale Ausscheidung zu steigern oder ggf. apparative Methoden anzuwenden.

Bei der *hypertonen Dehydration* verabreicht man salzarme oder salzfreie Lösungen.

Die *isotone Dehydration* wird mit Lösungen korrigiert, die der Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeiten entsprechen (ggf. auch Plasma, Vollblut).

Bei der *hypotonen Dehydration* geringer Ausprägung kann man isotone Flüssigkeiten infundieren (physiologische Kochsalzlösung), während stärkere Hypotonie (Na unter 125 mmol/l) den Ersatz durch hypertone Lösungen erfordert (Zusatz der 1 molaren NaCl-Lösung zu anderen Basislösungen). Das therapeutische Problem besteht in solchen schweren Fällen darin, einen zu raschen Anstieg der Osmolalität zu vermeiden, weil sonst die osmotisch bedingte, zerebrale Volumenverringerung zu gefährlichen Gefäßrupturen führen kann. Die zur Korrektur erforderlichen Flüssigkeitsmengen sind wegen der Mitbeteiligung des Intrazellularraumes oft schwierig abzuschätzen. Auch die von verschiedenen Autoren angegebenen Formeln sind unzuverlässig.

Allgemein kann man davon ausgehen, daß Verluste bis zu 2l keine ernsten Krankheitsbilder verursachen. Defizite um 4l bewirken bereits eindrucksvolle Symptome mit allgemeiner Schwäche und Apathie, während Verluste um 6l schwerste Störungen mit erheblichen Kreislaufreaktionen, Bettlägerigkeit und höhergradigen Bewußtseinsstörungen einhergehen.

Ein objektives Maß zur Kontrolle der Volumensubstitution ist der zentrale Venendruck (normal 1,0–1,2 kPa = 10–12 cm Wassersäule).

Auch die wiedereinsetzende Diurese, Puls- und Blutdruckkontrollen und die Füllung der Halsvenen können Hinweise auf den ausreichenden Ersatz geben.

Aus der in Tabelle 14.3 dargestellten Zusammensetzung verschiedener Körperflüssigkeiten lassen sich Anhaltspunkte für die notwendige Substitution verschiedener Plasmabestandteile gewinnen, indem man die Verlustmengen beim betreffenden Patienten abschätzt.

Zur Korrektur von Abweichungen im Elektrolyt- bzw. Säuren-Basen-Haushalt dienen die folgenden Hinweise:

Na-Substitution (NaCl)	Na^+-Konz. (Soll) – Na^+-Konz. (Ist) × 0,2 KM (kg) (nicht bei hypotoner Hyperhydration!)
K-Substitution (KCl)	Hypokaliämie über 3mmol/l: Bedarf 100–200 mmol Hypokaliämie unter 3 mmol/l: Bedarf 200–400 mmol

Azidose	Korrektur mit l molarer $NaHCO_3$-Lösung (Zusatz zu anderen Trägerlösungen möglich): erforderliche Menge in ml = KM (kg) × Basenüberschuß × 0,3

Hyperhydration erfordert die Reduktion der Flüssigkeitszufuhr, die einigen Patienten in Verbindung mit ihrem Grundleiden sehr schwer fällt.

Sie ist besonders auch bei der hypotonen Hyperhydration zu beachten, die nicht etwa auf Grund der im Plasma bestimmten erniedrigten Natriumkonzentration die Zufuhr von weiterem Natrium, sondern den strikten Flüssigkeitsentzug erfordert.

In allen Fällen kann außerdem die Anwendung von Diuretika zur Ausschwemmung überschüssigen Natriums und Wassers versucht werden.

Bei ursächlicher Störung der Nierenfunktion muß die Indikation für die Anwendung eines Dialyseverfahrens überprüft werden. Die Behandlung der Grundkrankheit (Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom u. a.) muß, wenn möglich, umgehend eingeleitet werden.

Eine leichte *Hypokaliämie* kann allein durch Diät (Fruchtsäfte, Obst, Nüsse) korrigiert werden.

Auch Kaliumchlorid enthaltende Zubereitungen oder andere Kaliumsalze können oral verabreicht werden.

Nur eine ausgeprägte Hypokaliämie oder die Unmöglichkeit der oralen Korrektur erfordern die parenterale Substitution, die wegen der möglichen raschen Änderung der Serumkaliumwerte streng überwacht werden muß.

Es sollten pro Stunde nicht mehr als 15–20 mmol KCl infundiert werden. Als Tageshöchstdosen werden meist 120–150 mmol angegeben, die aber bei einigen Krankheitsbildern deutlich überschritten werden müssen (z. B. diabetisches Koma). Dann sind allerdings häufigere Serumkaliumkontrollen nötig.

Wegen der Gefahr einer iatrogenen Hyperkaliämie sollen keine kaliumhaltigen Lösungen bei Oligurie oder Anurie infundiert werden.

Die *Hyperkaliämie* erfordert zunächst ebenfalls diätetische Maßnahmen. Durch Korrektur einer begleitenden Azidose kann bereits eine deutliche Senkung des Kaliumspiegels gelingen. Auch die Infusion von etwa 300 ml 40 %iger Glucose mit 40 IE Alt-Insulin bewirkt durch an den Glucosetransport gekoppelte Einbringung des Kaliums in die Zellen eine vorübergehende Besserung des extrazellulären Kaliumwertes.

Hier sei daran erinnert, daß bei Niereninsuffizienz die Eliminations-Halbwertszeit von Insulin verlängert ist, wodurch unter der Infusion unerwartete Hypoglykämien auftreten können.

Ionenaustauscher können oral oder rektal verabfolgt werden und entfernen auf enteralem Wege das Kalium aus dem Organismus.

Bei bedrohlicher Hyperkaliämie (über 6,5 bis 7 mmol/l) mit bereits feststellbarer Störung der Herztätigkeit kann man mit Injektion von 10 bis 30 ml 10 %iger Calciumgluconatlösung oder von 10–30 ml 10 %iger Natriumchloridlösung durch Veränderung der Ionengleichgewichte an der Zellmembran eine kurzfristige Besserung erreichen.

Eine Hämodialyse, die bei Werten über 7 mmol/l stets angestrebt werden muß, ist in diesen Fällen meist nicht zu umgehen.

Nicht ausreichend kompensierte *Azidosen* (pH unter 7,34; Basenüberschuß unter –10) müssen medikamentös korrigiert werden. Für die ambulante Dauertherapie wird hierfür ein Zitronensäure-Calciumkarbonat-Gemisch oral angewandt, das bei Verstoffwechslung Bicarbonat freisetzt. Es können auch Natriumbicarbonattabletten benutzt werden, die aber in größeren Mengen schlechter verträglich sind. Zur Infusion wird ebenfalls Natriumbicarbonatlösung eingesetzt.

In allen Fällen sind regelmäßige Kontrollen des erreichten pH-Wertes empfehlenswert, um nicht eine Alkalose zu erzeugen.
Alkalosen sind meist schon durch die Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (Anstieg von Cl^- mit kompensatorischem Abfall von HCO_3^-) korrigierbar.

Bei dem häufig ursächlichen Kaliummangel ist die Kaliumsubstitution allein wirksam. Nur selten muß Argininhydrochlorid oder Ammoniumchlorid zur Pufferung verabreicht werden.

Weiterführende Literatur

Croin, R. E.: Magnesium Disorders. In: J. P. Kokko, R. L. Tamon: Fluids and Electrolytes. W. B. Saunders, 1986

Hobbs, I.: Office laboratory evaluation of fluid, electrolyte, and acid-base disorders. Primary care 13 (1986) 761–782

Muthny, F. A.: Manuale nephrologicum IX–4–1–13. Dusti 1994

Nissenson, A. R., Fine, N.: Dialysis Therapy. Mosby, St. Louis 1993

Seeling, W.-D., Ahnefeld, F. W.: Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Status. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1988

Seldin, D. M., Giebisch, G.: The Kidney; Physiology and Pathophysiology. Raven-Press, New York 1985

Williams, M. E.: Hyperkalemia Adv. Int. Med. 31 (1986) 265–291

Zidek, W., Zumkley, H.: Elektrolytfibel. Fischer, Stuttgart – New York 1990

15 Endokrinologie

G. KNAPPE

15.1 Einführung . . . 804

15.2 Erkrankungen der Schilddrüse . . . 805
15.2.1 Vorbemerkungen . . . 805
15.2.2 Struma . . . 809
15.2.3 Hyperthyreose . . . 812
15.2.4 Endokrine Orbitopathie . . . 815
15.2.5 Hypothyreose . . . 816
15.2.5.1 Kretinismus . . . 819
15.2.6 Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Dyshormonogenese . . . 819
15.2.7 Entzündungen der Schilddrüse . . . 819
15.2.7.1 Akute nicht-eitrige Thyreoiditis . . . 820
15.2.7.2 Akute/subakute granulomatöse Thyreoiditis (de Quervain) . . . 820
15.2.7.3 Chronische Thyreoiditis . . . 820
15.2.8 Struma maligna . . . 821

15.3 Erkrankungen der Nebennierenrinde . . . 821
15.3.1 Vorbemerkungen . . . 821
15.3.2 Unterfunktion der Nebennierenrinde . . . 823
15.3.2.1 Morbus Addison . . . 824
15.3.2.2 Akute Nebennierenrindeninsuffizienz . . . 826
15.3.2.3 Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz . . . 827
15.3.3 Überfunktion der Nebennierenrinde . . . 827
15.3.3.1 Cushing-Syndrom . . . 828
15.3.3.2 Conn-Syndrom . . . 829
15.3.3.3 Adrenale Virilisierung . . . 830
15.3.3.4 Adrenale Feminisierung . . . 833

15.4 Erkrankungen des Nebennierenmarkes . . . 833
15.4.1 Vorbemerkungen . . . 833
15.4.2 Phäochromozytom . . . 834

15.5 Erkrankungen der Pankreasinseln . . . 835
15.5.1 Diabetes mellitus . . . 835
15.5.2 Hyperinsulinismus . . . 836
15.5.3 Andere endokrin aktive Inselzelltumoren . . . 838

15.6 Karzinoidsyndrom . . . 838

15.7 Erkrankungen der Gonaden . . . 838
15.7.1 Vorbemerkungen . . . 838
15.7.2 Hypogonadismus des Mannes . . . 841
15.7.3 Klimakterisches Syndrom . . . 844
15.7.4 Hormonbildende Keimdrüsentumoren . . . 845
15.7.5 Intersexualität . . . 846
15.7.5.1 Hermaphroditismus verus . . . 846
15.7.5.2 Pseudohermaphroditismus . . . 846
15.7.5.3 Klinefelter-Syndrom . . . 846
15.7.5.4 Gonadendysgenesie . . . 846

15.8 Erkrankungen der Hypophyse und des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems . . . 847
15.8.1 Vorbemerkungen . . . 847
15.8.2 Unterfunktion der Hypophyse . . . 849
15.8.2.1 Globale Hypophyseninsuffizienz (Panhypopituitarismus) . . . 849
15.8.2.2 Selektiver Hypopituitarismus . . . 851
15.8.2.3 Hypophysärer Minderwuchs . . . 851
15.8.3 Tumoren der Hypophyse . . . 852
15.8.3.1 Endokrin inaktive Hypophysentumoren . . . 853
15.8.3.2 Endokrin aktive Hypophysentumoren (Überfunktion der Hypophyse) . . . 853

15.8.4 Erkrankungen des Hypothalamus-Neurohypophysen-Systems 856
15.8.4.1 Diabetes insipidus 856
15.8.4.2 Adiuretin-Übersekretion 856
15.8.4.3 Störungen des Pubertätseintritts (Pubertas praecox, Pubertas tarda) 857

15.9 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen 858
15.9.1 Vorbemerkungen 858
15.9.2 Hypoparathyreoidismus 859
15.9.3 Hyperparathyreoidismus 861
15.9.3.1 Primärer Hyperparathyreoidismus 861
15.9.3.2 Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus 863

15.10 Ektopische Hormonbildung (Paraneoplastische Endokrinopathien) 863

Weiterführende Literatur 864

15.1 Einführung

Hormone beeinflussen als körpereigene Wirkstoffe zahlreiche Lebensvorgänge. Zwar sind nur wenige von ihnen unbedingt lebensnotwendig, doch sind sie alle für eine normale Entwicklung und Funktion des Organismus zumindest zeitweise unentbehrlich. Von entscheidender Bedeutung ist dabei stets ihr Vorkommen in angemessener Quantität. Entspricht diese nicht den Erfordernissen, ist ein ungestörter, d. h. gesunder Lebensablauf nicht mehr gewährleistet. Die endokrinen Erkrankungen beruhen daher gewöhnlich auf quantitativen Störungen mit Hormonmangel oder Hormonexzeß. Diese entstehen infolge Unterfunktion oder Überfunktion der entsprechenden Drüsen. In manchen Fällen werden auch inaktive Hormonvorläufer vermehrt sezerniert (Enzymdefekte). Unterfunktions-Syndrome ohne Hormondefizit ergeben sich bei Hormonrezeptor-Anomalien.

In klassischer Weise wird ein *Hormonmangel* durch die Exstirpation einer endokrinen Drüse hervorgerufen. Spontan entsteht er auch infolge Rückgangs der Hormonproduktion aus endogener Ursache. Der resultierende Mangelzustand läßt sich durch die Substitution des betreffenden Hormons wieder beheben. Nichtbeachtung der dazu erforderlichen Quantität hat entweder nur ungenügende Restitution zur Folge oder bewirkt bei Überdosierung ein entgegengerichtetes Krankheitsbild. Endogen kann ein *Hormonüberschuß* durch autonome Prozesse mit vermehrter Inkretbildung (z. B. durch endokrin aktive Tumoren) oder sekundär infolge Funktionssteigerung einer Drüse bei bestimmten Reizen (z. B. stimulierende Wirkstoffe) zustande kommen.

Entsprechend der Wirkstoffnatur der Hormone stehen ihr Ausfall oder ihre Überproduktion gewöhnlich im Vordergrund der Krankheit und bestimmen deren klinisches Bild. Die eigentliche Krankheitsursache bleibt dagegen meist im Hintergrund (Tumor, Hyperplasie, Entzündung, Atrophie, Aplasie, Exstirpation, Enzymdefekt). Eine kausale Therapie muß demnach versuchen, die ursächliche Störung zu beseitigen. Praktisch bedeutungsvoller ist allerdings bei Hypohormonosen die Ersatztherapie mit dem entsprechenden Wirkstoff. Obwohl hiermit keine echten Heilungen erzielt werden, gehören derartige Substitutionsbehandlungen zu den effektivsten Maßnahmen in der inneren Medizin. Krankheiten infolge Überproduktion von Hormonen lassen sich zum Teil medikamentös durch Blokkade der Hormonsynthese oder Beeinflussung der Hormonwirkung behandeln. Anderenfalls kommt die chirurgische Entfernung oder radiologische Schädigung des hyperaktiven Drüsengewebes in Betracht.

Von den Endokrinopathien kommen *Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus* sowie *sexuelle Entwicklungs- und Funktionsstörungen* häufig vor. Die anderen endokrinen Erkrankungen sind relativ selten. Sie müssen aber oft differentialdiagnostisch erwogen werden, da ihre Auswirkungen gewöhnlich den Gesamtorganismus betreffen. In den meisten Fällen ist eine exakte Diagnostik mit quantitativen Aussagen möglich. Damit wurden unpräzise Vorstellungen über allgemeine „Drüsenstörungen“ vollkommen beseitigt. Darüber hinaus hat die Endokrinologie auch andere Fachgebiete der Medizin, insbesondere durch die Eröffnung von Therapiemöglichkeiten mit Hormonen und Hormonderivaten, erheblich bereichert.

15.2 Erkrankungen der Schilddrüse

15.2.1 Vorbemerkungen

Thyroxin und Trijodthyronin sind neben dem im Calciumhaushalt wirksamen Calcitonin die eigentlichen Schilddrüsenhormone.

Ihre Wirkung erfolgt nach Bindung an Rezeptoren des Zellkerns.

Die Hormone regulieren die Intensität des Stoffwechsels und bestimmen damit das Ausmaß des Energieumsatzes. Ihr Einfluß erstreckt sich auf Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel, auf Wasser-, Mineralhaushalt und Thermoregulation.

Wachstum und Reifung werden maßgeblich gefördert. Summarisch zeigt sich die Hormonwirkung in der Quantität des Sauerstoffverbrauchs, der proportional ansteigt oder sinkt. Der Grundumsatz, d. h. die Energieproduktion pro Zeiteinheit in nüchternem Zustand bei körperlicher Ruhe und geistiger Entspannung unter normaler Umgebungstemperatur, beträgt etwa 60 % der Norm (d. h. –40 % bezogen auf den Standardwert), wenn die Schilddrüsenfunktion völlig ausfällt. Bei Überfunktionszuständen kann er mehr als das Doppelte erreichen (über +100 %).

Die *Biosynthese* der Schilddrüsenhormone beginnt mit der Akkumulierung des resorbierten Nahrungsjodids in der Schilddrüse, der Jodination (Abb. 15.1). Als optimale Jodzufuhr gelten 150–300 µg/d, als notwendiges Minimum 75 µg/d. Zwei Stunden nach oraler Verabreichung einer Testdosis radioaktiven Jodids befinden sich 10–30 %, nach 24 h 15–60 % in der Thyreoidea (Abb. 15.2). Die thyreoidale Jodraffung steht in Konkurrenz mit der Nierenfunktion, die eine baldige Ausscheidung des nicht gespeicherten Jodids bewirkt. Der eigentliche Synthesevorgang, die Jodisation, beginnt mit der Oxidation des Jodids durch die thyreoidale Peroxidase und der Jodbindung an Tyrosin. Nächster Schritt ist die Jodthyroninsynthese durch Kondensation von Monojod- und Dijodtyrosinen. Dabei ent-

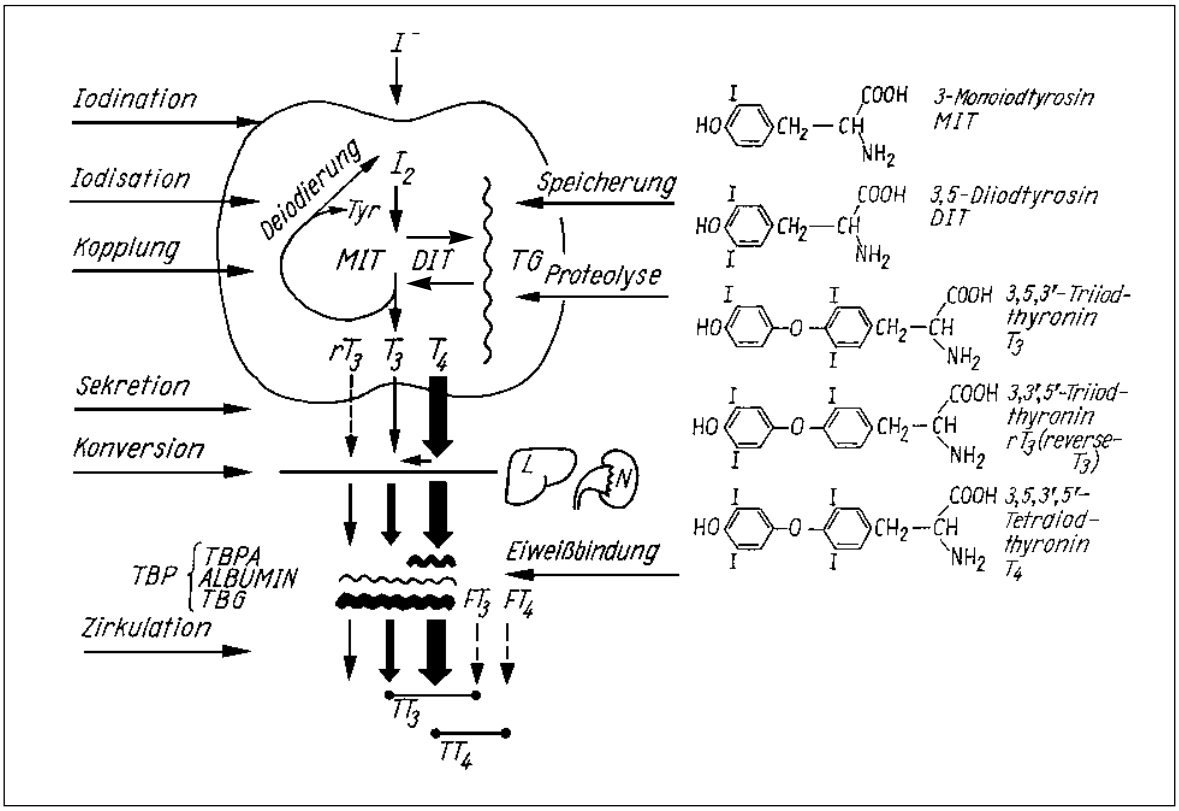


Abb. 15.1 Chemische Struktur, Biosynthese und Transport der Schilddrüsenhormone (grobschematisch). Tyr = Tyrosin, TG = Thyreoglobulin, TBP = thyroxinbindendes Protein, TBPA = thyroxinbindendes Präalbumin, TBG = thyroxinbindendes Globulin, L = Leber, N = Niere

stehen als aktive Verbindungen linksdrehendes 3,5,3'-Trijodthyronin (T_3) und L-Tetrajodthyronin (= L-Thyroxin, T_4). Im Kolloid der Schilddrüsenfollikel an Eiweiß gebunden (Thyreoglobulin), verlassen sie die Drüse in der Regel erst nach vorangehender Proteolyse. Dabei ebenfalls freiwerdende Monojod- und Dijodtyrosinmoleküle werden intrathyreoidal dejodiert und gelangen gewöhnlich nicht in den Kreislauf. Auch Thyreoglobulin erscheint nur in Spuren in der Zirkulation. Pro Tag werden etwa 100 µg T_4, 10 µg T_3 und 1 µg rT_3 sezerniert.

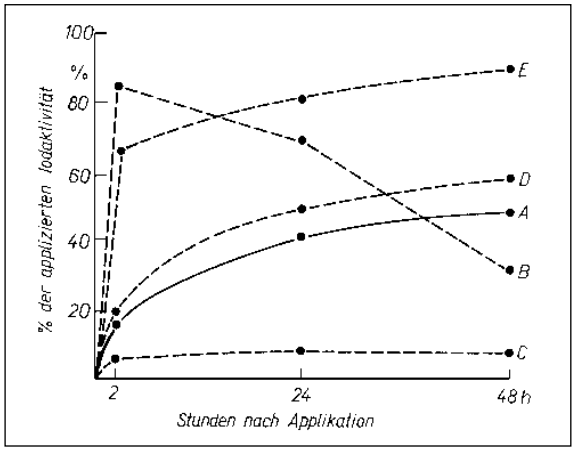


Abb. 15.2 Radiojodspeicherung der Schilddrüse als Ausdruck verschiedener Funktionszustände (Radiojodtest). A = normale Schilddrüsenfunktion, B = Hyperthyreose, C = Hypothyreose oder nach Jodexposition, D = sekundäre Hypothyreose nach TSH-Verabreichung, E = Jodmangelstruma (euthyreot)

Im Blut findet sich vorwiegend T_4 und nur relativ wenig T_3. Die Hormone sind zu über 99 % an Eiweißträger – besonders an das Inter-alpha-Globulin TBG (= thyroxinbindendes Globulin) – gebunden. Nur der freien, nicht eiweißgebundenen Fraktion wird eine Stoffwechselaktivität zugesprochen.

L-T_3 (Halbwertszeit etwa 19 h) ist 2- bis 4fach stärker und auch schneller wirksam als T_4 (Halbwertszeit etwa 7 Tage). Es wird zum größeren Teil außerhalb der Schilddrüse durch metabolische Konversion von T_4 gebildet. Dabei entsteht gleichzeitig noch stoffwechselinaktives „reverse T_3" (rT_3; 3,3',5'-T_3).

Die Funktion der Schilddrüse wird durch das thyreotrope Hormon (TSH) angeregt und gesteuert.

Fehlt die Stimulierung, so atrophiert die Thyreoidea. Unter vermehrter TSH-Einwirkung kommt es dagegen zur Steigerung von Jodaufnahme, Hormonsynthese und -sekretion, zur Hypertrophie der Thyreozyten und Vergrößerung der Gesamtdrüse. Andererseits hemmen die Schilddrüseninkrete die thyreotrope Hypophysenfunktion; ein Mangel an hemmendem Hormon verursacht hingegen vermehrte TSH-Absonderung und schließlich Kropfbildung. Unabhängig von diesem Rückkopplungsmechanismus können hypothalamische Impulse zusätzlich die TSH-Sekretion regulieren (siehe Abb. 15.23).

Synthese und Freisetzung von TSH werden durch das Hypothalamushormon TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon) stimuliert.

Als hemmender Gegenspieler (für mehrere Peptidhormone) wirkt das Somatostatin. Autoregulatorische Prozesse steuern zusätzlich die Schilddrüsenhormonproduktion in Abhängigkeit vom Jodangebot. In der Körperperipherie kann schließlich als Schutzmechanismus bei konsumierenden Erkrankungen eine Änderung der T_4-Konversion zugunsten des stoffwechselinaktiven rT_3 erfolgen (Low T_3-Syndrom).

Einfachste *Untersuchungsmethoden* sind Inspektion, Palpation und Auskultation der Schilddrüse. Eine normale Thyreoidea ist gewöhnlich nicht zu tasten. Röntgenologisch gibt die Beurteilung des Weichteilschattens großer Strumen Auskunft über Lage und Ausdehnung eines Kropfes. Daneben läßt sich eine evtl. Verdrängung oder Einengung der Trachea oder auch – bei gleichzeitigem Kontrastbreischluck – des Ösophagus erkennen.

In der speziellen *morphologischen Diagnostik* steht die Schilddrüsensonographie an erster Stelle.

Sie gibt Auskunft über Topographie und Echostruktur der Schilddrüse, läßt knotige Veränderungen gut differenzieren und ermöglicht durch Messung der 3 Lappendurchmesser (normal: maximal 2 × 2 × 7 cm) eine Volumenberechnung des Gesamtorgans (Frauen < 18, Männer < 25 ml, Kinder kleiner). Abb. 15.3 (a + b) vermittelt die wesentlichsten Befundkonstellationen. Die Szintigraphie (Abb. 15.4) nach Verabreichung von Pertechnetat ($^{99}mTc0_4^-$) oder bei spezieller Fragestellung von Radiojod besitzt hervorragende Bedeutung für die Diagnostik dystopen Schild-

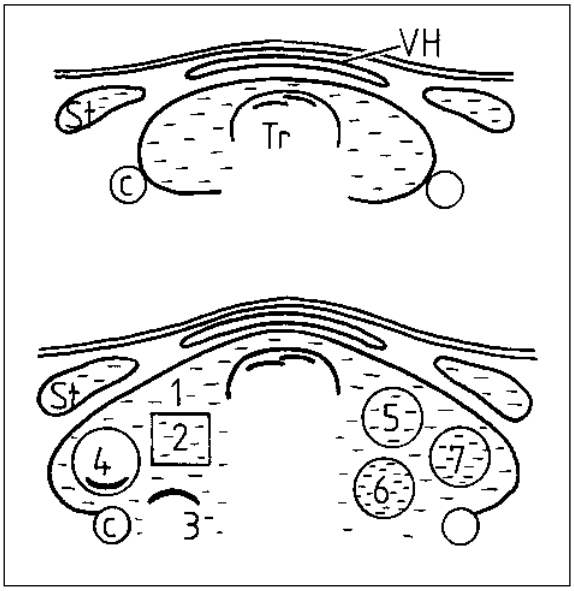


Abb. 15.3 Schilddrüsensonographie schematisch (Querschnitt).
a) Normale Schilddrüse: Homogenes, relativ echodichtes (echonormales = echogleiches) Reflexmuster. VH = ventrale Halsmuskulatur, St = M. sternocleidomastoideus, C = A. carotis communis, Tr = Trachea
b) Vergrößerte Schilddrüse (Struma), typische Befunde:
1. Homogenes echogleiches Reflexmuster: Struma diffusa, disseminierte Autonomie
2. Diffuse Echoarmut: Immunhyperthyreose, Thyreoiditis
3. Echodichte Zone, dorsale Schallauslöschung: Kalkeinlagerung
4. Echofreier Knoten, dorsale Schallverstärkung: Zyste
5. Echoarmer Knoten: Adenom, autonomes Adenom, 15 % Karzinom (Karzinom: auch komplexes Echomuster)
6. Echoreicher Knoten: Adenomatöser Knoten, Adenom,
7. Echogleicher Knoten: autonomes Adenom. Sehr selten Karzinom.

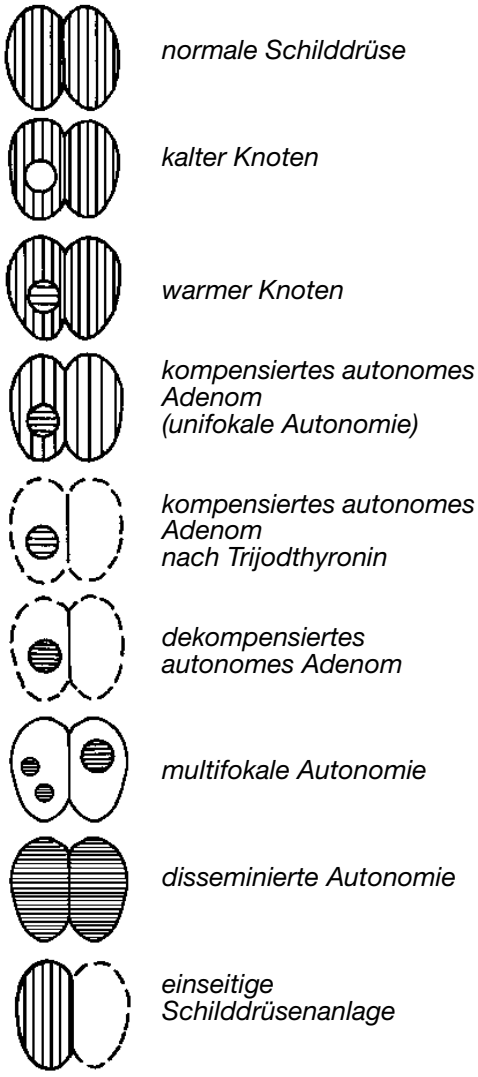


Abb. 15.4 Schematische Darstellung von Schilddrüsenszintigrammen

drüsengewebes (z. B. am Zungengrund) und ermöglicht bei Beurteilung der Aktivitätsdichte innerhalb des Drüsenparenchyms die Erkennung „heißer Knoten" (autonome Adenome) oder wenig aktiver „kalter" Bezirke (regressiv, zystisch, maligne oder entzündlich verändertes Gewebe). Zur weiteren Differenzierung kalter Knoten und Beurteilung ihrer Dignität kann die Feinnadelbiopsie mit zytologischer Untersuchung des aspirierten Materials beitragen. Sie ist ohne Anästhesie ambulant durchführbar.

Die Einschätzung der *Schilddrüsenfunktion* erfolgt durch Hormonanalysen im Blutserum, die der diagnostischen Fragestellung und den Vorbedingungen entsprechend ausgewählt oder kombiniert werden müssen. Diese sogenannten In-vitro-Tests haben die früher übliche In-vivo-Diagnostik mit dem Radiojodtest abgelöst. Die Konzentration des Gesamtthyroxins (eiweißgebundenes + freies T_4 = TT_4, totales T_4) und des Gesamttrijodthyronins im Serum wird durch RIA oder andere Immunoassays ermittelt. Sind die Bindungsproteine aus exogener oder endogener Ursache vermehrt (durch Estrogene, hormonale Kontrazeptiva, Schwangerschaft, akute Hepatitis) oder vermindert (Glucocorticoide, Androgene, Leberzirrhose, renaler oder enteraler Eiweißverlust, hereditärer TBG-Mangel), so

steigt oder fällt analog die Gesamthormonkonzentration. Bei Verdrängung der Hormone vom Trägerprotein (z. B. durch Phenylbutazon, Salicylate, Diphenylhydantoin) findet man erniedrigte Gesamthormonspiegel. Eine genauere Funktionseinschätzung bei veränderter Eiweißbindung kann mit Hilfe des TT_4/TBG-Quotienten erfolgen, wenn man zusätzlich eine TBG-Analyse (RIA) durchführt. Die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone (FT_4, FT_3) ist dank vereinfachter Routinemethoden ebenfalls möglich geworden. Dadurch wurden indirekte Methoden zur Einschätzung der freien Hormone wie „freier Thyroxin-Index" oder „effective thyroxine ratio" (ETR-Test) abgelöst.

Ebenfalls veraltete Untersuchungsmethoden sind der Trijodthyronin-in-vitro-Test (T_3-Test), bei dem durch Zusatz von radioaktivem T_3 zum Patientenserum die nicht abgesättigte Bindungskapazität der Trägerproteine für Schilddrüsenhormone gemessen wurde, sowie Analysen des proteingebundenen und butanolextrahierbaren Jods im Serum (PBI, BEI).

Eine Übersicht über die heute üblichen Methoden gibt die Tabelle 15.1.

Die Bestimmung des Hypophysenhormons TSH im Serum durch Radioimmunoassay oder supersensitive Verfahren besitzt wegen des oft spiegelbildlichen Verhaltens zur Schilddrüsenhormonkonstellation große diagnostische Bedeutung. Außer der basalen TSH-Konzentration kann der TSH-Anstieg nach i.v.-Injektion des hypothalamischen Releasinghormons TRH bestimmt werden (TRH-Test). Der Radiojodtest (Abb. 15.2) behielt als mehrtägige Untersuchung mit Inkorporation von radioaktivem Jod nur noch in besonderen Fällen seine Berechtigung. Nach Verabreichung einer Tracerdosis werden die Jodaufnahme und die Dynamik des intrathyreoidalen Jodumsatzes durch Messung der Gammastrahlung über der Schilddrüse untersucht und gleichzeitige Serumaktivitätsbestimmungen vorgenommen. Die bei Technetium-Szintigraphie zusätzlich mögliche einfache ^{99}mTc-Aufnahmemessung (TcTU, „Technetium-Trapping") stellt eine abgekürzte In-vivo-Untersuchung zur orientierenden Funktionseinschätzung dar. Eine Wiederholung derselben nach Einnahme von Schilddrüsenhormon läßt feststellen, ob die Nuklidspeicherung normal suppimierbar ist oder ob eine funktionelle Autonomie vorliegt (Suppressions-Szintigraphie).

Schilddrüsenantikörper-Nachweismethoden erfassen vor allem Thyreoglobulinantikörper (TAK), mikrosomale Antikörper (MAK) = Antikörper

Tabelle 15.1 Laborparameter zur Schilddrüsendiagnostik

Parameter	Ungefährer Normbereich (methodikabhängig)	Hyperthyreose	Hypothyreose
TT4	60–155 nmol/l 50–120 µg/l	⇑	⇓
FT4	10–25 pmol/l 8–20 ng/l	⇑	⇓
TT3	1,3–3,1 nmol/l 0,8–2,0 µg/l	⇑	(⇓)
FT3	3,5–9,0 pmol/l 2,5–6,0 ng/l	⇑	(⇓)
TSH	0,2–3,0 mE/l	⇓	⇑ p
ΔTSH (TRH-Test)	2–25 mE/l	⇓	⇑⇑ p
TG	1–50 µg/l	⇓ f	⇓ A
TBG	220–510 nmol/l 13–30 mg/l	extrathyreoidale Beeinflussung	extrathyreoidale Beeinflussung
TAK	< 100 IE/ml	(⇑) i	⇑ i
MAK (TPO-AK)	< 100 IE/ml	⇑ i	⇑ i
TRAK	< 9 E/l	⇑ i	n

⇑ = erhöht; ⇓ = gesenkt; n = normal; p = primäre Form; i = immunogene Form; f = Hyperthyreosis factitia; A = bei Athyreose; Thyreoidektomie

gegen thyreoidale Peroxidase (TPO-AK) sowie vorwiegend stimulierende TSH-Rezeptorantikörper (TRAK). Mit ihrer Hilfe können Autoimmunprozesse bei Thyreoiditis und Hyperthyreose erkannt werden.

15.2.2 Struma

Unter Struma oder Kropf (im engeren Sinne) versteht man eine reaktiv entstandene Schilddrüsenvergrößerung, die weder eine Funktionsstörung noch Entzündung oder Malignität aufweist. Sie wird auch blande, euthyreote, einfache oder (bei gehäuftem Vorkommen) endemische Struma genannt.

Im weiteren Sinne bezeichnet man jede Vergrößerung oder Dystopie der Schilddrüse unabhängig von ihrer Ursache und Beschaffenheit als Struma einschließlich der Formen bei Hyperthyreose, Thyreoiditis oder Schilddrüsenkarzinom; hierbei ist Struma nur ein Symptom.

Die Ätiologie der blanden Struma ist von verschiedenen Faktoren abhängig, unter denen der Mangel an Jod als Baustein der Schilddrüsenhormone dominiert. Auch kropffördernde Bestandteile der Nahrung (Goitrogene), Arzneimittel oder erbliche Faktoren (Enzymmangel) spielen eine ätiologische Rolle. Meistens wirken mehrere Ursachen zusammen. Gut bekannte alimentäre Kropfnoxen, die direkt oder über Kuhmilch wirksam werden, sind schwefelhaltige Pflanzenbestandteile wie Vinylthiooxazolidon (= Goitrin) oder Thiozyanate, die in Kohl, Raps oder Sojabohnen vorkommen und die Schilddrüsenhormonsynthese blockieren. Andere begünstigende Umstände sind die übermäßige Zufuhr von Calcium, Nitraten oder Urochromen mit dem Trinkwasser. Medikamente, vor allem Thyreostatika, Lithiumsalze, Aminoglutethimid und ältere nichtsteroidale Antirheumatika wirken ebenfalls strumigen (Tab. 15.2).

Ein Jodmangel, der in vielen Regionen der Erde vorkommt, betrifft vor allem meeresferne Gebirgsregionen, in Europa vor Einführung der Jodprophylaxe besonders Alpen und Karpaten. Wo infolge Jodarmut des Wassers, des Bodens und der am Ort erzeugten Nahrungsmittel eine absolute Mangelsituation bestand, führte dies bei fast allen Bewohnern dieser Landschaft zum Kropf und nicht selten zum Kretinismus. Von „endemischer Struma“ spricht man schon bei einem Strumavorkommen bei 10 % der Bevölkerung, was noch jetzt für die meisten Regionen Deutschlands zutrifft. Zunehmender Gebrauch von jodangereichertem Kochsalz (Strumaprophylaxe) bewirkt derzeitig einen Rückgang des Jodmangels.

Tabelle 15.2 Das Symptom Struma und seine Ursachen

Schilddrüsen-Status	Ursächliche Faktoren
Struma diffusa (Hypertrophie, Hyperplasie)	Iodmangel, Goitrogene, Enzymdefekte (TSH, Wachstumsfaktoren)
Zysten, intrathyreoidale Blutung	regressive Prozesse, Zellnekrosen, Mikrotraumen
Adenom (ohne Funktionssteigerung)	fokal erhöhte Wachstumspotenz
Karzinom	zum Teil Strahlenexposition
Thyreoiditis, Abszeß	abakteriell, bakteriell
Disseminierte Autonomie, autonomes Adenom	Fehlanpassung an Iodmangel, fokal erhöhte Wachstumspotenz
Immunthyreopathie (Basedow-Struma, Hashimoto-Struma)	wachstumsstimulierende Immunglobuline
Splanchnomegalie-Struma	STH-Exzeß bei Akromegalie
Metastasen, Infiltrate	schilddrüsenferner Tumor, Systemerkrankungen
Zungengrundstruma, intrathorakale Struma	Dystopie

Eine Struma entwickelt sich vor allem dann, wenn andere manifestationsbegünstigende Umstände zu den äußeren Noxen hinzukommen.

Hierzu rechnen bestimmte Lebensperioden wie Pubertät, Schwangerschaft und Laktation (Pubertäts-, Schwangerschaftskropf), Zustände, bei denen ein gesteigerter physiologischer Jodbedarf auftritt, die Hormon-Eiweißbindung zunimmt oder Jodverluste auftreten.

Pathogenetisch führt die Behinderung der Hormonbiosynthese mit der Tendenz zum Schilddrüsenhormonmangel bei intaktem Feedback zu vermehrter TSH-Sekretion, ohne daß das Serum-TSH langanhaltend ansteigt. Außerdem werden lokale Wachstumsfaktoren wie EGF und IGF-I (= Sm-C) bei intrathyreoidalem Jodmangel verstärkt wirksam. Daraus resultieren Hypertrophie (TSH-Effekt) und Hyperplasie (bedingt durch Wachstumsfaktoren) der Thyreozyten und eine Vermehrung des intrathyreoidalen Bindegewebes sowie makroskopisch die Kropfbildung.

Kann die vergrößerte Schilddrüse die ursächliche Störung kompensieren, so gelingt damit dem Organismus wieder eine ausreichende Hormonproduktion und die Vermeidung einer Hypothyreose. Diese kompensatorische Schilddrüsenvergrößerung ist zunächst ein sinnvoller Anpassungsprozeß, dessen Ziel es ist, die Euthyreose zu gewährleisten.

Erlischt die Störungsquelle bald, ist der Kropf spontan reversibel; bleibt sie bestehen, kann er weiterschreiten und sich sekundär, teils regressiv, teils im Sinne einer funktionellen Autonomie mit autonom hormonproduzierenden Arealen, verändern.

Zu Beginn ist der Kropf meist glatt (Struma diffusa), bedingt durch relativ gleichmäßige Vergrößerung der Schilddrüse. Ältere Strumen neigen zur knotigen Umwandlung (Struma nodosa) mit Zysten und weiteren regressiven Veränderungen (fibröse und hyaline Umwandlung, Verkalkung, Verknöcherung) oder zur Ausbildung einer funktionellen Autonomie. Andere Ursachen von Knoten sind Adenome und Karzinome (Tab. 15.2).

Die Symptomatik wird bei größeren Kröpfen durch Verdrängungs- oder Kompressionserscheinungen der Trachea oder seltener des Ösophagus bestimmt, so daß Atembehinderung mit Stridor oder Schluckbeschwerden auftreten.

Druck des Kropfes auf den N. recurrens bewirkt mitunter Stimmbandlähmung (Heiserkeit). Besonders bei retrosternaler Entwicklung können erhebliche Kompressionserscheinungen mit venöser Einflußstauung im Hals- und Kopfbereich vorkommen. Bei großen Strumen entwickeln sich auch kardiale Komplikationen, insbesondere ein Cor pulmonale. Ein lästiges Druckgefühl im Halsbereich wird oft schon bei kleiner Struma empfunden. In anderen Fällen beeinträchtigt der beginnende Kropf zunächst nur das Aussehen des Patienten ohne subjektiv als Krankheit empfunden zu werden. *Hinsichtlich der Größe einer Struma colli* (Abb. 15.5/15.6) *unterscheidet man folgende Stadien:*

I tastbare Struma, sichtbar nur bei Reklination des Kopfes (oder kleiner Knoten bei normalgroßer Schilddrüse)



Abb. 15.5 Struma, Stadium III

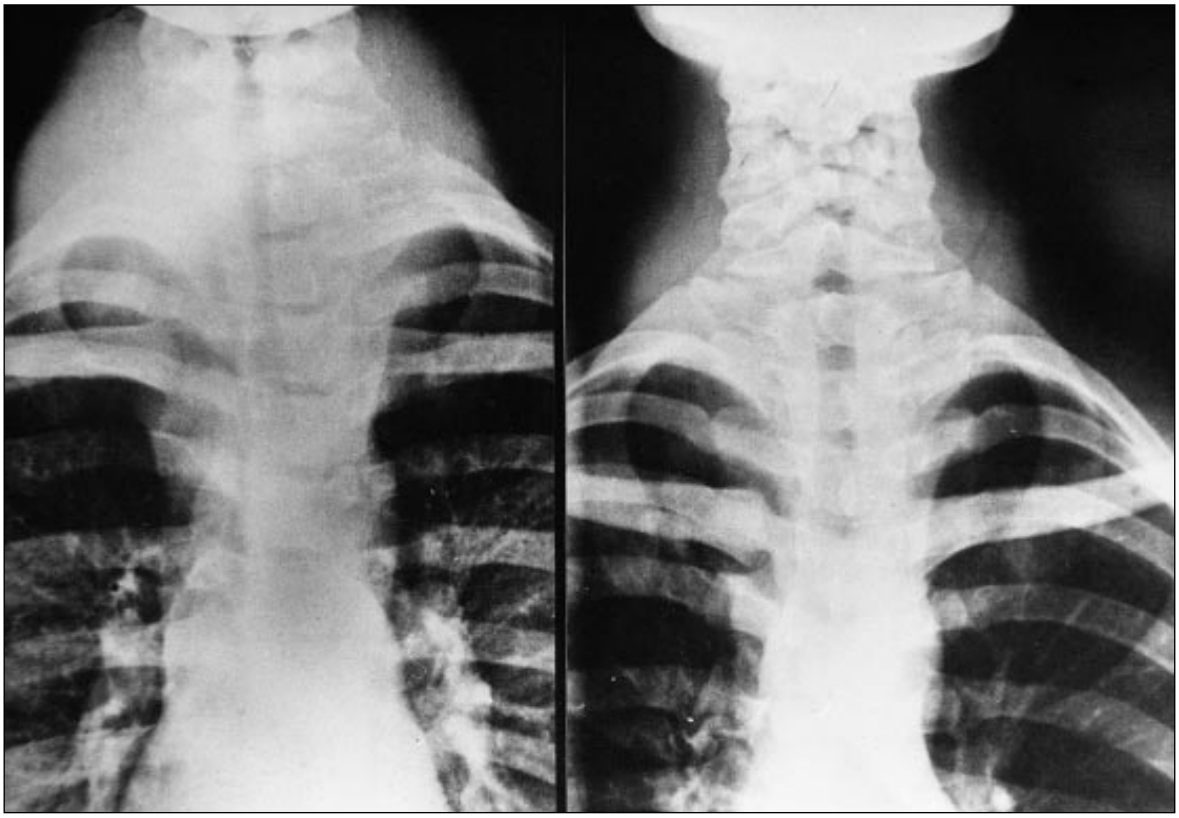


Abb. 15.6 Strumaschatten im Röntgenbild (Halsweichteilaufnahme).
links: Trachealeinengung, rechts: Besserung nach Therapie mit Schilddrüsenhormon.

II deutlich sichtbarer Kropf ohne Komplikationen
III über faustgroße Struma und/oder Kompressionserscheinungen bzw. retrosternaler Anteil.

Die Diagnose blande Struma ist zu stellen, wenn ein Kropf keine Hinweise auf eine Funktionsstörung, Entzündung oder Malignität bietet. Bei der klinischen Untersuchung sind Größe, Lage, Beschaffenheit (diffus, einknotig, mehrknotig) und Konsistenz (weich, derb) der Struma zu beurteilen und während der Prüfung der Schluckverschieblichkeit auf Abgrenzbarkeit des unteren Pols oder retrosternale Ausdehnung zu achten. Eine ergänzende Sonographie klärt die Struktur und ermöglicht eine Volumenbestimmung. Knotige oder malignitätsverdächtige Strumen erfordern meist zusätzlich eine Szintigraphie. Bei Feststellung eines echoarmen und „kalten“, nicht nuklidspeichernden Knotens sollte eine weitere Differenzierung durch Feinnadelbiopsie versucht werden. Die Funktionsparameter liegen bei blander Struma im Normbereich. Allenfalls kann eine geringe T_3-Erhöhung bei zugleich tiefem T_4 infolge Jodmangels vorkommen. TSH-Erhöhungen treten höchstens passager auf und werden meistens nicht erfaßt. Ein erniedrigtes TSH läßt an funktionelle Autonomie denken (subklinische Hyperthyreose).

Differentialdiagnostisch ermöglichen Anamnese, Allgemeinuntersuchung und Laborbefunde die Unterscheidung der euthyreoten Struma von den mit Funktionsstörungen einhergehenden Kröpfen.

Auffällig harte Strumen und echoarme, kalte Knoten sind auf Malignität verdächtig.

Eine Thyreoiditis führt gewöhnlich zu schnellerer Anschwellung sowie zu lokalen und allgemeinen Entzündungsreaktionen. Akute Schilddrüsenvergrößerungen lassen auch eine intrathyreoidale Blutung erwägen.

Die Therapie erfolgt bei unkomplizierter Struma medikamentös, sonst auch operativ oder ausnahmsweise mit Radiojod. L-Thyroxin-Na-

trium oder Jodidpräparate werden als Medikamente alternativ eingesetzt; auch ihre Kombination ist möglich. Die Thyroxintherapie wirkt TSH-suppressiv und kompensiert jede Behinderung der Hormonsynthese, während Jodid den intrathyreoidalen Jodmangel mit dem Wirksamwerden von Wachstumsfaktoren beseitigt. In einer aktiven Therapiephase von 1 bis 2 Jahren steigert man von anfänglich (50)–100 µg L-Thyroxin im Verlauf von Monaten auf suppressive Dosen von 150–(200) µg, einmal täglich nüchtern verabreicht. Nach Erreichen des Therapieoptimums (meist 30–40 % Volumenreduktion der Struma) ist eine mehrjährige Erhaltungstherapie mit täglich etwa 100 µg Jod in Form von Jodid oder 50 bis 100 µg L-Thyroxin notwendig.

Bei jugendlichen Patienten kann die aktive Therapiephase primär als Jodidtherapie mit täglich 300–400 µg Jod erfolgen.

Diffuse Strumen, die noch nicht zu lange bestehen, bilden sich bei regelmäßiger Einnahme meistens gut zurück. Darum ist die frühzeitige Therapie äußerst wichtig. Adenomatöse Knoten reagieren schlechter, und regressiv verändertes Gewebe kann therapeutisch nicht mehr ansprechen. Kontrolluntersuchungen mit Halsumfangsmessung in mehrmonatigen Abständen, evtl. ergänzt durch Sonographie oder TSH-Bestimmung, bilden die Richtschnur für die Dosierung oder einen Absetzversuch. Bei erneutem Strumawachstum wird eine Dauertherapie nötig.

Eine operative Behandlung (Strumaresektion) wird unumgänglich, wenn stärkere mechanische Komplikationen bestehen oder drohen sowie bei Verdacht auf maligne Entartung.

Postoperativ ist eine Rezidivprophylaxe mit 100–200 µg Jodid oder bei Hormonmangel mit Schilddrüsenhormon in substitutiver Dosierung notwendig. Muß ein chirurgischer Eingriff gescheut werden, kann eine Verkleinerung des Kropfes durch Radiojodtherapie in Betracht kommen.

Bei endemischem Kropfvorkommen bringt der prophylaktische Zusatz von Jodid oder Jodat zum Kochsalz hervorragende Erfolge. Diese *Jodsalzprophylaxe* besitzt einen hohen Stellenwert im Rahmen der Kropfbekämpfung (Abb. 15.7).

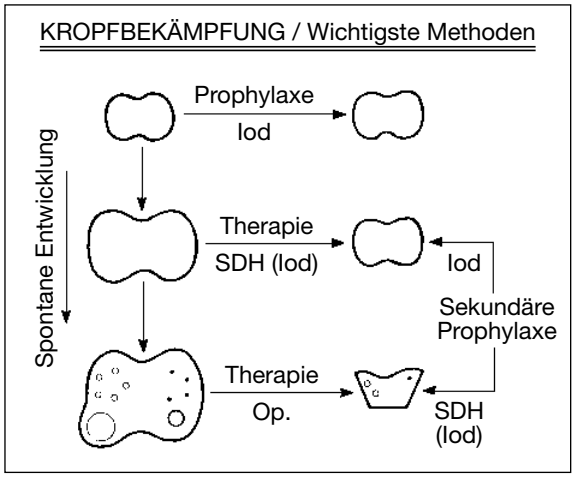


Abb. 15.7 Alternativen der Kropfbekämpfung durch Prophylaxe, medikamentöse und operative Therapie
o regressiv-zystische Veränderungen
● autonome Areale

15.2.3 Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist eine durch einen Überschuß an Schilddrüsenhormonen hervorgerufene Krankheit.

Sie ist relativ häufig, befällt vorwiegend Frauen und kommt bei Erwachsenen in jedem Alter vor. Kinder erkranken nur selten.

Ätiologie. Da eine Überdosierung von Schilddrüsenhormon (Hyperthyreosis factitia) alle Symptome (außer Exophthalmus) hervorruft, besteht an der Auslösung der Krankheitserscheinungen durch einen Hormonüberschuß kein Zweifel. Die Ursache der Funktionsstörung ist jedoch unterschiedlich. Ätiologisch lassen sich folgende Formen unterscheiden:

- Immunhyperthyreose: Autoimmunerkrankung, hervorgerufen durch thyreoideastimulierende Immunglobuline (TSI), die auf TSH-Rezeptoren einwirken und Funktion und Wachstum der gesamten Schilddrüse anregen. Oft besteht gleichzeitig eine endokrine Orbitopathie (Morbus Basedow). Die TSH-Sekretion ist supprimiert.
- Hyperthyreose infolge funktioneller Autonomie bei autonomem Adenom (toxisches Schilddrüsenadenom), multifokaler oder disseminierter Autonomie (mehrere oder gleichmäßig verteilte autonom sezernierende Schilddrüsenareale). Die Überfunktion ist unabhängig von TSI oder TSH.

- Hyperthyreosis factitia (exogener Hormonüberschuß)
- seltene Formen bei Schilddrüsenkarzinom, Thyreoiditis oder TSH-Überschuß (Hypophysentumor oder ektopische TSH-Sekretion).

Die Anamnese ergibt Klagen über innere Unruhe, Nervosität, Schreckhaftigkeit, Reizbarkeit, Angstzustände, Schwäche und Ermüdbarkeit. Herzklopfen, Schweißausbrüche und Überempfindlichkeit gegen Wärme machen sich unangenehm bemerkbar.

Der Schlaf wird unruhig, Konzentration und körperliche Leistungsfähigkeit lassen nach. Trotz starken Appetits tritt häufig Abmagerung auf, besonders, wenn sich Durchfälle hinzugesellen. Menstruationsstörungen werden oft angegeben. Häufig kommt es zu diffusem Haarausfall. Ein Anschwellen der Schilddrüse fällt den Kranken nicht immer auf. Augensymptome werden dagegen meist zeitig bemerkt.

Die Symptomatik ist durch allgemeine Unruhe und Schreckhaftigkeit gekennzeichnet. Der Kranke schwitzt beim Untersuchen, die Handflächen sind feucht und warm. Gesteigerter Dermographismus und fein- bis mittelschlägiger Tremor beim Spreizen der Finger bilden die Regel. Schnellende Halspulse sind mitunter schon sichtbar. Die Schilddrüse findet man meistens diffus oder (besonders bei Autonomie) knotig vergrößert, doch kann eine Struma auch fehlen. Oft läßt sich ein Gefäßschwirren über der Drüse fühlen oder auskultieren; es spricht für die starke Durchblutung und hohe Aktivität des Organs. Besonders auffallend wirkt eine Vortreibung der Augen (endokrine Orbitopathie, Abschnitt 2.4). Sie wird nur bei Immunhyperthyreose beobachtet, ist aber auch hierbei nicht obligat. Auch ein prätibiales Myxödem (Dermopathie) in Form von umschriebenen grobporigen Hautveränderungen tritt nur bei dieser Erkrankungsform auf (Abb. 15.8 a, b).

Charakteristische Symptome bietet das Kreislaufsystem. Der gesteigerte Stoffwechsel fordert erhöhten Blutumlauf und bedingt Tachykardie und Zunahme des Schlagvolumens.

Somit liegt der systolische Blutdruck hoch. Periphere Gefäßerweiterung bewirkt andererseits niedrige diastolische Werte. Palpatorisch erweist



Abb. 15.8 Morbus Basedow (38jährige Frau)
a) Facies und Struma
b) Prätibiales Myxödem

sich die hohe Blutdruckamplitude als Pulsus celer et altus und als schnellender Spitzenstoß. Akzidentelle systolische Geräusche kann man fast regelmäßig hören. Häufig findet man Extrasystolen oder als typische Komplikation schwerer Fälle eine Tachyarrhythmia absoluta. Die oft

hinzukommende kardiale Dekompensation läßt sich nur bei Behandlung des Grundleidens beheben.

Falls die Nahrungszufuhr nicht gesteigert wird, entsteht eine Abmagerung als Ausdruck negativer Energiebilanz. Die Körpertemperatur liegt relativ hoch. Eine „hyperthyreotische Myopathie“ führt zu allgemeiner Muskelschwäche. Die physiologischen Reflexe sind lebhaft oder gesteigert.

Der Verlauf der Immunhyperthyreose ist chronisch und phasenhaft, gewöhnlich jedoch durch Neigung zu Progredienz mit Abmagerung und hinzukommender Herzinsuffizienz gekennzeichnet. Im Falle einer Autonomie ist mit fortschreitendem Verlauf zu rechnen, obwohl anfangs oft längere Zeit noch Euthyreose besteht.

Eine lebensbedrohliche Komplikation beider Formen ist die besonders bei Belastung (Operationen!) oder nach Jodexposition auftretende hyperthyreote Krise mit starker Unruhe, Muskelschwäche, Schluckbeschwerden, Tachykardie, Fieber, Erbrechen, Insuffizienz von Herz und Kreislauf sowie Entwicklung von Apathie und „Coma basedowicum“.

Diagnostik.

Meistens ist die Konzentration beider Schilddrüsenhormone im Serum erhöht. Bei der nicht seltenen T_3-Hyperthyreose findet man nur erhöhte T_3-Spiegel; T_4 bleibt normal. Das Serum-TSH ist erniedrigt und steigt im TRH-Test nicht an.

Bei der Sonographie ist diffuse Echoarmut für die Immunhyperthyreose charakteristisch; autonome Adenome zeigen sich als echoarme bis echoreiche Knoten (Abb. 15.3). Szintigraphisch findet man der Ursache entsprechend diffus vermehrte Nuklidspeicherung oder bei Adenomen „heiße“ Knoten mit mehr oder minder starker Suppression der periadenomatösen Aktivität (Abb. 15.4). Der Beweis eines autonomen Adenoms ergibt sich durch erneute Szintigraphie mit fehlender Suppression nach Gabe von Schilddrüsenhormonen oder im sogenannten übersteuerten Szintigramm. Positive Antikörperbefunde, insbesondere TRAK, sprechen für eine Immunhyperthyreose. Unter den unspezifischen Befunden findet man das Serumcholesterol häufig gesenkt, alkalische Phosphatase und Transaminasen öfter erhöht und bisweilen eine relative Lymphozytose.

Differentialdiagnostisch steht die vegetative Labilität bei gleichzeitiger euthyreoter Struma im Vordergrund. Im Gegensatz zum eher dissimulierenden Hyperthyreotiker klagt der vegetativ labile Patient gewöhnlich mehr. Er hat meist kalte, feuchte Hände und nicht die Kombination von Heißhunger und Abmagerung. An anderen Erkrankungen kommen besonders Karditis, Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, enteral bedingte Durchfälle sowie maligne Erkrankungen mit Abmagerung differentialdiagnostisch in Betracht. Eine „Altershyperthyreose“ wird leicht übersehen. Entscheidend ist die Hormondiagnostik. Geringe T_3-Erhöhungen kommen allerdings auch bei Jodmangelstruma vor.

Ein normaler TRH-Test schließt eine Hyperthyreose sicher aus.

Die Therapie umfaßt neben allgemeinen Maßnahmen wie Optimierung der Lebensführung, energiereiche Ernährung, Betarezeptorenblokker oder Sedierung wahlweise drei spezifische Behandlungsverfahren, die die erhöhte Hormonproduktion reduzieren: Medikamentöse Therapie mit Thyreostatika, Radiojodtherapie, Operation.

Von den *Thyreostatika* beeinträchtigen Perchlorate als Jodinationshemmer kompetitiv die Jodaufnahme der Schilddrüse; Thioharnstoffderivate blockieren dagegen als Enzymgifte den Aufbau der Hormone (Jodisation). Mittel der Wahl ist der Jodisationshemmer Thiamazol (Methimazol); auch Carbimazol oder Propylthiouracil sind mancherorts üblich. Kaliumperchlorat kommt ersatzweise bei Allergieproblemen in Betracht. Nach zunächst höherer Initialdosierung und klinischem Wirkungseintritt in etwa zwei Wochen wird mit einer niedrigeren Erhaltungsdosis weiterbehandelt (Tab. 15.3). Zusätzlich verordnet man dann öfter noch Schilddrüsenhormon, um einem Strumawachstum oder einer Hypothyreose vorzubeugen. Bei ausreichender Therapieerfahrung ist aber eine thyreostatische Monotherapie vorzuziehen. Die Behandlung muß 6 Monate bis mehrere Jahre unter regelmäßiger Überwachung (Allgemeinzustand, Halsumfangsmessung, Exophthalmus, Hormonbestimmungen, Leukozytenzählung) fortgeführt werden.

Bei der *Radiojodtherapie* wird das zugeführte ^{131}Jod selektiv in der Schilddrüse gespeichert; es zerstört allmählich durch β-Strahlung deren Parenchym. Eine Überdosierung, die zur Hypothyreose führt, muß vermieden werden. Man be-

Tabelle 15.3 Charakterisierung verschiedener Behandlungsmethoden bei Hyperthyreose

Art der Behandlung	Dosierung	Vorteile	Nachteile	Vorwiegend geeignet	Ungeeignet
Medikamentös					
a) Thiamazol	Initialdosis 20–40 mg/d, Dauerdosis 2,5–10 mg/d	keine Operationsbelastung, gut steuerbare Behandlung, meist ambulant durchführbar	lange Dauer, häufige Kontrollen, hohe Rezidivquote, Gefahr von Strumavergrösserung, allergische Hautreaktionen, Agranulozytose	jüngere Patienten, kleine diffuse Strumen; chirurgische Rezidive, Operationsvorbereitung; hyperthyreote Krise	sehr große Strumen, Knotenkröpfe, retrosternale Entwicklung, Verdrängungserscheinungen, funktionelle Autonomie, mangelhafte Compliance
Propylthiouracil	Initialdosis 150–300 mg/d Dauerdosis 50–200 mg/d				
b) $KClO_4$	Initialdosis 480–1200 mg/d, Dauerdosis 60–300 mg/d	wie a)	wie a)	bei Unverträglichkeit anderer Thyreostatika	wie a); bei gleichzeitiger Jodbehandlung (Plummerung); hyperthyreote Krise
Radioiod (^{131}I)	60–150 Gy	schonendes Behandlungsverfahren; keine Operationsbelastung, geringe Rezidivquote	langsamer Wirkungseintritt, Hypothyreosegefahr, Strahlenexposition, (geringes Risiko), stationäre Isolierung	ältere Patienten, diffuse Struma, Knotenstruma bei Op.-Kontraindikation, (autonomes Adenom)	jüngere Patienten, Gravidität, Knotenkröpfe, Kompressionserscheinungen, hochtoxische Fälle
Operation	subtotale Strumaresektion (bei Adenom einseitig)	schnelle Wirkung; Beseitigung von Struma und Verdrängungserscheinungen	Operationsbelastung, Gefahr chirurgischer Komplikationen (Tetanie, Stimmbandlähmung)	große Strumen, Knotenkröpfe, retrosternale Entwicklung, Verdrängungserscheinungen, autonomes Adenom, Versagen thyreostatischer Behandlung	kleine, diffuse Struma, fehlende Struma, kardiale Dekompensation, hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand

schränkt diese Therapieform gewöhnlich auf ältere Patienten. Die *chirurgische Therapie* durch subtotale Strumaresektion beseitigt sofort den größten Teil der hypersekretorischen Drüse. Bei unifokalem autonomen Adenom genügt die Resektion des betroffenen Lappens. Operiert wird erst nach thyreostatischer Vorbehandlung mit einem Jodisationshemmer, was bei Immunhyperthyreose meist noch mit Jod (Lugol-Lösung) kombiniert wird („Plummerung“).

Die Auswahl der optimalen Therapiemethode richtet sich nach der individuellen Situation. Die wesentlichsten Gesichtspunkte sind in Tabelle 15.3 zusammengestellt.

Bei thyreotoxischer Krise, sofern diese nicht durch Jod induziert wurde, verabreicht man neben einem injizierbaren Thiamazolpräparat das in hoher Dosierung vorübergehend thyreostatisch wirksame Jod (oder Lithiumpräparate) gemeinsam mit Prednisolon, Propranolol und parenteraler Energie- und Flüssigkeitszufuhr. Zur Zusatztherapie gehören u. a. Digitoxin, Sedativa, Heparin und Antibiotika, ausnahmsweise auch Plasmapherese oder Strumaresektion.

15.2.4 Endokrine Orbitopathie

Die endokrine Orbitopathie (oder Ophthalmopathie) ist eine mit der Immunhyperthyreose ätiologisch verwandte Erkrankung, die meistens als Teilerscheinung des Morbus Basedow auftritt.

Als Ätiologie ist eine die Retrobulbärgewebe betreffende, genetisch prädeterminierte Autoimmunerkrankung anzunehmen, die sich unabhängig von einer Immunhyperthyreose entwickelt, aber häufig mit ihr assoziiert ist.

Morphologisch findet man vorwiegend eine durch Ödeme, lymphozytäre Infiltration und schließlich bindegewebige Induration bedingte Volumenzunahme des orbitalen Bindegewebes sowie entsprechende Infiltrationen und Verdickungen der äußeren Augenmuskeln.

Die Symptomatik umfaßt neben der Protrusio bulbi (Exophthalmus) mehr oder minder ausgeprägte periokuläre Ödeme und in fortgeschritte-

nen Fällen auch Pseudoparesen der Augenmuskeln (Doppeltsehen!) (Abb. 15.9). Subjektiv werden besonders morgens Druckgefühl in den Augen, Lichtempfindlichkeit und Kopfschmerzen empfunden. Frühzeitige Symptome sind die nach ihren Beschreibern benannten Zeichen: Zurückbleiben des Oberlides beim Blick nach unten (Graefe), seltener Lidschlag (Stellwag), Konvergenzschwäche (Moebius) und weite Lidspalten (Dalrymple). Die Erkrankung tritt bilateral, anfangs auch einseitig auf, und muß besonders dann von dem durch raumfordernde retrobulbäre Prozesse verursachten nicht endokrinen Exophthalmus unterschieden werden. Das Ausmaß der Protrusio kann mit dem Exophthalmometer nach Hertel objektiviert werden. Sonographie und Computertomographie oder Magnetresonanztomographie lassen, falls notwendig, die verdickten Augenmuskeln erkennen und Tumoren abgrenzen.

Für die Diagnose sprechen eine offensichtliche oder subklinische Schilddrüsenüberfunktion mit erhöhter T_3-Konzentration oder negativem TRH-Test. Auch positive Antikörperbefunde, besonders TRAK, sind diagnostisch wertvoll.



Abb. 15.9 Maligner Exophthalmus. Ödem der Lider und Wangen. Weitgehender Visusverlust

Die Prognose ist stets ungewiß, da es zu mangelhaftem Lidschluß, Chemosis, Austrocknung und Ulzeration der Hornhaut und evtl. zur Erblindung kommen kann (maligner Exophthalmus). Es überwiegen aber leichtere Verläufe mit Ausgang in einen stabilen, irreversiblen Zustand.

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Außer einer Hyperthyreose-Behandlung kommen Prednisolon, Retrobulbärraum-Röntgenbestrahlung oder lokale augenärztliche Maßnahmen wie Sonnenschutzbrille, methylzellulosehaltige Augentropfen („künstliche Tränen"), Guanethidin-Tropfen, parabulbäre Corticoidinjektionen, notfalls auch Tarsoraphie oder operative Orbitadekompression in Betracht. In Extremfällen werden auch Immunsuppressiva, Plasmapherese und totale Thyreoidektomie versucht.

15.2.5 Hypothyreose

Hypothyreose ist die Folge einer unzureichenden Sekretion von Schilddrüsenhormonen.
Man spricht von *primärer Hypothyreose*, wenn die Schilddrüse direkt defekt ist, von *sekundärer Hypothyreose*, wenn eine an sich intakte Schilddrüse infolge ungenügender hypophysärer TSH-Sekretion mangelhaft funktioniert.

Abhängig von der Stärke des Hormondefizits gibt es Abstufungen zwischen leichten, kaum erkennbaren Hypothyreosen bis zu schweren, als Myxödem bezeichneten Krankheitsbildern.

Ätiologie. Die *primären Formen* (Abb. 15.10 und 15.11) kommen angeboren bei fehlender oder hypoplastischer Schilddrüsenanlage sowie bei Enzymdefekten mit mangelhafter Hormonsynthese vor.

Häufigste Ursachen erworbener Hypothyreosen sind atrophische Immunthyreoiditis (mit oft unbemerktem Verlauf) oder therapeutische Maßnahmen (Schilddrüsenoperation, Radiojodtherapie, Thyreostatika).

Sekundäre Formen werden im Rahmen eines Panhypopituitarismus oder bei isoliertem TSH-Mangel hypophysärer oder hypothalamischer („tertiärer") Genese beobachtet. Bei der primären Hypothyreose gibt es Fälle mit und ohne Struma; meistens ist die Schilddrüse nicht zu tasten.



Abb. 15.10 Erworbene Hypothyreose. Myxödem (63jährige Frau)

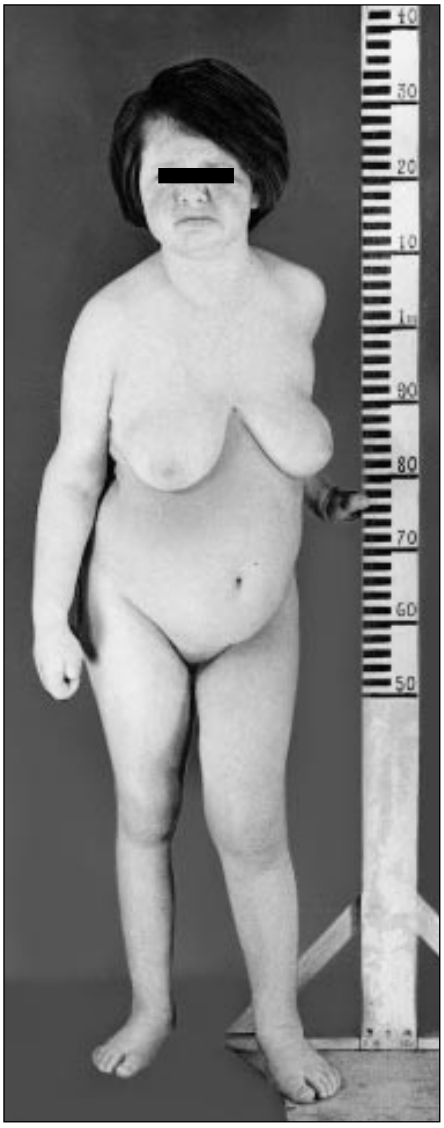


Abb. 15.11 Angeborene primäre Hypothyreose (33jährige Frau). Mangelhafte Substitutionstherapie im Kindesalter. Die geistige Entwicklung entspricht der eines 7jährigen Kindes. Größe 136 cm

Die Symptomatik ausgeprägter Formen ergibt sich im wesentlichen aus den reduzierten Stoffwechselvorgängen, die alle Organe, vorwiegend Nerven- und Kreislaufsystem sowie die Haut, betreffen. Auffällig sind vor allem eine zunehmende Trägheit, Müdigkeit, Antriebsarmut und allgemeine Erstarrung geistiger Funktionen, so daß die Patienten von sich aus kaum Klagen vorbringen. Die Körpertemperatur ist niedrig, die Atmung flach, der Puls häufig langsam, und die Herztöne im Extremfall kaum wahrnehmbar. Die Herzsilhouette findet man meistens verbreitert, mitunter auch als Folge eines Perikardergusses. Im EKG imponieren öfter Niederspannung und Reizleitungsstörungen. Nur in ausgeprägten Fällen findet man charakteristische, als *Myxödem* bezeichnete Hautveränderungen. Kutis und Subkutis sind dann infolge Einlagerung hydrophiler Mucopolysaccharide teigig verdickt. Die Haut erscheint pastös und gedunsen; besonders Augenlider, Handrücken und Supraklavikularregion sind betroffen. Insgesamt ist die Haut trocken, kühl, rauh und schuppend sowie weißlich-gelb, wozu mangelhafte Durchblu-

tung, Anämie, Hyperkeratose und Hyperkarotinämie beitragen. Die Haare wirken glanzlos und struppig und neigen zu Ausfall; die Nägel sind rissig und brüchig. Myxödematöse Schleimhautveränderungen machen die Zunge groß und trocken und verleihen der Stimme einen tiefen rauhen Ton, der gemeinsam mit der langsamen, schwerfälligen Ausdrucksweise eine charakteristische „Myxödemsprache“ bewirkt. Weitere Symptome und die einschlägigen Laborbefunde sind aus Tabelle 15.4 zu ersehen.

Ein *Hypothyreose-Koma* (Myxödem-Koma) als Endzustand einer unbehandelten Hypothyreose mit ungünstiger Prognose wird heute kaum noch beobachtet. Eine allmählich auftretende, zunehmende Somnolenz bei extremer Hypothyreosesymptomatik inklusive Hypothermie, Hypoventilation mit Hypoxie und Hyperkapnie sowie Hyponatriämie kennzeichnen den oft letal endenden Zustand, der eine intensivmedizinische Therapie mit möglichst parenteraler Schilddrüsenhormon-Zufuhr erfordert.

Schwere somatische und geistige Defekte entstehen bei nicht rechtzeitig erkannter *kindlicher Hypothyreose*. Das Wachstum ist stark gehemmt (hypothyreoter Minderwuchs), die Knochenreifung verzögert. Eine Röntgenaufnahme der Hand läßt das Mißverhältnis zwischen „Knochenalter“ und chronologischem Alter leicht erkennen. Laufen und Sprechen werden bei frühzeitiger Störung schwer und spät erlernt. In ausgeprägten Fällen bestehen hochgradige Stumpfheit, Schwerhörigkeit und Idiotie.

Bei *sekundärer Hypothyreose* findet sich prinzipiell die gleiche Symptomatik, doch sind die Veränderungen, insbesondere die Hauterscheinungen, selten so ausgeprägt. Häufig sind sie mit anderen Zeichen hypophysärer Insuffizienz kombiniert.

Die Diagnose wird oft erst verspätet gestellt, da kein Symptom pathognomonisch ist und Fehldeutungen leicht vorkommen.

Zu den wichtigsten Leitsymptomen gehören Parästhesien, Kälteempfindlichkeit, Konzentrationsschwäche, Schwerhörigkeit, Bradykardie, Gesichtsschwellungen, Obstipation und träge Sehnenreflexe.

Als unspezifische Befunde besitzen Hypercholesterolämie, Enzymerhöhungen (besonders CK und LDH) und die beschriebenen EKG-Veränderungen Bedeutung. Positive Antikörperbefunde (MAK, TAK) können auf eine abgelaufene Thyreoiditis als Ursache hinweisen. Die zur Sicherung der Diagnose notwendigen Hormonbestimmungen zeigen zunächst T_4, später auch T_3, erniedrigt. Das Serum-TSH findet man bei primärer Hypothyreose reaktiv erhöht, außerdem tritt ein überschießender Anstieg nach TRH-Injektion auf (TRH-Test). Mit letzteren Befunden kann schon eine „subklinische Hypothyreose“ mit noch normalem T_4 erkannt werden. Bei sekundärer Hypothyreose hypophysärer Genese mit niedrigem TSH bleibt die Reak-

Tabelle 15.4 Gegensätzliche Symptome und Laborbefunde bei Hypo- und Hyperthyreose

Hypothyreose	Hyperthyreose
Allgemeine Trägheit	Nervosität
Trockene, kalte, rauhe Haut	feuchte, warme, glatte Haut
Verminderte Schweißabsonderung	Hyperhidrose
Kälteempfindlichkeit	Wärmeintoleranz
Bradykardie	Tachykardie
Appetitlosigkeit	Heißhunger
Gewichtszunahme	Gewichtsverlust
Obstipation	Durchfall
Verlangsamter Reflexablauf	lebhafte Reflexe
Grundumsatzsenkung*)	Grundumsatzsteigerung*)
T4 und (T3) erniedrigt	T3 und (T4) erhöht
TSH erhöht (bei primärer Hypothyreose)	TSH erniedrigt
Geringe Nuklidaufnahme	hoher Radioiodumsatz*)
Erhöhtes Serumcholesterol	niedriges bis normales Serumcholesterol

*) diagnostisch obsolet

tion auf TRH oft mangelhaft, bei der hypothalamischen Form ist dagegen eine Stimulation erreichbar. Zur rechtzeitigen Erkennung angeborener Hypothyreosen besitzen Screening-Untersuchungen von Blutproben der Neugeborenen (TSH) großen Wert.

Die Therapie in Form einer Substitution von Schilddrüsenhormon ist eine dankbare und eindrucksvolle Maßnahme, die bei Erwachsenen zu weitgehender Restitution führt und bei Kindern, rechtzeitig begonnen, die schweren Entwicklungsstörungen verhütet.

Für die Dauerbehandlung genügen gewöhnlich täglich 100–200 µg L-Thyroxin-Natrium, doch ist der Bedarf unterschiedlich. Bei Jugendlichen soll relativ hoch dosiert werden. Die Therapie beginnt zunächst mit wesentlich niedrigeren Dosen, da sonst Nebenwirkungen, besonders Stenokardien, auftreten. Auch die sekundäre Hypothyreose behandelt man mit Schilddrüsenhormon und nicht mit TSH. Bei Panhypopituitarismus muß zuvor die Nebenniereninsuffizienz kompensiert werden.

15.2.5.1 Kretinismus

Kretinismus ist die Folge einer schon im fetalen Leben ungenügenden Versorgung mit Jod und/oder Schilddrüsenhormonen und durch irreversible Entwicklungsstörungen des Skelett- und Nervensystems gekennzeichnet.

Man unterscheidet zwischen dem bei schwerem Jodmangel auftretenden *endemischen Kretinismus* und dem durch enzymatische Störungen der Hormonsynthese bedingten *sporadischen Kretinismus*. Endemischer Kretinismus war in Europa besonders in den Kropfgegenden der Alpen zu finden.

Die Symptomatik ist sehr charakteristisch.

Schon postnatal bilden ein protrahierter Neugeborenenikterus, Bewegungsarmut und Trinkfaulheit wichtige Hinweise. Später stehen Minderwuchs, Schwachsinn und Schwerhörigkeit im Vordergrund.

Die Körperhöhe Erwachsener liegt meist zwischen 140 und 150 cm. Die Haut ist dick, trocken und schuppend, die Muskulatur schlaff. Plumpe, breite Hände, relativ kurze Beine und degenerative Hüftgelenksschäden sind die Regel. Die geistigen Fähigkeiten variieren zwischen geringem Lernvermögen mit begrenzter Arbeitsfähigkeit und schwerer Idiotie mit Taubstummheit. Das Ausmaß der Schilddrüsenfunktionsstörung ist unterschiedlich. Patienten mit Enzymdefekten weisen einen Kropf auf.

Die Therapie gleicht der Hypothyreosebehandlung, kann aber nur den Hormonmangel und nicht die irreversiblen pränatalen Schäden am Nervensystem beeinflussen. Sie muß im Säuglingsalter beginnen. Bei endemischem Vorkommen ist die generelle Prophylaxe mit jodhaltigem Kochsalz, die den Kretinismus in der Schweiz beseitigt hat, sehr effektiv.

15.2.6 Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Dyshormonogenese

Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone kann als Folge von Enzymdefekten auf verschiedenen Stufen gestört sein. Diese in ausgeprägtem Maße seltenen Zustände kommen angeboren oder erworben vor. Die hereditären Formen gehen mit kompensatorischer Kropfbildung und entsprechend dem Ausmaß des Enzymdefektes mit Hypothyreose (sporadischer Kretinismus) oder Euthyreose einher. Erworbene Störungen der Hormonbildung sind bei Schilddrüsenkarzinom, Struma lymphomatosa und blander Knotenstruma bekannt. Die Art der „Jodfehlverwertung“ kann nur mit Labormethoden unter teilweise beträchtlichem Aufwand geklärt werden. Ein Verdacht ergibt sich beispielsweise bei Kropfträgern mit starker Jodspeicherung trotz Hypothyreose (defekte Jodisation).

Man kennt Fehlleistungen der Schilddrüse bei der Jodination, der Jodisation, der Kopplung oder Dejodierung von Jodtyrosinen, der Proteolyse des Thyreoglobulins und die Absonderung von Jodproteinen.

15.2.7 Entzündungen der Schilddrüse

Als Thyreoiditis bezeichnet man jede entzündliche Erkrankung der Schilddrüse unabhängig von der Entstehungsursache.

Die Ätiologie der relativ selten auftretenden Schilddrüsenentzündungen ist uneinheitlich. Häufiger als die *akuten eitrigen*, durch hämatogene oder lymphogene Infektionen entstandenen bakteriellen Entzündungen (Staphylokokken, Streptokokken, Salmonellen, Brucellen)

und die *chronischen spezifischen Entzündungen* (Mycobact. tuberculosis, Treponema pallidum, Pilze) sind nicht-eitrige, unspezifische Thyreoiditiden verschiedenartiger Genese, die nach der Verlaufsform unterschieden werden.

15.2.7.1 Akute nicht-eitrige Thyreoiditis

Hierbei besteht eine plötzlich oder allmählich, häufig im Zusammenhang mit Virusinfekten auftretende, meist schmerzhafte, mitunter von Hautrötung, Fieber, Heiserkeit oder regionaler Lymphknotenschwellung sowie passagerer Hyperthyreosesymptomatik begleitete diffuse oder umschriebene (fokale) Schilddrüsenschwellung, die nach einigen Tagen oder auch erst nach Monaten abklingt und dann meist Euthyreose, seltener Hypothyreose, hinterläßt. BSG, $Alpha_2$-Globulin und Leukozyten können erhöht sein, stärkere Leukozytose und das Auftreten zirkulierender Schilddrüsenantikörper werden gewöhnlich vermißt. In den entzündeten Gebieten ist die szintigraphische Speicherung reduziert. Sonographisch dominiert eine verminderte Echogenität. Besondere Formen sind die Bestrahlungsthyreoiditis nach Radiojodtherapie und die Thyreoiditis nach intrathyreoidaler Blutung.

Als Therapie verordnet man Bettruhe, kühle Umschläge, antiphlogistische Analgetika, eventuell Glucocorticoide und bei Verdacht auf bakterielle Entzündung auch Antibiotika.

15.2.7.2 Akute/subakute granulomatöse Thyreoiditis (de Quervain)

Sie ähnelt im klinischen Bild der akuten Form, verläuft aber meist blander und mehr protrahiert. Virusinfekte, denen sie oft nachfolgt, scheinen eine ursächliche Rolle zu spielen. Als histologisches Substrat entwickeln sich charakteristische Riesenzellgranulome. Sonographisch zeigen die betroffenen Regionen ein inhomogenes, echoarmes Reflexmuster, dem szintigraphisch kalte Areale entsprechen. Der Nachweis von Riesenzellen im Feinnadelpunktat kann die Diagnose sichern. Die BSG findet man immer erhöht, Schilddrüsenantikörper treten dagegen höchstens als uncharakteristische Begleiterscheinung auf. Initial kann eine leichte Hyperthyreose bestehen. Meistens erfolgt eine defektlose Ausheilung. Therapeutisch steht neben symptomatischen Maßnahmen die mehrwöchige Verabreichung von Glucocorticoiden im Vordergrund. Bisweilen sind auch Schilddrüsenhormone indiziert.

15.2.7.3 Chronische Thyreoiditis

Die häufigste Form ist die Thyreoiditis lymphomatosa (Hashimoto), eine Autoimmunthyreoiditis. Man unterscheidet eine hypertrophische „Struma lymphomatosa“ und eine primär atrophische, in Hypothyreose ausmündende Verlaufsform.

Für die Diagnose sprechen hohe Titer von Thyreoglobulinantikörpern und TPO-Antikörpern. Außerdem finden sich eine erhöhte BSG, Hypergammaglobulinämie und bisweilen Anhaltspunkte für eine Jodfehlverwertung. Histologisch treten massive lymphozytäre Infiltrate in der Schilddrüse auf, die durch Feinnadelbiopsie erfaßt werden können.

Die Symptomatik ist unterschiedlich. Zum Teil verläuft die überwiegend Frauen befallende Krankheit unbemerkt, besonders in Fällen ohne Struma. Auftretende Schilddrüsenschwellungen sind gewöhnlich relativ derb, sonographisch echoarm und szintigraphisch inhomogen. Lymphknotenvergrößerungen treten nicht auf. Nach chronischem Verlauf entwickelt sich in der Regel über eine fibröse Umwandlung der Schilddrüse funktionell eine bleibende Hypothyreose.

Die Therapie besteht in einer Dauerverordnung von Schilddrüsenhormon, die infolge TSH-Suppression die Drüse ruhigstellt und eine auftretende Hypothyreose ausgleicht. Glucocorticoide sind nur in schmerzhaften Schüben indiziert.

Die Post-partum-Thyreoiditis wird wegen des zeitlichen Zusammenhangs mit einer Schwangerschaft als Sonderform der Autoimmunthyreoiditis herausgestellt. Sie kann klinisch stumm und transient verlaufen oder mit Struma, Hyper- oder Hypothyreose einhergehen.

Eine sehr seltene, eindrucksvolle Form der chronischen Schilddrüsenentzündung ist die Riedel-Thyreoiditis (fibröse Struma Riedel) oder invasiv-fibröse Thyreoiditis.

Diese ist durch „eisenharte“ Konsistenz der Struma und infiltratives Wachstum gekennzeichnet und schwer von bösartigen Schilddrüsentumoren abgrenzbar. Therapeutisch kommt daher neben der Verabreichung von Schilddrüsenhormon gewöhnlich eine Operation in Betracht.

15.2.8 Struma maligna

Es gibt Karzinome und nichtepitheliale Malignome sowie Metastasierungen in die Schilddrüse.

Am häufigsten sind differenzierte Karzinome (follikuläres und papilläres Karzinom), seltener das medulläre und das sehr bösartige anaplastische Karzinom. Nicht selten entsteht die maligne Neubildung auf dem Boden einer schon länger bestehenden Struma.

Symptomatik. Solitäre Schilddrüsenknoten sind eine häufige Erstmanifestation.

Rasches Wachstum und besondere Härte eines Knotens oder größeren Kropfanteils müssen unbedingt Verdacht erregen.

Spätere Symptome sind mangelhafte Schluckverschieblichkeit, Befall zervikaler Lymphknoten, Heiserkeit, Atembehinderung, Schluckbeschwerden und zum Ohr ausstrahlende Schmerzen. Dann hat die Geschwulst meist schon die Organkapsel durchbrochen. Die starke Durchblutung der Schilddrüse macht die Neigung zur hämatogenen Metastasierung, vorwiegend in Lungen und Knochen, verständlich. Funktionell ist das Tumorgewebe meist minderwertig. Je unreifer ein Tumor ist, desto weniger Jod speichert er gewöhlich.

Für die Diagnose im frühen Stadium ist daher der Befund nicht nuklidspeichernder Strumaregionen („kalte Knoten“) im Szintigramm von Bedeutung. Die Sonographie ergibt überwiegend echoarme Knoten, seltener ein komplexes Echomuster.

Solitäre echoarme und kalte Knoten müssen besonders bei jungen Menschen als malignomverdächtig gelten.

Zur Abgrenzung der viel häufigeren regressiv veränderten Knoten und zur Früherkennung der Tumoren besitzt die Feinnadelbiopsie großen Wert.

Tumormarker für medulläre Schilddrüsenkarzinome sind das Serum-Calcitonin und carcinoembryonales Antigen (CEA).

Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion bringen kaum diagnostische Hilfe, da gewöhnlich Euthyreose besteht. Thyreoglobulinbestimmungen besitzen zur postoperativen Verlaufskontrolle große Bedeutung und sprechen bei einem Anstieg für Rezidiv.

Die Therapie strebt eine weitgehend totale Thyreoidektomie an.

Danach kann unter dem Einfluß reaktiv vermehrter TSH-Sekretion die Jodspeicherungsfähigkeit von verbliebenen Malignomresten und Metastasen so ansteigen, daß eine effektive Radiojodtherapie möglich wird. Zusätzlich kommt eine externe Hochvoltbestrahlung in Betracht. Nach Abschluß der Radiojodtherapie verabreicht man Schilddrüsenhormone, um den proliferationsfördernden TSH-Einfluß auszuschalten und die Hypothyreose auszugleichen. Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (häufigste Formen) werden 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 90 % erreicht. Der Früherkennung und konsequenten Therapie ist daher größter Wert beizumessen.

Eine endokrinologische Besonderheit bietet das zur Lymphknotenmetastasierung neigende C-Zellkarzinom der Schilddrüse (medulläres Karzinom), das erhebliche Mengen des Hormons Calcitonin sezerniert. Der *Hypercalcitonismus* verursacht aber keine Normabweichung des Serumcalciums. Ein Teil der Patienten leidet an Durchfällen, die offenbar durch weitere vom Tumor sezernierte biologisch aktive Substanzen hervorgerufen werden.

15.3 Erkrankungen der Nebennierenrinde

15.3.1 Vorbemerkungen

Die Nebennierenrinde (NNR) ist ein lebensnotwendiges Organ. Völliges Fehlen ihrer Hormone endet in wenigen Tagen tödlich. Exogene Substitution kann jedoch den Ausfall endogener Hormonproduktion kompensieren und selbst nach beidseitiger Adrenalektomie das Leben gewährleisten.

Ihren Hauptwirkungsmerkmalen entsprechend werden die NNR-Hormone in *Glucocorticoide, Mineralocorticoide und Androgene* unterteilt, wobei teilweise Überschneidungen vorkommen.

Hauptvertreter der ersten Gruppe (mit auch geringfügiger Mineralhormonaktivität) ist beim Menschen das *Cortisol*, das etwa 70 % der ge-

samten NNR-Sekretion ausmacht. Weitere wichtige Inkrete sind das Corticosteron mit dominierender Glucocorticoidaktivität und deutlicher Wirkung im Mineralhaushalt, das Aldosteron, das trotz des quantitativ sehr geringen Sekretionsanteils von 1 bis 2 % wegen seiner hohen Aktivität das wesentlichste Mineralocorticoid darstellt und androgene Stoffe wie Androstendion, 11-β-Hydroxyandrostendion, Dehydroepiandrosteronsulfat und geringe Mengen Testosteron. Die Sekretionsrate von Cortisol beträgt 10–30 mg/d, die von Aldosteron 0,05 bis 0,25 mg/d.

Glucocorticoide stimulieren die Gluconeogenese aus Protein und hemmen die Glucoseutilisation im peripheren Gewebe. Ein Überschuß dieser Wirkstoffe verursacht dementsprechend eine Tendenz zum Blutzuckeranstieg bei gleichzeitigem Eiweißkatabolismus mit negativer Stickstoffbilanz.

Morphologischen Ausdruck findet die katabole Stoffwechsellage besonders im Schwund eiweißreicher Körpersubstanz wie lymphatischem Gewebe, Knochenmatrix und Muskulatur sowie in der Hemmung proliferativer und entzündlicher Prozesse. Im Blut bewirken Glucocorticoide eine schnelle Verminderung der Lymphozyten und Eosinophilen, andererseits jedoch Leukozytose, Thrombozytose und Polyglobulie. Immunologische und allergische Vorgänge sowie die Membranpermeabilität werden durch Glucocorticoide gehemmt.

Mineralocorticoide steigern durch Angriff am Nierentubulus und Darmepithel die Kaliumausscheidung und bewirken eine Retention von Natrium und somit auch von Wasser.

Adrenalektomie führt zu starkem Natriumverlust und zur Erhöhung der K^+-Konzentration in Plasma bzw. Extrazellularflüssigkeit, gefolgt von Dehydration, Adynamie, Blutdruckabfall und Tod.

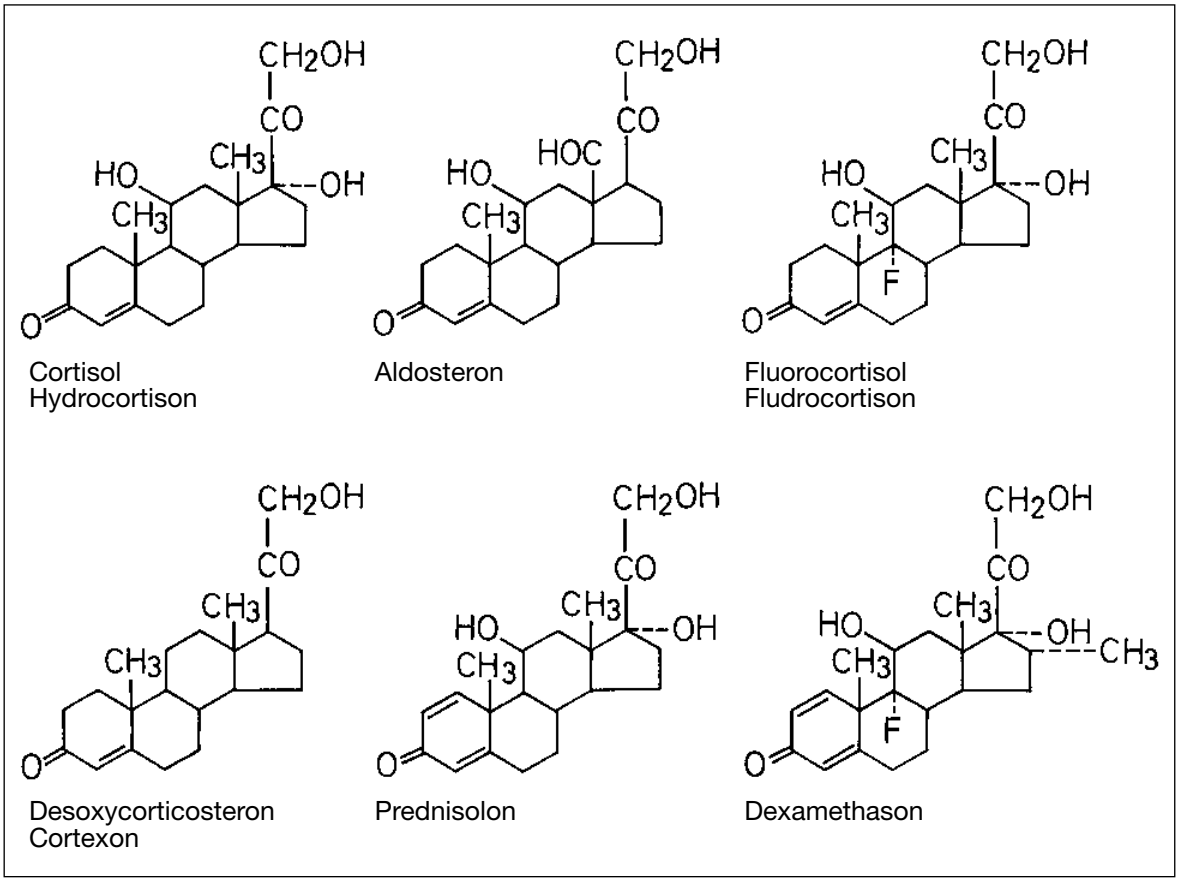
Die *NNR-Androgene* spielen für die normale Pubertätsentwicklung und die weibliche Sexualbehaarung und Sexualität eine gewisse Rolle. Ob ihrer anabolen Wirkung physiologische Bedeutung zukommt, ist ungewiß. *NNR-Estrogene* sind bei Gesunden praktisch bedeutungslos.

Die Sekretion der Glucocorticoide wird durch einen homöostatischen Mechanismus reguliert (Abb. 15.23). Ein Absinken des Cortisolspiegels führt über eine Steigerung der hypophysären ACTH-Sekretion zur kompensatorischen Stimulierung der NNR. Erhöhte Cortisolsekretion hemmt die ACTH-Produktion. An diesem Regulationsmechanismus ist der Hypothalamus beteiligt, der insbesondere in Streßsituationen bei Einwirkung verschiedenster Noxen auf den Organismus via Hypophyse eine vermehrte Glucocorticoidsekretion bewirkt. Die hypothalamo-hypophysäre Reizübermittlung erfolgt dabei humoral über ein spezielles Pfortadersystem durch das Corticotropin-Releasinghormon (CRH). ACTH bewirkt an der NNR morphologisch Vergrößerung, histologisch sog. progressive Transformation, als Ausdruck gesteigerter Hormonsynthese Cholesterol- und Ascorbinsäureschwund und letztlich gesteigerte Corticosteroidsekretion.

Die Aldosteronsekretion ist nur in geringem Maße ACTH-abhängig. Für ihre Regulation sind eine Reihe weiterer Faktoren (Angiotensin II, Na, K, Blutvolumen, ANP) maßgebend. Im Plasma findet man normalerweise morgens bei Bettruhe eine Aldosteronkonzentration von 80–400 pmol/l, die nach 2stündiger Orthostase auf etwa das Doppelte ansteigt.

Für diagnostische Zwecke kann Cortisol mit Immunoassays bestimmt werden. Die meisten Methoden sind nicht streng spezifisch. Die Cortisolkonzentration im Plasma beträgt morgens 140–500 nmol/l und unterliegt tageszeitlichen Schwankungen mit einem nächtlichen Minimum. Der größte Teil des Hormons ist an ein spezifisch bindendes Plasmaeiweiß, das Transcortin, gebunden. Nur das freie, nicht eiweißgebundene Cortisol ist biologisch aktiv. Die ins Blut gelangten Hormone unterliegen einem raschen, zur Inaktivierung führenden Metabolismus, in dessen Mittelpunkt die Leber steht.

Im Urin erscheinen die NNR-Hormone und ihre Metabolite vorwiegend als Konjugate und nur in geringem Maße in unveresterter Form. Das freie unkonjugierte Cortisol kann quantitativ bestimmt und zur Einschätzung der Glucocorticoidsekretion genutzt werden. Die Normalwerte betragen etwa 40–200 nmol/24 h. Analysen der neutralen 17-Ketosteroide (Normalwerte bei Erwachsenen 17–50 µmol/24 h, abhängig von Alter und Geschlecht) sind weitgehend obsolet. Sehr hohe Ketosteroid-Ausscheidungen sind allerdings für androgenbildende NNR-Karzinome und das kongenitale adrenogenitale Syndrom recht charakteristisch. Die Analyse bestimmter Androgene im Plasma (Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteronsulfat) sowie des 17-Hydroxyprogesterons oder anderer spezieller Steroide ist aber vorzuziehen. Auch



Aldosteron wird vorwiegend im Plasma bestimmt. Im Harn kann man seine Metabolite, Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydroaldosteron-3-Glucuronid, messen. Die methodisch schwierige ACTH-Bestimmung im Serum mit Immunoassays ist bei korrekter Durchführung sehr wertvoll. Bestimmungen der Plasma-Reninaktivität dienen der ursächlichen Einschätzung einer gestörten Aldosteronsekretion.

Die Diagnostik der NNR-Funktionsstörungen erfolgt durch Untersuchung der basalen Hormonwerte sowie bei Bedarf durch Funktionsprüfungen mit Hormonanalysen nach ACTH-Zufuhr (ACTH-Stimulationstest, Abb. 15.13), nach NNR-Hemmung mit synthetischen Corticoiden (Dexamethason-Suppressionstest) und nach Stimulierung der ACTH-Sekretion (CRH-Test). Bei schwerer NNR-Insuffizienz kommt es zum Anstieg des K^+-Spiegels und zum Absinken der Natrium- und Chloridkonzentration im Serum sowie zu niedrigem Nüchternblutzucker oder erhöhter Glucosetoleranz. Bei NNR-Überfunktion können Hypokaliämie und Hypernatriämie sowie Blutzuckersteigerung oder verminderte Glucosetoleranz auftreten.

In der bildgebenden Diagnostik steht die Computertomographie der Nebennieren im Vordergrund (Abb. 15.20). Außerdem können die Organe durch Sonographie, MRT und NNR-Szintigraphie sowie nur noch ausnahmsweise durch Angiographie dargestellt werden.

15.3.2 Unterfunktion der Nebennierenrinde

Eine NNR-Insuffizienz liegt vor, wenn der aktuelle Bedarf an Corticosteroiden nicht gedeckt wird.

Eine absolute Insuffizienz ist unter basalen Lebensumständen manifest, eine relative nur bei erhöhter Anforderung oder Streßsituation. Im letzteren Fall bestand zuvor eine latente NNR-Insuffizienz ohne wesentliche Symptomatik. Primäre NNR-Unterfunktion ist die Folge einer direkten Läsion beider Drüsen bei intakter, reaktiv gesteigerter ACTH-Sekretion. Eine sekundäre NNR-Insuffizienz entsteht bei ungenügen-

Tabelle 15.5 Wichtigste Ursachen einer Nebennierenrindeninsuffizienz

Primäre NNR-Insuffizienz	Sekundäre NNR-Insuffizienz
Adrenalektomie, bilateral	Panhypopituitarismus
Entzündung, Infiltration Autoimmunadrenalitis Tuberkulose, Sarkoidose Mykose, Metastasen, Leukämie	Selektiver ACTH-Mangel Selektiver CRH-Mangel Corticoidinduzierte ACTH-Suppression Glucocorticoid-Therapie Nach Exstirpation von – ACTH-Zelladenom (Hypophyse) – NNR-Tumor (cortisolbildend)
Hämorrhagische Infarzierung Geburtstrauma, Anti- koagulantien, Waterhouse-Friderichsen- Syndrom	
Gestörte Hormonsynthese Enzymdefekte (AGS) Medikamente: Ketoconazol, Mitotane, Metyrapon u. a.	

der hypophysärer ACTH-Sekretion und mangelhafter NNR-Stimulation; die NNR selbst ist dabei mehr oder minder atrophisch, jedoch potentiell funktionstüchtig. Bei hypothalamisch bedingtem ACTH-Mangel spricht man auch von tertiärer NNR-Insuffizienz. Destruktive Nebennierenerkrankungen führen zur globalen Insuffizienz mit Mindersekretion aller Steroidgruppen. Zustände mit Enzym- oder ACTH-Mangel haben dagegen mehr selektive Hormonausfälle zur Folge.

Gewöhnlich handelt es sich um chronische Erkrankungen mit schleichendem Beginn. Als Folgezustand oder von vornherein entstehen aber auch akute lebensbedrohliche Zustände (akute NNR-Insuffizienz, „Addison-Krise“). Die wichtigsten Ursachen einer NNR-Insuffizienz gehen aus Tabelle 15.5 hervor.

15.3.2.1 Morbus Addison

Der M. Addison beruht auf einer chronischen primären Nebennierenrinden-Insuffizienz, die als Folge verschiedenartiger Grundleiden mit hochgradiger Schädigung beider NNR zustande kommt.

Die seltene, 1855 von Thomas Addison beschriebene „Bronzekrankheit“ bevorzugt das mittlere Lebensalter und befällt beide Geschlechter in gleichem Maße. Unmittelbare Ursache ist die ungenügende Produktion aller NNR-Hormone. Eine reaktiv vermehrte ACTH-Sekretion bleibt wegen der Unansprechbarkeit der Nebennieren nutzlos; die damit gekoppelte erhöhte MSH-Aktivität führt zur Hyperpigmentierung. In ihren Anfängen bleibt die Erkrankung häufig längere Zeit latent.

Die Ätiologie beruht überwiegend auf einer Autoimmunadrenalitis mit lymphozytärer Infiltration und bindegewebiger Umwandlung der Drü-

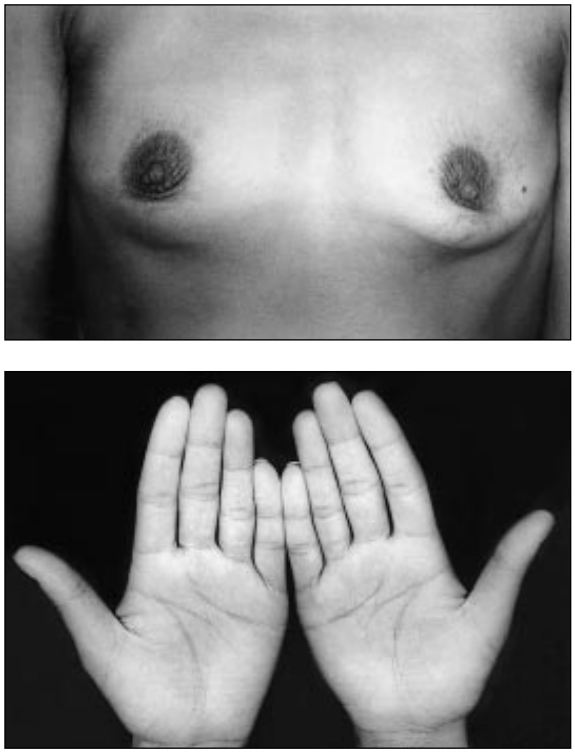


Abb. 15.12 Morbus Addison (28jährige Patientin)
a) Starke Pigmentierung der Mamillen
b) Stark pigmentierte Handlinien

sen und nur noch selten auf einer verkäsenden Tuberkulose beider Nebennieren oder sonstigen Ursachen (Tab. 15.5).

Die Symptomatik entwickelt sich in Abhängigkeit vom Grundleiden meist schleichend und allmählich, wenn nicht eine abnorme Belastung die plötzliche Manifestierung auslöst.

Anamnestisch werden immer zunehmende Ermüdbarkeit, körperliche Erschöpfung und schwindende Leistungsfähigkeit angegeben.

Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, chronische Durchfälle, Neigung zu Ohnmachten und Verlust der Libido sind weitere Klagen. Manchmal führt erst die vermehrte Pigmentierung zum Arzt, doch läßt sich die vorangehende Leistungsminderung fast immer erfragen. Die Pigmentierungen sind besonders an den druckexponierten Stellen (Gürtellinie) sowie an Narben auffällig. Wichtig zur Abgrenzung gegen Sonnenbräune sind die zeitig auftretende Braunfärbung der Handlinien und inkonstant nachweisbare Pigmentflecken an der Mundschleimhaut. Mamillen, Genital- und Axillarregion sind vermehrt pigmentiert (Abb. 15.12). Die Haut ist trocken, die Schweißbildung gering und die Sekundärbehaarung bei Frauen reduziert. Wichtige Befunde sind Blutdrucksenkung, allgemeine Adynamie und muskuläre Hypotonie.

Die Diagnose muß durch Corticosteroidbestimmungen gesichert werden.

Im Harn und Plasma findet man vermindert Cortisol. Es steigt nach ACTH-Injektion (ACTH-Stimulationstest) nicht an, da die Reservekapazität der NNR erschöpft und die endogene Sekretion von ACTH erhöht ist (Abb. 15.13).

Bestimmungen des Aldosterons sind gewöhnlich entbehrlich. ACTH und Renin findet man reaktiv erhöht.

In schweren Fällen bestehen typische Mineralhaushaltsstörungen mit Hyperkaliämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist meist erhöht. Das Blutbild kann eine mäßige hypochrome Anämie aufweisen, die mitunter durch Exsikkose maskiert wird, außerdem Lymphozytose und leichte Eosinophilie. Der Nüchternblutzucker ist niedrig. Elektrokardiographisch finden sich häufig abgeflachte oder negative T-Zacken, evtl. auch eine Niederspannung.

Wichtig ist die Fahndung nach dem Grundleiden. Bei gleichzeitiger Tuberkulose anderer Organe ist eine spezifische Genese anzunehmen. Mitunter findet man dann Verkalkungen der Nebennieren (Röntgen, CT). Ein Nachweis zirkulierender NNR-Antikörper spricht für Autoimmunadrenalitis. Nicht selten sind auch Schilddrüsen-Antikörper und Schilddrüsen-Funktionsstörungen nachweisbar (Polyglanduläres Autoimmun-Syndrom).

Differentialdiagnostisch müssen besonders hypotone Kreislaufregulationsstörungen, Abmagerungs- und Schwächezustände, Morbus Biermer und Myasthenia gravis, bezüglich der Pigmentierung vor allem Sonnenbräune, Leberschäden und Hämochromatose abgegrenzt werden. Die primäre Form der Nebennierenrinden-Insuffizienz kann durch die fehlende Cortisol-Reaktion auf ACTH-Injektion oder durch ein erhöhtes Plasma-ACTH bewiesen werden. Bei sekundärer Insuffizienz erfolgt ein Cortisolanstieg nach ACTH, außerdem fehlt die Hyperpigmentierung.

Die Prognose ist unbehandelt infaust, der Verlauf progredient. Die gefährliche Addisonkrise kann das Leben beenden.

Die Therapie ist eine lebenslange *Hormonsubstitution*, mit der man die Patienten arbeitsfähig erhält. Es muß sowohl die Glucocorticoid- als auch die Mineralocorticoidaktivität ersetzt werden.

Eine bewährte orale Dauertherapie – unter Kontrolle von Allgemeinzustand, Blutdruck sowie Na^+ und K^+ im Serum – ist bei mittlerem Steroidbedarf die Verabfolgung von morgens 5 mg Prednisolon als Glucocorticoid und 0,1 mg des vorwiegend mineralocorticoidwirksamen Fludrocortison, ergänzt durch eine Nachmittagsgabe von 2,5 mg Prednisolon. Damit wird dem physiologischen Tagesrhythmus der Cortisolsekretion weitgehend Rechnung getragen. Bei Therapie mit Hydrocortison sind drei Einzelgaben um 6, 12 und 18 Uhr in absteigender Dosierung, z. B. 15–10–5 mg/d optimal (neben etwa 0,05 mg Fludrocortison). Notwendigenfalls kann die Therapie auch parenteral mit Hydrocortison erfolgen, das bei hoher Dosierung selbst ausreichende Mineralocorticoidwirkung aufweist (oder mit Prednisolon und Desoxycorticosteron).

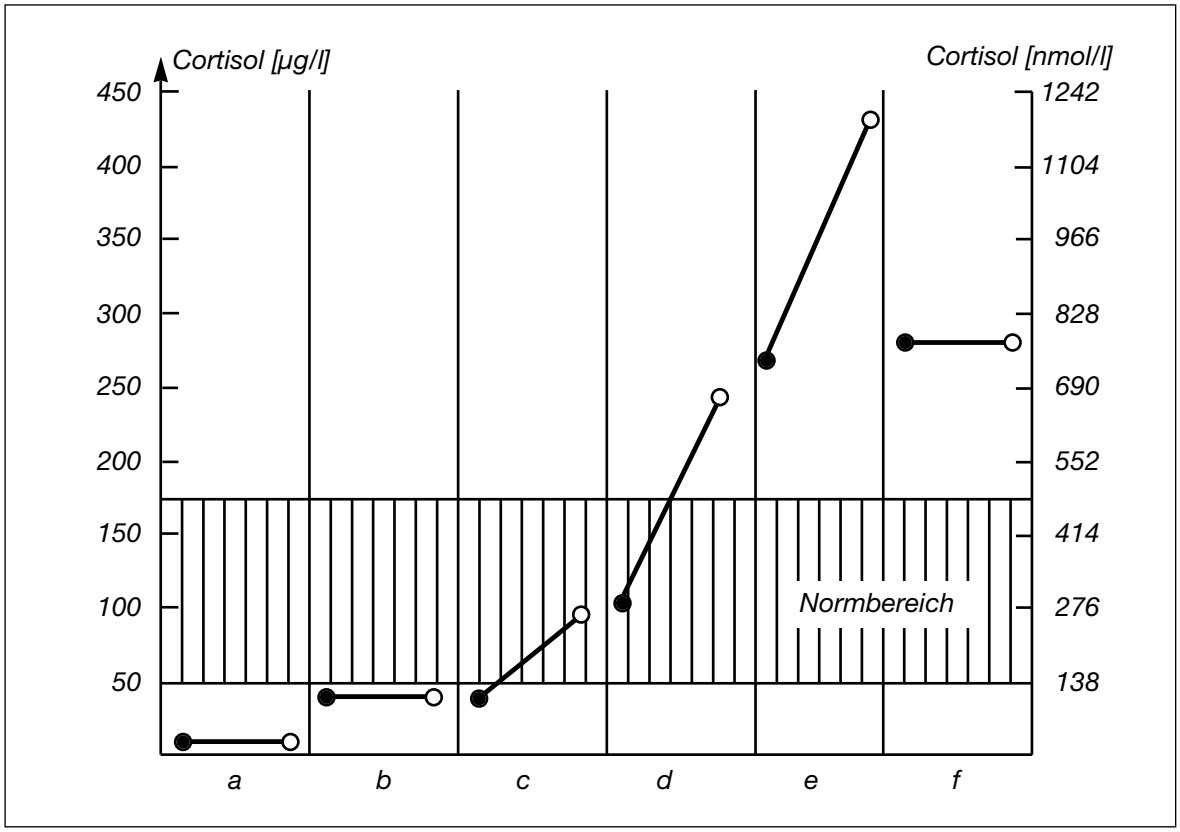


Abb. 15.13 Intravenöser ACTH-Schnelltest mit Cortisol-Bestimmung im Plasma vor (●) und 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 0,25 mg Tetracosactid (○)
a) M. Addison, b) M. Addison leichteren Grades, c) sekundäre NNR-Insuffizienz, d) normal, e) NNR-Hyperplasie, f) NNR-Tumor mit Cortisolsekretion

Besondere Beachtung erfordern Streßsituationen, die den Glucocorticoidbedarf mehr oder minder ansteigen lassen. Vor allem Traumen, chirurgische Eingriffe oder Infekte erfordern präventiv adäquate Dosissteigerungen auf das zwei bis achtfache (Notfallausweis!).

Eine aktive Tuberkulose der Nebennieren muß gleichzeitig antituberkulös behandelt werden.

15.3.2.2 Akute Nebennierenrindeninsuffizienz

Dieser lebensbedrohliche Zustand entsteht bei vorbestehender NNR-Schädigung als „Manifestationskrise“ eines latenten Morbus Addison, als Exazerbation der bekannten Krankheit in Streßsituationen oder nach Weglassen der Hormonsubstitution.

Seltener sind akute Nebennierendestruktionen durch hämorrhagische Infarzierung oder NNR-Krisen nach Adrenalektomie ohne adäquate Hormondosierung. Adrenostatisch wirksame Medikamente können ebenfalls Krisen auslösen. Besondere Situationen bestehen bei Neugeborenen mit adrenalen Enzymdefekten, Nebennierenhypoplasie oder Nebennierenblutungen. Infolge sekundärer NNR-Insuffizienz entstehen Krisen bei Hypophysenerkrankungen oder nach Absetzen einer Glucocorticoidtherapie.

Die Entstehung der Krise wird durch Streßsituationen bei Infektionen, Trauma oder Operation sowie durch körperliche Anstrengung oder starkes Schwitzen begünstigt. Übelkeit, Erbrechen, Schwäche und Hypotonie leiten die Verschlechterung ein. Diffuse Bauchschmerzen können diagnostisch fehlleiten. Die Adynamie erreicht extreme Ausmaße, und mit zunehmendem Blutdruckabfall entwickelt sich ein Schockzustand, der ohne Hormonzufuhr kaum beherrscht wird. Die Krise kann schnell tödlich enden.

Die Diagnose wird erleichtert, wenn äußere Zeichen des Morbus Addison mit Pigmentierung

von Haut und Schleimhaut, fehlender Axillarbehaarung bei Frauen und Exsikkose ins Auge fallen. Im Falle einer sekundären NNR-Insuffizienz besteht dagegen eher ein Pigmentmangel. Laborbefunde (K^+, Na^+, Glucose, Cortisol) können nicht abgewartet werden!

Die Therapie erfordert zügiges Handeln mit Zufuhr von NaCl, Wasser, Glucose und Hydrocortison (initial 100 mg als Kurzinfusion, nachfolgend Dauerinfusion von 100 mg alle 6–8 Stunden). Alternativ können Prednisolon und Desoxycorticosteron injiziert werden.

15.3.2.3 Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine sekundäre NNR-Insuffizienz ist die klinische Auswirkung eines ACTH-Mangels hypophysärer oder hypothalamischer Ursache.

Bei der hypophysären Form handelt es sich oft um die Teilerscheinung eines Panhypopituitarismus. In anderen Fällen wird die Stufe eines selektiven ACTH-Mangels oder einer bihormonalen Hypophyseninsuffizienz nicht überschritten. Alle Ursachen eines Hypopituitarismus, vorwiegend Hypophysenadenome, können die NNR-Insuffizienz auslösen.

Für die hypothalamische Form („tertiäre NNR-Insuffizienz“) ist ein CRH- und ACTH-Mangel charakteristisch. Sie kommt spontan nur selten vor.

In der Praxis am häufigsten ist die iatrogene corticoidinduzierte NNR-Insuffizienz, die nach Absetzen einer Glucocorticoidtherapie auftritt, alle Abstufungen zwischen funktioneller Suppression und struktureller Atrophie der NNR aufweist und klinisch oft latent bleibt.

Eine ähnliche Situation, die viele Monate anhalten kann, besteht nach Exstirpation cortisolbildender NNR-Tumoren oder hypophysärer ACTH-Zelladenome. Eine funktionelle NNR-Insuffizienz kann auch während oder nach konsumierenden Krankheiten sowie ohne erkennbare Gründe auftreten. Vermutlich handelt es sich hierbei um eine ungenügende hypothalamische Anregung der ACTH-Sekretion ohne morphologischen Defekt (Mangel an Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)).

Die klinischen Zeichen der sekundären NNR-Insuffizienz sind vorwiegend Schwäche, Erschöpfbarkeit, allgemeine Leistungsinsuffizienz, Hypotonie und Neigung zu Hypoglykämie, evtl. verbunden mit weiteren Symptomen eines Hypopituitarismus. Im Gegensatz zum Morbus Addison fällt eine Pigmentarmut auf. In manchen Situationen, wie nach Corticoid-Therapie, besteht sogar ein Cushing-Habitus. Die Patienten sind in Streßsituationen vital gefährdet!

Diagnostisch findet man neben den niedrigen Cortisol- und ACTH-Basalwerten eine erhaltene Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH. Der Cortisol-Anstieg im ACTH-Test ist meist schwächer als bei Gesunden und erfolgt bei stärkerer NNR-Atrophie erst nach intensiver Stimulation. Zur Differenzierung zwischen hypothalamischer und hypophysärer Form eignet sich der Stimulationstest mit CRH. Der Mineralhaushalt ist wegen der geringen ACTH-Abhängigkeit des Aldosterons nicht merklich gestört.

Therapeutisch erfordern irreversible Zustände wie bei Panhypopituitarismus eine Corticosteroid-Substitution. Da der Mangel im wesentlichen Cortisol betrifft, ist Hydrocortison (20 bis 30 mg/d) theoretisch das Mittel der Wahl. Vorteilhafter ist Prednisolon (5–7,5 mg/d), abgesehen von Fällen mit persistierender Hypotonie. Bei funktioneller NNR-Insuffizienz sollte eine Steroidtherapie nur bei dringendem Bedarf erfolgen, damit die spontane Restitution nicht gebremst wird. Zum Teil bilden intermittierende Corticoid-Gaben mit allmählicher Verlängerung des Intervalls einen brauchbaren Kompromiß. Eine Therapie mit Depot-ACTH bringt keine Vorteile.

15.3.3 Überfunktion der Nebennierenrinde

Die verschiedenen Formen der Nebennierenrindenüberfunktion sind aus Tabelle 15.6 zu ersehen.

Tabelle 15.6 Formen der Nebennierenrindenüberfunktion

Vermehrte Sekretion	Krankheitsbild
Glucocorticoide (vorwiegend)	Cushing-Syndrom
Mineralocorticoide	Conn-Syndrom (primärer Aldosteronismus)
Androgene	adrenogenitales Syndrom, NNR-Tumor
Estrogene	adrenale Feminisierung



Abb. 15.14 Cushing-Syndrom (23jährige Frau). Stammfettsucht, Facies lunata, zahlreiche Striae rubrae

15.3.3.1 Cushing-Syndrom

Das Cushing-Syndrom ist eine seltene, vorwiegend Frauen befallende, progrediente Krankheit, hervorgerufen durch eine vermehrte NNR-Aktivität mit vorwiegender Cortisolproduktion (Hypercortisolismus).

Ätiologie. Zur ACTH-unabhängigen Form gehören hormonal aktive Tumoren der NNR (gutartige Adenome oder metastasierende Karzinome). Die kontralaterale NNR atrophiert dabei infolge Hemmung der ACTH-Sekretion. In 70–80 %, besteht eine ACTH-abhängige Form mit bilateraler NNR-Überfunktion. Hierbei dominiert das hypothalamisch-hypophysäre Cushing-Syndrom (Morbus Cushing), bei dem meistens Mikroadenome der Hypophyse bestehen. Größere ACTH-bildende Adenome mit Sellaerweiterung sind sehr selten. Weiterhin kann ein Hypercortisolismus auftreten, wenn Geschwülste nichtendokriner Gewebe (Bronchialkarzinom und andere Malignome) corticotropes Hormon absondern (ektopisches ACTH-Syndrom, paraneoplastisches Cushing-Syndrom). Als Rarität gibt es auch eine ektopische CRH-Sekretion.

Ein exogenes Cushing-Syndrom kann infolge Glucocorticoid- oder ACTH-Therapie entstehen.

Die Symptomatik des voll ausgeprägten Cushing-Syndroms ist unverkennbar: Stammfettsucht mit relativ schlanken Extremitäten, gerötetes Vollmondgesicht (Facies lunata), ein nuchales Fettpolster („Büffelhöcker“) und breite rote Hautstreifen (Striae rubrae distensae) an Unterbauch, Hüften, Gesäß, Schultergürtel und Mammae führen zu einem typischen Habitus (Abb. 15.14).

Als Zeichen gleichzeitig vermehrter Androgenbildung sind bei Frauen leichter Bartwuchs, Stirnglatze, virile Schambehaarung und mäßige Klitorishypertrophie möglich. Auch eine Akne ist häufig vorhanden. Fast immer besteht ein erhöhter Blutdruck. An der sehr vulnerablen Haut findet man Zeichen der vaskulären hämorrhagischen Diathese.

Charakteristische inkonstante Blutbildveränderungen sind Lymphozytopenie, Eosinopenie, Polyglobulie und leichte Leukozytose. Häufig bestehen eine gestörte Glucosetoleranz oder Hyperglycämie und Glucosurie als Ausdruck eines manifesten Steroiddiabetes. Die vermehrte Gluconeogenese erklärt auch den Eiweißkatabolismus mit auffälliger Atrophie der Extremitätenmuskulatur. Eine generalisierte Osteoporose führt nach längerem Krankheitsverlauf zu Kyphose und Spontanfrakturen, besonders der Rippen. Fortgeschrittene Fälle weisen Störungen des Mineralhaushaltes mit Hypokaliämie, Hyperchlorämie, Alkalose und evtl. Hypernatriämie auf.

Die Kranken klagen über die Veränderung ihres Habitus mit zunehmender Adipositas sowie über Rücken- und Muskelschmerzen, Müdigkeit, Schwäche, Amenorrhoe oder Nachlassen von Libido und Potenz.

Diagnostisch entscheidend sind die vermehrte Cortisolausscheidung im Harn und mangelhafte Suppression des Plasma- und Harncortisols durch kleine Dosen Dexamethason (Dexamethason-Test).

Im Plasma ist die Cortisolkonzentration morgens nicht unbedingt, nachts aber deutlich erhöht; der normale Tagesrhythmus mit dem mitternächtlichen Minimum geht verloren. Für Karzinome der NNR ist eine zusätzliche Androgensekretion charakteristisch. Bei NNR-Tumoren wird die Cortisolbildung in der Regel weder durch Dexamethason- noch durch ACTH-Zufuhr beeinflußt, während die hypothalamisch-hypophysäre Form auf hohe Dosen Dexamethason mit Cortisolsuppression reagiert. ACTH-Bestimmungen im Plasma ergeben bei ACTH-abhängigen Formen relativ hohe, bei NNR-Tumoren erniedrigte Werte. Noch präzisere Aussagen vermittelt ein CRH-Stimulationstest.

Sellavergrößerungen bilden eine Ausnahme. MRT oder CT lassen meist Mikroadenome der Hypophyse erkennen. Morphologische Aussagen zu den Nebennieren (Tumoren, bilaterale NNR-Hyperplasie) ermöglichen die Computertomographie oder MRT, Sonographie und NNR-Szintigraphie (Abb. 15.20). Am Skelett finden sich Zeichen der Osteoporose.

Für die Differentialdiagnose der verschiedenen Formen des Cushing-Syndroms gelten die erwähnten Hinweise. Von anderen Erkrankungen muß besonders die exogene Adipositas, die häufig mit Hypertonie oder Diabetes mellitus kombiniert ist, durch die klinische Untersuchung oder Cortisolbestimmungen (evtl. Dexamethasontest) abgegrenzt werden. Striae rubrae sind nicht pathognomonisch für das Cushing-Syndrom; sie können in der Schwangerschaft sowie bei jeder raschen Gewichtszunahme auftreten. Das exogene Cushing-Syndrom infolge hochdosierter Corticoidtherapie bietet klinisch die gleichen Symptome.

Der Verlauf ist meist progredient und ungünstig. Hypertonie, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Nephrosklerose, Apoplexie sowie Spontanfrakturen komplizieren das Leiden.

Mangelhafte Widerstandsfähigkeit gegen Infekte und die allgemeine metabolische Schädigung bestimmen den deletären Ausgang. Bei NNR-Karzinomen beeinflußt die maligne Natur des Leidens den Verlauf.

Therapie. NNR-Tumoren müssen operativ entfernt werden. Bei Hypophysentumoren bildet die selektive transsphenoidale Adenomektomie die Methode der Wahl. Falls diese erfolglos bleibt, ist die totale beidseitige Adrenalektomie die effektivste Behandlung. Die dann resultierende NNR-Insuffizienz erfordert eine lebenslange Hormonsubstitution wie bei Morbus Addison. Eine befriedigende medikamentöse Dauertherapie (Ketoconazol, Mitotane u. a.) des Hypercortisolismus ist zur Zeit noch nicht möglich. Auftretende Komplikationen wie Hypertonie oder Diabetes mellitus erfordern die hierfür entsprechende Behandlung.

15.3.3.2 Conn-Syndrom

Das Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus) entsteht durch einen Mineralocorticoidüberschuß infolge vermehrter Sekretion von Aldosteron.

Die Krankheit ist relativ selten und wird wahrscheinlich öfter nicht erkannt. Als chirurgisch heilbare Hypertonieform (etwa 0,5 % aller Hypertoniefälle) gebührt ihr aber besondere Beachtung.

Ätiologie und Pathogenese.

Die Erkrankung wird überwiegend durch solitäre Adenome der NNR (Aldosteronome) hervorgerufen, ausnahmsweise auch durch multiple Adenome, maligne Tumoren oder bilaterale NNR-Hyperplasie.

Der Mineralocorticoidüberschuß bewirkt eine vermehrte Natriumretention infolge Steigerung der tubulären Rückresorption von Natrium im Austausch gegen Kalium-, Wasserstoff- und Magnesiumionen. Dies führt einerseits zu erhöhtem Natriumbestand, Erhöhung des Plasmavolumens und Hypertonie, andererseits zu Kaliumverarmung, metabolischer Alkalose und Hypomagnesiämie. Aus dem Kaliummangel resultieren muskuläre Funktionsstörungen, renale Tubulopathie und verminderte Glucosetoleranz.

Die Symptomatik ist durch die Kombination von Hypertonie und Hypokaliämie gekennzeichnet.

Weitere Hinweise bilden Poly-Nykturie, Proteinurie, Hyposthenurie und Urinalkalose. Die Patienten klagen über Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Parästhesien und Tetanie.

Die Diagnostik basiert zunächst auf dem Nachweis der Mineralhaushaltsstörung mit Hypokaliämie und Hyperkaliurie als Leitbefunden.

Eine Kaliumausscheidung im Harn unter 20 mmol/24 h schließt einen Hyperaldosteronismus weitgehend aus. Kaliurese und Hypokali-

ämie werden durch mehrtägige erhöhte Natriumzufuhr (über 200 mmol/d) verstärkt bzw. bei Kochsalzrestriktion (unter 20 mmol/d) vermindert. Diagnostisch entscheidend sind Aldosteronbestimmungen im Plasma oder Harn (erhöhte Werte) sowie der Nachweis eines erniedrigten Plasmarenins.

Differentialdiagnostisch muß vor allem eine iatrogene Hypokaliämie bei antihypertensiver Therapie mit Saliuretika ausgeschlossen werden. Für die Lokalisationsdiagnostik der meist recht kleinen Tumoren kommen CT oder MRT, die NNR-Szintigraphie und nur noch selten die Nebennierenphlebographie einschließlich seitengetrennter Aldosteronbestimmungen im Nebennierenvenenblut in Betracht.

Die optimale Therapie besteht in der *Exstirpation eines Tumors*, wodurch die Erkrankung inklusive Hypertonie geheilt werden kann. Eine *medikamentöse Blockierung der Aldosteronwirkung* ist mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton möglich. Bei Bedarf muß eine Kaliumsubstitution erfolgen.

Die gleiche Symptomatik *wie beim Aldosteronom kommt auch als sekundärer Aldosteronismus bei renaler Ischämie mit vermehrter Reninsekretion vor* (z. B. bei Nierenarterienstenose oder maligner Hypertonie). Sie ist die Folge einer Stimulation der Aldosteronsekretion beider Nebennieren durch Angiotensin II. Andere Formen des sekundären Aldosteronismus („Aldosteronismus mit Natriumretentions-Syndrom und Ödemen“) besitzen dagegen keine Ähnlichkeit mit dem „Aldosteronismus mit Hypertonie und Kaliummangelsyndrom“, der ohne Ödeme einhergeht. Sie entstehen infolge reaktiver Überproduktion des Mineralocorticoids bei hydropischen Leber-, Herz- und Nierenerkrankungen.

15.3.3.3 Adrenale Virilisierung

Androgenbildende Nebennierenrindentumoren

Adenome oder Karzinome der NNR können durch die Produktion androgen wirksamer Steroide bei Frauen eine Virilisierung mit männlichem Habitus, Bartwuchs, Stirnglatze, viriler Schambehaarung, vorspringendem Kehlkopf, tiefer Stimme, Klitorishypertrophie und Versiegen der Menstruation (sekundäre Amenorrhoe) bewirken (Abb. 15.15).

Männer weisen wegen der isosexuellen Hormonwirkung keinen veränderten Habitus auf.

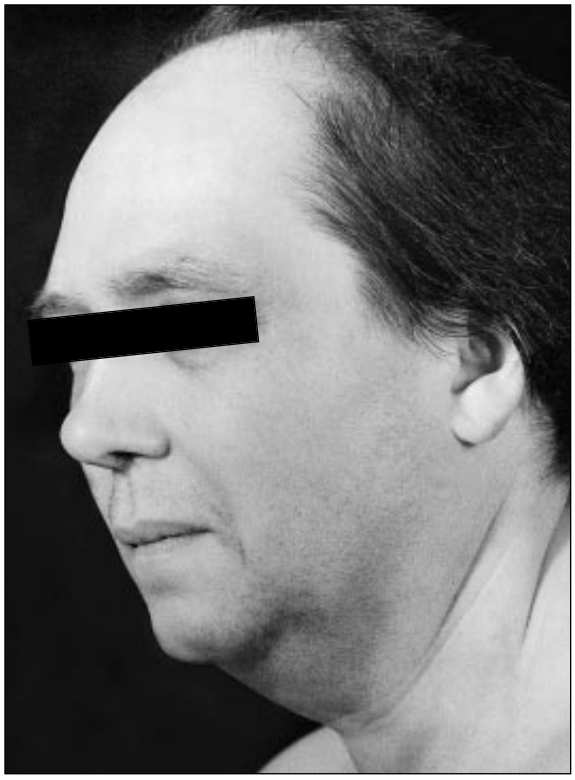


Abb. 15.15 Bartwuchs und Stirnglatze bei virilisierendem Nebennierenrindenadenom (52jährige Frau)

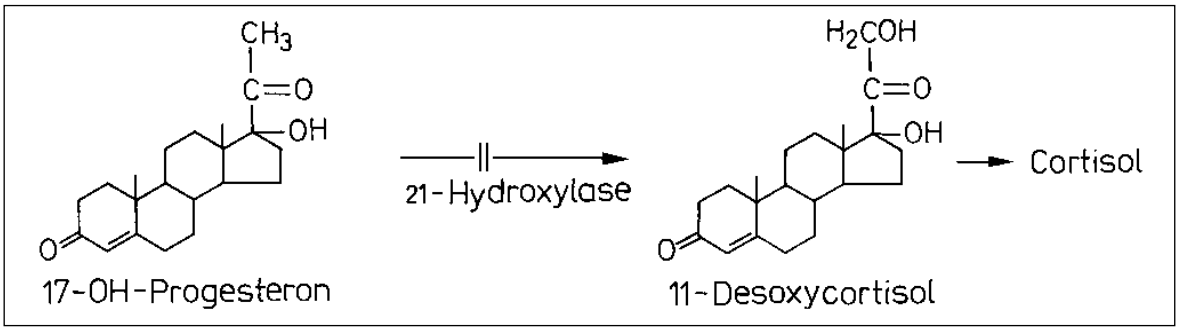
Bei Kindern entwickelt sich eine Pseudopubertas praecox männlicher Ausrichtung. Werden gleichzeitig noch Glucocorticoide produziert, entsteht das Bild einer Mischsekretion mit teilweiser Cushing-Symptomatik.

Für die Diagnose sind erhöhte Plasmakonzentrationen von Testosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und weiteren Steroiden bedeutsam, die im Gegensatz zum kongenitalen adrenogenitalen Syndrom durch Dexamethason nicht supprimiert werden. Zum Tumornachweis werden vorrangig CT, MRT und NNR-Szintigraphie eingesetzt. Mit der Exstirpation der Tumoren erzielt man eindrucksvolle Heilungen.

Kongenitales adrenogenitales Syndrom

Bei dieser angeborenen, genetisch bedingten Erkrankung auf der Grundlage von Enzymdefekten erfolgt eine vermehrte Androgenbildung durch bilateral hyperplastische Nebennierenrinden.

Ätiologisch handelt es sich um einen Defekt der Cortisolsynthese infolge verschiedenartiger Enzymopathien.



Bei der häufigsten Form besteht eine zu geringe Aktivität des Enzyms 21-Hydroxylase, das bei der Biosynthese der Corticosteroide die Hydroxylierung des C-Atoms 21 bewirkt. Daneben gibt es weitere Formen mit unterschiedlichen Enzymdefekten und zum Teil fehlender Virilisierung.

Die mangelhafte Cortisolbildung wird mit gesteigerter ACTH-Produktion beantwortet. Diese führt zwar zur NNR-Hyperplasie, bewirkt jedoch wegen des vorliegenden Enzymmangels nur einen vermehrten Anfall von Cortisolvorstufen und Nebenprodukten wie 17-Hydroxyprogesteron und Testosteron. Hieraus resultiert eine erhöhte Androgen- und zum Teil auch Estrogenaktivität, wodurch die hypophysäre Gonadotropinbildung gehemmt wird (Abb. 15.16).

Die Symptomatik wird durch die im Vordergrund stehende Androgensekretion bestimmt, die sich virilisierend, anabol und gonadotropinhemmend auswirkt. Schon bei neugeborenen Mädchen ist eine Vermännlichung oder gar Mißbildung des äußeren Genitale, insbesondere Klitorishypertrophie, auffällig (Pseudohermaphroditismus femininus). Bei beiden Geschlechtern kommt es zum vorzeitigen Auftreten der Sekundärbehaarung, bei Knaben zu frühzeitiger Penisvergrößerung ohne entsprechende Hodenreifung (Macrogenitosomia praecox, Pseudopubertas praecox). Der anabole Effekt der Androgene führt zunächst zur Beschleunigung von Wachstum und Knochenentwicklung, bedingt jedoch schließlich infolge vorzeitigen Epiphysenfugenschlusses einen nach dem 13. Lebensjahr auffällig werdenden adrenogenitalen Kleinwuchs. Die erwachsenen Patienten sind selten größer als 155 cm. Männer unterscheiden sich äußerlich kaum von Gesunden, besitzen aber wegen der Hemmung der Gonadotropinbildung eher kleine Hoden und sind meistens infertil (hypogonadotroper Hypogona-

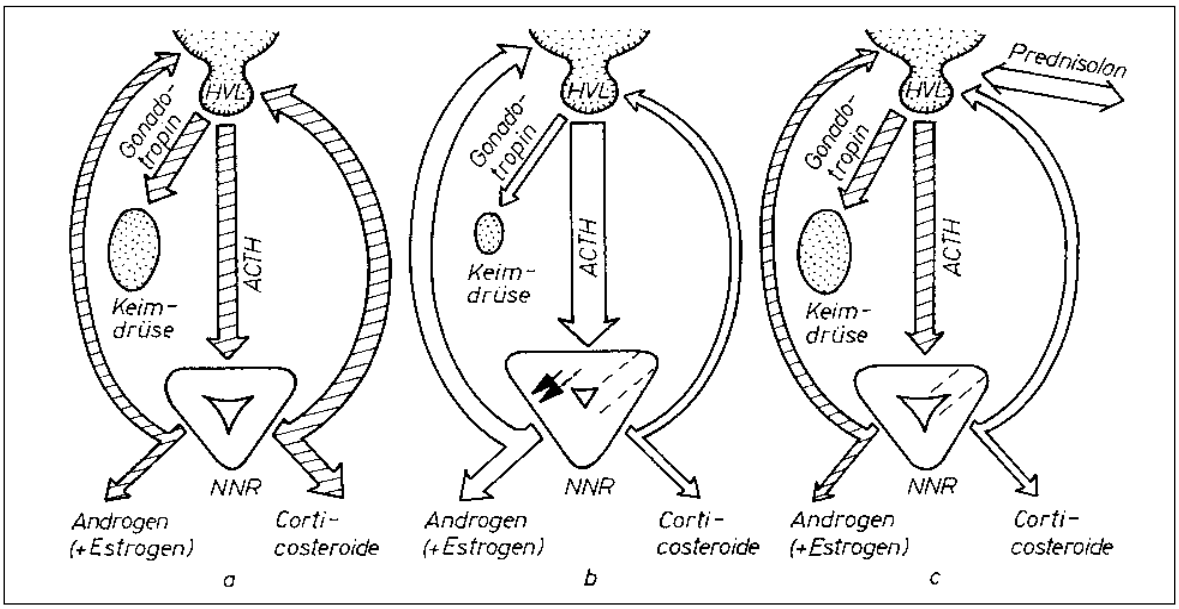


Abb. 15.16 Schema des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms
a) normal, b) adrenogenitales Syndrom, c) adrenogenitales Syndrom, behandelt

dismus). Frauen sind jedoch durch das virile Aussehen entstellt: Kräftiger, männlicher Körperbau mit breiten Schultern und schmalen Hüften, fehlende Brustentwicklung, Bartwuchs, Stirnglatze, vorspringender Kehlkopf, tiefe Stimme, virile Schambehaarung und Klitorishypertrophie bestimmen die Symptomatik (Abbildung 15.17 und 15.18). Funktionell bestehen primäre Amenorrhoe und Unfruchtbarkeit.

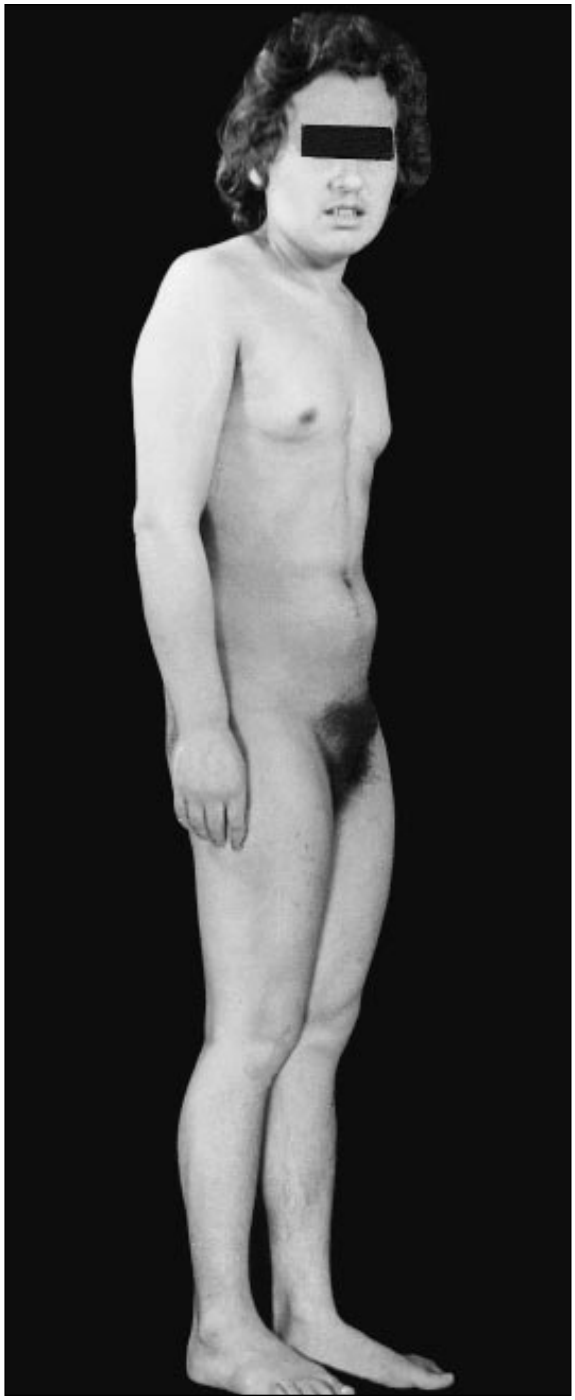


Abb. 15.17 22jährige Frau mit kongenitalem adrenogenitalen Syndrom; Größe 146 cm; männliche Körperform; leichter Bartwuchs



Abb. 15.18 Klitorishypertrohie bei kongenitalem adrenogenitalem Syndrom

Für die Diagnose sind erhöhte Steroidkonzentrationen bedeutsam, besonders des 17-Hydroxyprogesterons oder Testosterons, ihr überschießender Anstieg nach ACTH-Injektion und ihre Normalisierung nach mehrtägiger Glucocorticoideinnahme. Hinsichtlich der Cortisolsekretion ist gewöhnlich nur die Reaktion auf ACTH unzureichend, was in Streßsituationen zu einem Defizit führen kann. Ein Aldosteronmangel besteht nur in Sonderfällen mit „Salzverlust-Syndrom“. Bei intersexuellem Genitale ist das chromosomale Geschlecht immer weiblich (X-Chromatin positiv).

Die Differentialdiagnose muß häufig den nicht so seltenen harmlosen Hirsutismus abgrenzen. Weiterhin muß an eine exogene Virilisierung nach Zufuhr von Testosteron oder anabolen Steroiden, an einen ovariell bedingten Hirsutismus (polyzystisches Ovar-Syndrom, Stein-Leventhal-Syndrom) und an virilisierende Tumoren gedacht werden.

Die Therapie erstrebt durch Substitution von Glucocorticoiden einen Ausgleich der erschwerten Cortisolsynthese und somit die Hemmung

der gesteigerten ACTH-Sekretion. Damit werden die Ursache der vermehrten Androgenbildung beseitigt und die erhöhten Steroidwerte normalisiert. Es kommt zum Rückgang der Virilisierung, zu Menstruationen und manchmal sogar zur Schwangerschaft. Für die notwendige Dauerbehandlung sind im Erwachsenenalter täglich 5–10 mg Prednisolon oder äquivalente Dosen Hydrocortison oder Dexamethason ausreichend. Traumen oder Operationen machen Dosissteigerungen notwendig. Eine Nebennierenoperation ist kontraindiziert.

Hirsutismus

Frauen mit Hirsutismus besitzen einen mehr oder minder ausgeprägten Bartwuchs und eine virile Körperbehaarung, jedoch im Gegensatz zur Virilisierung keine Klitorishypertrophie oder vermännlichte Stimme.

Die Erscheinungen entwickeln sich im Verlaufe der Pubertät oder später, häufig auch erst nach der Menopause. Gleichzeitig können Menstruationsstörungen bis zur sekundären Amenorrhoe bestehen; eine Menarche wird gewöhnlich angegeben.

Die Ätiologie ist nicht einheitlich. Bei einem Teil der Fälle handelt es sich um NNR-Funktionsstörungen. Prinzipiell können aber androgen wirksame Steroide adrenaler, ovarieller oder exogener Herkunft einen Hirsutismus hervorrufen. Nicht sicher klärbare Fälle ohne wesentliche Störung im Hormonhaushalt bezeichnet man als *idiopathischen Hirsutismus*. Oft liegen auch konstitutionelle Besonderheiten ohne krankhafte Grundlage oder Menstruationsstörung vor. In Fällen mit erhöhter Ansprechbarkeit der Haarfollikel auf einen normalen Androgenspiegel kann die 5-Alpha-Reduktaseaktivität der Haut und damit die Umwandlungsrate von Testosteron in Dihydrotestosteron erhöht sein. Bei den adrenalen Formen handelt es sich zum Teil um leichte Enzymopathien im Sinne eines gering ausgeprägten, erst postpubertal manifest werdenden adrenogenitalen Syndroms („late-onset-Form“) oder um Tumoren bzw. eine Teilsymptomatik des Cushing-Syndroms. Als ovarielle Ursache kommt das polyzystische-Ovar-Syndrom in Betracht.

Diagnostisch besitzen die rein klinische Einschätzung einschließlich gynäkologischem Befund mit Gonadensonographie und die Anamnese (Beginn, Verlauf, familiäre Belastung, Menstruationsstörung, Partus, Therapie mit Hormonen oder anabolen Steroiden) große Bedeutung. Die Gonadensonographie kann polyzystische Ovarien (PCO-Syndrom, Stein-Leventhal-Syndrom) aufdecken. Sonst versucht man, durch Steroidbestimmungen unter Basalbedingungen, notwendigenfalls auch nach Stimulation (ACTH, Choriongonadotropin) oder Suppression (Dexamethason), eine vermehrte Androgenbildung und deren Ursprung zu erfassen. Testosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und Androstendion liegen häufig im oberen Normbereich oder wenig darüber. Öfter gelingt es nicht, die Art der Störung genau zu erfassen (idiopathischer Hirsutismus). Ein NNR-Tumor kann meistens durch CT ausgeschlossen werden.

Die Therapie ist dankbar wenn Tumoren gefunden werden, die exstirpiert werden können. In harmlosen Fällen stehen kosmetische Maßnahmen (Epilierung, Bleichen, Haarentfernungscreme) im Vordergrund. Eine medikamentöse Behandlung mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat kombiniert mit Estrogen (Schwangerschaft vermeiden!), mit Dexamethason oder mit einem geeigneten hormonellen Kontrazeptivum bringt oft nur begrenzte Erfolge. Bisweilen erreicht man mit Spironolacton oder Cimetidin gewisse Besserungen.

15.3.3.4 Adrenale Feminisierung

Diese außerordentlich seltene Krankheit bei Männern mit estrogenproduzierenden Nebennierenrindentumoren geht mit Gynäkomastie, Hodenatrophie und Impotenz einher (siehe Abb. 15.19).

15.4 Erkrankungen des Nebennierenmarks

15.4.1 Vorbemerkungen

Adrenalin wird fast ausschließlich im Nebennierenmark, Noradrenalin (Arterenol) sowohl im Nebennierenmark als auch im gesamten sympathischen Nervensystem gebildet.

Als „Mehrleistungshormon“ reguliert *Adrenalin* physiologischerweise vorwiegend die Blutverteilung und gewährleistet eine optimale Versorgung tätiger Organe. Es stimuliert alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren, steigert Herzfrequenz, Herzzeitvolumen, systolischen Blutdruck, Glycogenolyse, Lipolyse und Sauerstoffverbrauch und führt zur

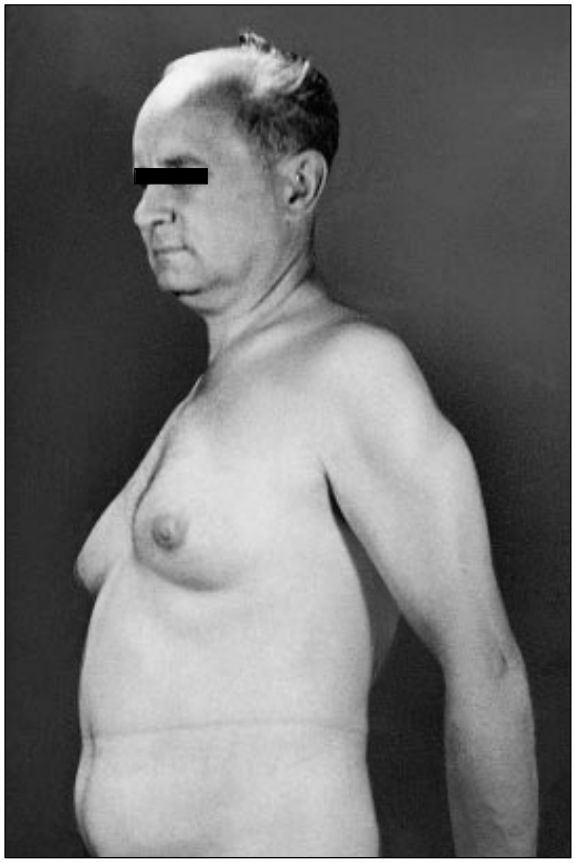


Abb. 15.19 Gynäkomastie bei feminisierendem Nebennierenrindenkarzinom (adrenale Feminisierung). 53jähriger Mann

Erschlaffung der glatten Muskulatur. Demgegenüber besitzt *Noradrenalin* als reiner Alpha-Rezeptorenstimulator starke vasokonstriktorische Eigenschaften mit Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des Venentonus; die Herzfrequenz wird nicht gesteigert.

Die Ausschüttung der Hormone wird in erster Linie vom sympathischen Nervensystem reguliert. Beide Wirkstoffe unterliegen schnellen Abbauvorgängen, so daß normalerweise täglich weniger als 100 µg Katecholamine mit dem Urin ausgeschieden werden. Als wichtigstes Stoffwechselprodukt findet man 1–6 mg Vanillinmandelsäure im 24-h-Harn.

Als endokrinologische Erkrankung des Nebennierenmarks mit Überfunktion sind hormonal aktive Tumoren (Phäochromozytome) zu nennen. Der Ausfall des Nebennierenmarks bei Exstirpation der Drüsen bewirkt wegen des universellen Vorkommens chromaffinen Gewebes keine Mangelerscheinungen. Ein Versagen der reaktiven Katecholaminausschüttung beim Aufrichten aus liegender Position hat die sogenannte *idiopathische orthostatische Hypotonie* zur Folge.

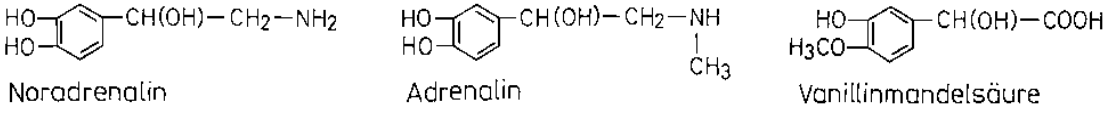
15.4.2 Phäochromozytom

Phäochromozytome sind Tumoren des chromaffinen Gewebes, die durch vermehrte Ausschüttung von Nebennierenmarkhormonen ein charakteristisches Krankheitsbild mit dem Leitsymptom Hypertonie hervorrufen können.

Die Geschwülste gehen meist vom Nebennierenmark aus, weniger häufig vom lumbalen Grenzstrang oder anderen Regionen (extraadrenale Phäochromozytome). Mitunter werden auch doppelseitige Tumoren beobachtet. Die kirschbis kindskopfgroßen, meist benignen Geschwülste bestehen histologisch aus leberzellähnlichen polygonalen Zellen, die sich mit Chromsalzen intensiv braun färben. Maligne Phäochromozytome mit Metastasierung in andere Organe bilden etwa 10 % aller Fälle. Die Krankheit ist relativ selten und wird in jedem Lebensalter, bisweilen auch kombiniert mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (Multiple endokrine Neoplasie Typ II), beobachtet. Beide Geschlechter werden in gleichem Maße befallen.

Die Symptomatik entsteht im wesentlichen durch eine abnorme Abgabe von Adrenalin oder Noradrenalin in den Kreislauf, wodurch es entweder zu *anfallsweisen Blutdrucksteigerungen* (hypertone Krisen, paroxysmale Hypertonie) oder zu einem *persistierenden Hochdruck* kommt.

Hyperglycämie und Glucosurie, allgemeine Stoffwechselsteigerung, Tachykardie oder auch Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und kurzzeitige Leukozytose können als weitere allge-



meine Zeichen der vermehrten Katecholaminausschüttung auftreten.

Patienten mit Blutdruckkrisen berichten anamnestisch über plötzliche Anfälle von Schwäche, Schweißausbruch, Herzklopfen und Beklemmungsgefühl. Kommt man rechtzeitig hinzu, findet man erhebliche systolische und diastolische Blutdrucksteigerungen.

Die Krisen können wenige Minuten bis Stunden anhalten. Auslösend wirken häufig Anstrengungen, Erregungen oder bestimmte Bewegungen.

Mitunter begleiten Übelkeit, Erbrechen, heftige Kopfschmerzen, Dyspnoe oder Tremor den Anfall. Starke Blässe und vorübergehende Anurie werden wahrscheinlich durch Konstriktion der Haut- und Nierengefäße hervorgerufen. Außerhalb der Anfälle beobachtet man unterschiedliche Blutdruckwerte einschließlich Hypotonie oder orthostatischen Blutdruckabfall. Häufig fehlen auch eindrucksvolle Krisenzustände, manchmal wurden Hochdruck oder Tumor zufällig entdeckt. Hyperglycämie und Glucosurie kommen öfter vor und können diagnostisch wegweisend sein. Größere Tumoren verursachen auch lokale Beschwerden, insbesondere Rückenschmerzen. Palpation der Nierengegend kann infolge Tumormassage typische Blutdruckkrisen provozieren.

Zur Sicherung der Diagnose stehen Analysen der Hormone oder ihrer Metabolite und der Tumornachweis mit bildgebenden Methoden (Sonographie, CT, MRT, NNM-Szintigraphie mit ^{123}I-MIBG) im Vordergrund (Abb. 15.20).

Die Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn ist auf über 200 µg/d erhöht. Auch Metabolitanalysen im Harn (Metanephrin, Normetanephrin, Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure) sind diagnostisch wertvoll. Die Vanillinmandelsäure-Ausscheidung (VMS) liegt über 35 µmol/d. Katecholamin-Bestimmungen im Plasma ergeben ebenfalls erhöhte Werte, werden aber nur ausnahmsweise durchgeführt. Alle Untersuchungen sollten möglichst in zeitlichem Zusammenhang mit Blutdruckkrisen erfolgen, da im Intervall Normabweichungen fehlen können. Ein Suppressionstest mit Clonidin senkt erhöhte Plasma – Katecholamine bei Phäochromozytom nicht in den Normbereich. Ein Provokationstest mit Glucagon bewirkt ihren prompten Anstieg. (Cave: Hypertone Krise!)

Bei Verdacht auf extraadrenale Geschwülste ist eine MIBG-Szintigraphie (mit meta-Jodbencylguanidin) sehr wertvoll. Erforderlichenfalls kann die Lokalisationsdiagnostik durch Nebennierenphlebographie und simultane Katecholaminbestimmungen in Blutproben ergänzt werden, die durch Katheterisierung verschiedener venöser Gefäßregionen gewonnen werden.

Differentialdiagnostisch sind alle anderen Hypertonieformen zu beachten.

Vor allem bei jugendlichen Hochdruckpatienten ist zunächst ein Phäochromozytom zu erwägen, ehe man sich auf die Diagnose „essentielle Hypertonie“ festlegt.

Die anamnestische Angabe von Anfällen erfordert insbesondere die Abgrenzung von Angina pectoris, klimakterischen Wallungen, paroxysmaler Tachykardie, hyperkinetischem Herzsyndrom, Karzinoid-Syndrom und hypoglycämischem Schock. Auch bei primärem Hochdruck kommen hypertone Krisen vor. Glucosurie und Gewichtsabnahme dürfen nicht zu den Fehldiagnosen Diabetes mellitus oder Hyperthyreose verleiten.

Die Prognose wird unbehandelt vorwiegend durch Komplikationen von seiten des Kreislaufsystems bestimmt und ist auf längere Sicht ungünstig. Im Anfall kann infolge Herzversagens oder Apoplexie der Tod eintreten.

Als Therapie führt die *Exstirpation* der hormonproduzierenden Tumoren, die nach spezieller Vorbereitung unter kontinuierlicher Blutdrucküberwachung erfolgt, bei rechtzeitiger Durchführung zur Heilung mit Beseitigung der Hypertonie. Zur symptomatischen Behandlung, insbesondere in der prä- und intraoperativen Phase, haben sich adrenerge Alpha- und Beta-Rezeptorenblocker bewährt. Die Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin hat die Gefährlichkeit der Operation entscheidend gemindert. Bei Inoperabilität ist auch eine Strahlentherapie mit ^{131}I-MIBG möglich.

15.5 Erkrankungen der Pankreasinseln

15.5.1 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus wird wegen der im Vordergrund stehenden metabolischen Störungen

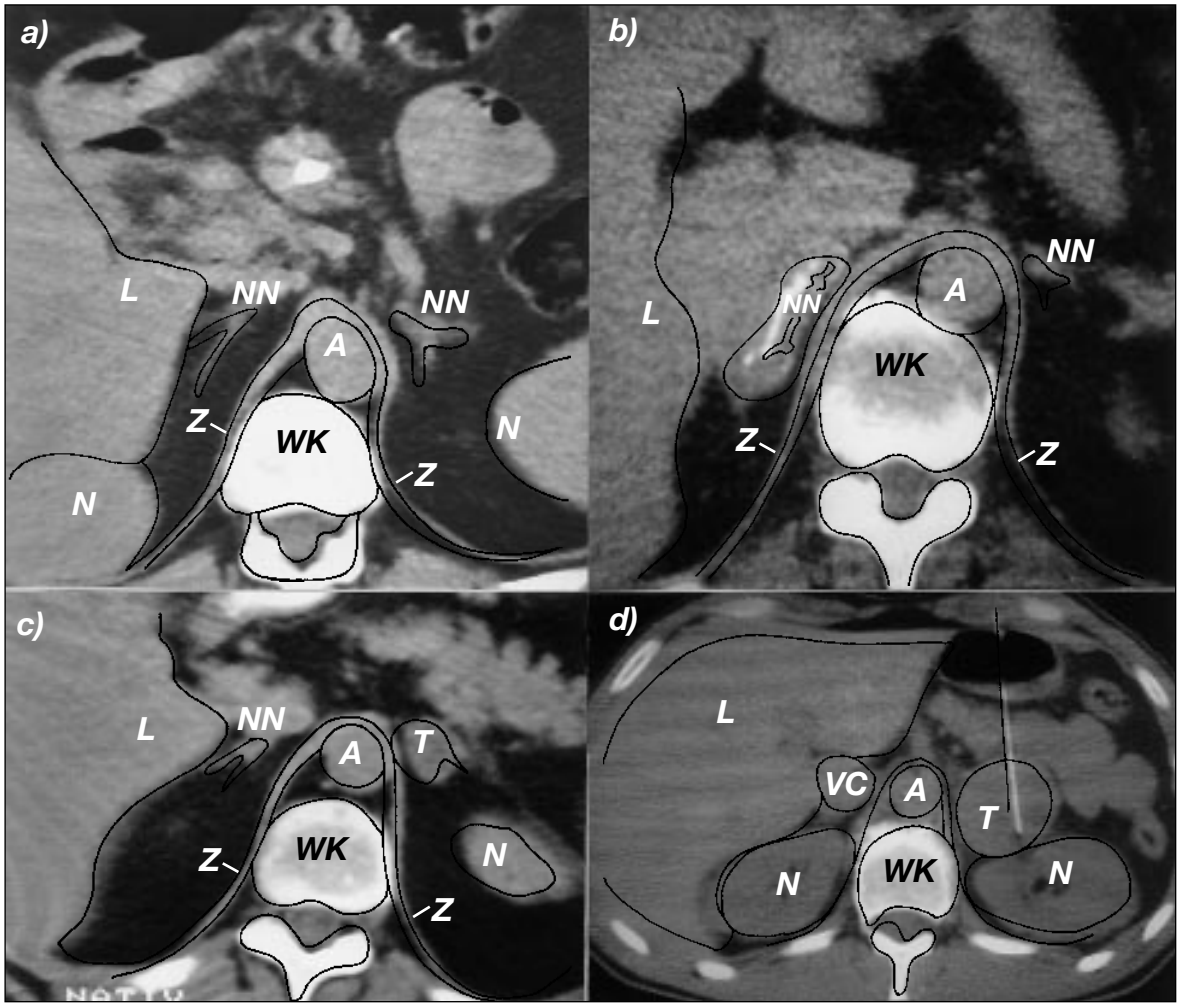


Abb. 15.20 CT-Darstellung
a) normale Nebennieren in umgekehrter „V"- bzw. „Y"-Konfiguration
b) einer streifenförmigen Verkalkung der rechten und Atrophie der linken Nebenniere bei Nebenniereninsuffizienz (M. Addison)
c) eines linksseitigen Nebennierenadenoms (histologische Diagnose). Der rundliche Tumor (T) weist durch hohen Lipidgehalt relativ niedrige Densitätswerte auf.
d) einer tumorösen Auftreibung mit exzentrischen Densitätsinhomogenitäten bei Phäochromozytom (histologische Diagnose) der linken Nebenniere. Feinnadelpunktion bei CT-gestützter Aspirationsbiopsie
(Aufn.: Prof. Dr. M. Lüning)

unter den Stoffwechselkrankheiten (Kap. 16) abgehandelt. Mit dem absoluten oder relativen Mangel an Insulin und der häufig notwendigen Hormonsubstitution ist er zugleich auch eine endokrine Erkrankung.

Außerdem gibt es einen mit verschiedenen Syndromen oder Bedingungen assoziierten Diabetes-Typ, der als „sekundärer" Diabetes bei mehreren primären Endokrinopathien (Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Akromegalie, Glucagonom) vorkommt.

15.5.2 Hyperinsulinismus

Eine autonome Überproduktion von Insulin erfolgt durch Betazelltumoren der Pankreasinseln (Insulinome), die meist solitär, seltener multipel, ausnahmsweise auch extrapankreatisch vorkommen.

Die Erkrankung ist selten. Die meisten Geschwülste sind gutartige Adenome, etwa 10% metastasierende Karzinome. Wegen ihres mitunter nur wenige Millimeter betragenden Durchmessers werden sie selbst intra operationem nicht immer aufgefunden.

Die Symptomatik wird durch eine übermäßige, meistens stoßweise erfolgende Ausschüttung von Insulin hervorgerufen und gleicht somit den hypoglycämischen Zuständen beim insulinüberdosierenden Diabetiker.

Typisch ist das Auftreten von Schockzuständen nach längerem Fasten, d. h. am Morgen, besonders nach einem versäumten Frühstück. Körperliche Belastung wirkt begünstigend. Zerebraler Glucosemangel und adrenerge Gegenregulation erklären die mit Schwächegefühl, Heißhunger, Schweißausbruch, Zittern, Tachykardie, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Krämpfen, Benommenheit oder Bewußtseinsverlust einhergehenden Anfälle. Lang anhaltende schwere Hypoglycämien führen zu irreversiblen Schädigungen des Nervensystems. Im Coma hypoglycaemicum kann der Tod eintreten.

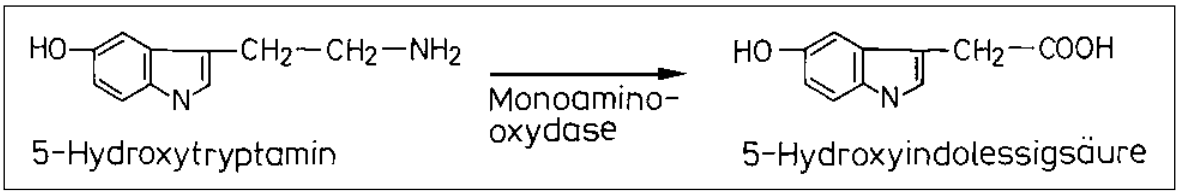
Die Diagnose ist gesichert, wenn bei typischer Symptomatik starke Blutzuckersenkungen und ein erhöhter Insulinspiegel gefunden werden, sämtliche Erscheinungen nach Glucosezufuhr verschwinden und Hypoglycämien anderer Ursache ausgeschlossen wurden.

Ein *Hungerversuch* mit bis zu 72stündigem Fasten unter stationären Bedingungen fördert die für diagnostische Maßnahmen erwünschte Anfallsneigung. Dabei werden Glucose und Insulin (evtl. auch C-Peptid) in regelmäßigen Abständen untersucht. Da bei Gesunden im Fastenzustand die Insulinsekretion sistiert, sprechen auch noch normale oder hochnormale Insulinspiegel für die Diagnose, wenn der Blutzucker gleichzeitig tief ist. Dies gilt ebenso für simultan erhobene morgendliche Nüchternwerte (pathologischer Insulin-Glucose-Quotient). Verschiedene Provokationstests mit Tolbutamid, Glucagon, Leucin oder Calcium sind hinsichtlich ihrer diagnostischen Zuverlässigkeit nicht überlegen und werden ebenso wie weitere invasive oder aufwandreiche Diagnostikverfahren recht unterschiedlich eingesetzt (Insulin-Bestimmungen aus verschiedenen Gefäßregionen nach transhepatischer Katheterisierung der Pfortaderzuflüsse, Insulin-Suppressionstest mit C-Peptid-Bestimmung). Bei der schwierigen Lokalisationsdiagnostik bringen die Endosonographie und die Arteriographie die besten Ergebnisse, während Sonographie, CT, MRT und Somatostatin-Rezeptorszintigraphie öfter versagen.

Die Differentialdiagnose hat neurologisch-psychiatrische Erkrankungen und andere Anfallsleiden zu berücksichtigen. Für eine nachgewiesene *Hypoglycämie* gibt es ebenfalls viele Ursachen:

- medikamentös: Insulin, orale Antidiabetika, Propranolol
- toxisch: Salicylate, Monoaminooxydasehemmer, Pilzvergiftung
- reaktiv: nach überstürzter Kohlenhydratresorption (Spät-Dumping-Syndrom bei Gastroenterostomie)
- endokrin: Hypopituitarismus, NNR-Insuffizienz, retroperitoneale Fibrosarkome und andere Geschwülste mit Produktion von IGF-2 (insulin-like growth factor)
- metabolisch: Lebererkrankungen, Alkoholabusus, Fructoseintoleranz (Störungen der Gluconeogenese oder Glycogenolyse)
- funktionell: Hunger, körperliche Überanstrengung, vegetative Labilität.

Eine kausale Therapie des sonst prognostisch ungünstigen Leidens erfolgt durch die Exstirpation der Insulinome, deren Auffindung durch intraoperative Sonographie erleichtert wird. Der akute Anfall erfordert sofortige Kohlenhydratzufuhr, bei Bewußtseinstrübung Glucose intravenös. Eine Nothilfe unter Umgehung des venösen Zugangs bildet die i.m. oder s.c. Glucagon-Injektion. Ist die Operation kontraindiziert oder erfolglos, kann eine medikamentöse Therapie mit Diazoxid oder Octreotide die Hypoglycämie



in gewissem Maße beheben. Streptozotozin kommt vorwiegend bei malignen Tumoren zum Einsatz. Diätetisch ist bei akuten Erscheinungen eine Zuckereinnahme, sonst eine eiweiß- und fettreiche Kost angezeigt.

15.5.3 Andere endokrin aktive Inselzelltumoren

Pankreasinselzellgeschwülste (Nicht-Betazelltumoren) können auch andere endokrin bedingte Krankheitsbilder auslösen.

Durch *Sekretion von Gastrin* entsteht das *Zollinger-Ellison-Syndrom* mit komplikationsreichem, rezidivierendem Ulkusleiden. In anderen Fällen mit Sekretion von VIP (vasoaktives intestinales Peptid) stehen *wäßrige Diarrhoen* und Hypokaliämie im Vordergrund (*Verner-Morrison-Syndrom*, VIPom).

Auch eine vermehrte Sekretion von Glucagon (Glucagonom), ACTH (Cushing-Syndrom), GH (Akromegalie), Somatostatin (Somatostatinom) oder pankreatischem Polypeptid (PPom) sind möglich. Falls eine operative Therapie erfolglos ist, kommt eine Behandlung mit dem Somatostatinanalog Octreotide, beim Gastrinom mit Omeprazol oder H_2-Blockern, in Betracht.

Inselzelltumoren sind auch übliche Teilerscheinung einer multiplen endokrinen Adenomatose (Typ I) in Kombination mit Geschwülsten der Nebenschilddrüsen, Adenohypophyse oder Nebennierenrinde.

15.6 Karzinoidsyndrom

Das Karzinoidsyndrom entsteht durch eine vermehrte Ausschüttung des Gewebshormons Serotonin (5-Hydroxytryptamin) aus Karzinoiden bzw. ihren Metastasen. Außerdem sind weitere vermehrt anfallende biologisch aktive Stoffe (Kinine, Histamin) an seiner Pathogenese beteiligt.

Die häufig nur erbsgroßen, einzeln oder multipel vorkommenden Karzinoide sind von den enterochromaffinen Zellen abzuleiten und kommen vorwiegend im Dünndarm oder der Appendix vor. Auch andere Lokalisationen wie in den Bronchien sind möglich. Die Geschwülste sind potentiell maligne, kommen aber zum großen Teil auch als symptomlose Zufallsbefunde vor (z. B. bei Appendektomie). Ein Karzinoidsyndrom entsteht meistens erst nach dem Auftreten von Lebermetastasen. Enterochromaffines Gewebe besitzt einen hohen Gehalt an 5-Hydroxytryptamin (Serotonin, Enteramin).

Die Symptomatik der seltenen, meist chronisch verlaufenden Krankheit ist besonders durch vasomotorische Anfälle mit grobfleckiger Hyperämie und Zyanose, vorwiegend an Gesicht und Hals, gekennzeichnet. Sie gehen mit Kopfschmerzen, Herzklopfen und Beklemmungsgefühl einher und werden als Flush bezeichnet. Blutdruck und Puls verhalten sich wechselhaft. Asthmoide Dyspnoe, Nausea, Durchfälle und Oligurie sind weitere Symptome. Im fortgeschrittenen Stadium entwickeln sich Endokardfibrosen mit den Folgeerscheinungen der Pulmonalstenose und Trikuspidalinsuffizienz. Der Verlauf geht über Jahre. Todesursache ist häufig Rechtsherzinsuffizienz.

Für die Diagnose ist neben der typischen Symptomatik die Erhöhung des Hydroxytryptaminspiegels im Blut und in erster Linie die vermehrte Ausscheidung des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn wichtig, die die normale Exkretion von weniger als 16 µmol/24 h erheblich übersteigt. Der schwierige Tumornachweis mit bildgebenden Verfahren wird durch die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie erleichtert.

Die Therapie besteht, wenn möglich, in der Entfernung des Tumorgewebes oder der Verabreichung von Zytostatika. Zur symptomatischen Behandlung ist Octreotide den Serotonin-Antagonisten überlegen.

15.7 Erkrankungen der Gonaden

15.7.1 Vorbemerkungen

Die Keimdrüsen von Mann und Frau haben zweifache Aufgaben. Als inkretorische Organe liefern sie die für das Auftreten der Geschlechtsreife und die Erhaltung der Zeugungsfähigkeit notwendigen Hormone. Ihre zweite Funktion erstreckt sich auf die Bereitstellung der unmittelbar der Fortpflanzung dienenden Samen- bzw. Eizellen.

Alle *männlichen Prägungsstoffe* werden Androgene genannt. Unter den von Hoden sowie Ovarien und Nebennierenrinde sezernierten Androgenen (Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteronsulfat) ist Testosteron das wichtigste im Blut zirkulierende Hormon.

Intrazellulär entsteht unter dem Einfluß einer 5-Alpha-Reduktase der noch aktivere Wirkstoff Dihydrotestosteron. Die zirkulierenden Androgene werden durch metabolische Prozesse in der Körperperipherie teilweise ineinander umgewandelt, wodurch bei Frauen und Knaben, nicht jedoch bei gesunden Männern, ein wesentlicher Produktionszuwachs an Testosteron erfolgt. Im Blut wird Testosteron zum größten Teil gebunden an Plasmaeiweiß (TeBG = testosteronbindendes Globulin, Albumin) transportiert. Nur ein kleiner Bruchteil zirkuliert als freies und biologisch aktives Hormon. Testosteron unterliegt raschen Abbauprozessen und wird im Urin fast nur metabolisiert ausgeschieden. Die wichtigsten Metabolite (Androsteron, Dehydroepiandrosteron, Etiocholanolon) sind Bestandteil der neutralen 17-Ketosteroide, die wegen ihrer relativ einfachen chemischen Analyse vor der Einführung moderner Methoden als wichtiger diagnostischer Parameter genutzt wurden.

Unter dem Einfluß des Testosterons entwickeln und erhalten sich alle spezifisch maskulinen Merkmale, die den geschlechtsreifen Mann vom Knaben oder Frühkastraten unterscheiden.

Das Hormon bewirkt die typisch männliche Ausprägung von Skelett und Muskulatur, die Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane und aller männlichen Geschlechtsmerkmale. Im Gesamtstoffwechsel fördert es die Eiweißsynthese (anabole Wirkung) und eine Retention von Stickstoff, Mineralien und Wasser.

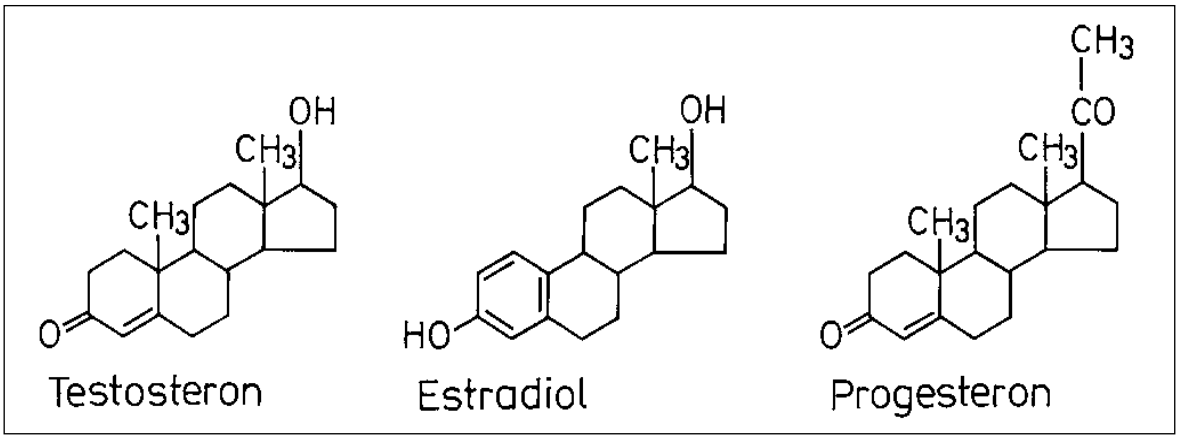
Es stimuliert Wachstum und Knochenreifung, kann aber dabei – vorzeitig wirkend – durch zu schnellen Epiphysenfugenschluß einen noch ungenügenden Wuchs zum Abschluß bringen. Für Libido und Potenz des Mannes ist es unbedingte Voraussetzung. Außerdem ist Testosteron für den Ablauf der Spermiogenese erforderlich.

Weibliche Sexualhormone sind die Estrogene oder Follikelhormone und das Gelbkörperhormon Progesteron. Außerdem bildet das Ovar auch geringe Mengen von Androgenen. Die wichtigsten Estrogene sind das hochaktive Estradiol sowie Estron und Estriol.

Follikelhormone bilden die Voraussetzung für die spezifisch weibliche Prägung. Sie sind unentbehrlich für eine normale Ausbildung der sekundären weiblichen Geschlechtsorgane, die ohne diesen Einfluß atrophieren. Im Zusammenspiel mit Progesteron regulieren sie die zyklischen Vorgänge am Genitaltrakt der Frau.

Ihre allgemeinen Stoffwechselwirkungen gleichen zum Teil denen der Androgene, doch sind sie mit Ausnahme der osteoprotektiven Effekte quantitativ geringer. Progesteron steigert die Körpertemperatur. Unter seinem Einfluß steigt die Basaltemperatur während der zweiten Zyklusphase um etwa 1°C. Die Hormone werden größtenteils in der Leber inaktiviert. Störungen dieses Mechanismus bei schweren Leberparenchymschäden können bei Männern leichte Feminisierung und Hodenatrophie zur Folge haben.

Die Steuerung der Keimdrüsenfunktion erfolgt durch die hypophysären Gonadotropine. Entgegen früheren einfachen Vorstellungen, daß FSH (follikelstimulierendes Hormon) nur die Follikelreifung bzw. die tubuläre Hodenfunktion stimuliere und LH (Luteinisierungshormon) die Ovulation auslöse und die interstitiellen Zellen anrege, werden heute weitgehend synergistische Wirkungen beider Gonadotropinak-



tivitäten untereinander und im Verein mit den Sexualhormonen angenommen. Dem Prolactin (früher auch LTH genannt) wird als wesentlichste gonadotrope Partialwirkung am menschlichen Ovar im Zusammenwirken mit LH das Ingangsetzen der lutealen Progesteronsynthese zugesprochen. Ein Prolactinüberschuß führt zu Libidoverlust, Impotenz, Amenorrhoe und krankhaftem Milchfluß (Galactorrhoe).

Die gonadotrope Aktivität der Hypophyse wird durch die Keimdrüsenhormone vorwiegend über einen negativen Feedback gehemmt. Langdauernde Estrogen- oder Androgenzufuhr führt infolge geschlechtsunspezifischer Hemmung der Gonadotropinsekretion zur Keimdrüsenatrophie. Die Registrierung des Sexualhormonspiegels im Blut erfolgt durch hypothalamische Zentren, die ihrerseits durch das Releasinghormon LH/FSH-RH (auch LH-RH, LRH oder GnRH) die Freisetzung von LH und FSH regeln (Abb. 15.23). Bei Unterbrechung des anatomischen Konnexes zwischen Hypothalamus und Hypophyse sistiert die Gonadotropinbildung. Auch die zyklusgerechte Hypophysenfunktion der Frau steht unter hypothalamischer Kontrolle. Die Voraussetzungen für die spezifisch weiblichen Funktionsabläufe entwickeln sich bereits pränatal in einer sexualhormonabhängigen Differenzierungsperiode des Gehirns. Für die Auslösung des Ovulationsimpulses ist ein sogenannter positiver Estrogen-Feedback von Bedeutung.

Die *Untersuchung und Funktionseinschätzung* der Gonaden erfolgt vorwiegend durch Inspektion und Palpation der Genitalorgane, eine subtile Anamnese (Menstruation, Fertilität, Libido, Potenz, Hormonpräparate), die Beurteilung der sekundären Geschlechtsmerkmale und durch Hormonbestimmungen.

Durch Sonographie lassen sich Testes, retinierte Bauchhoden und die weiblichen Adnexe darstellen. Mitunter werden eine Laparoskopie (bei Frauen), eine operative Exploration oder eine Keimdrüsenbiopsie mit histologischer Untersuchung erforderlich.

Die endokrine Hodenfunktion wird durch Testosteronanalysen im Plasma beurteilt. Der Normalbereich für Gesamttestosteron im Plasma (eiweißgebundenes + freies Testosteron) liegt bei 20 bis 40jährigen Männern etwa zwischen 9 und 35 nmol/l, bei Frauen unter 2,5 nmol/l. Auch Estrogene und Progesteron lassen sich durch Immunoassays im Plasma bestimmen. Die Normalwerte sind stark zyklusabhängig und erreichen für 17-Beta-Estradiol in der Zyklusmitte einen Gipfel von etwa 0,7 nmol/l. Die gonadotropen Hormone FSH und LH können ebenfalls durch Immunoassays im Serum bestimmt werden. Der Wert dieser Untersuchungen liegt vor allem in der Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Hypogonadismus. Für eine primäre Keimdrüsenunterfunktion sprechen reaktiv erhöhte Werte. Dementsprechend findet man auch bei gesunden Frauen nach der Menopause erhöhte Gonadotropinkonzentrationen. Außerdem ist während der Geschlechtsreife in Zyklusmitte ein ovulationsauslösender LH-Anstieg zu beachten. Erniedrigungen von FSH und LH weisen auf eine Hypophyseninsuffizienz hin (sekundärer Hypogonadismus). Die Differenzierung zwischen erniedrigten und noch normalen Werten ist aber oft schwierig. Genauere Einschätzungen erlauben dann Stimulationstests mit LH/FSH-RH (GnRH-Test). Nach i.v. Injektion des Releasinghormons tritt normalerweise ein prompter LH-Anstieg und eine schwächer ausgeprägte FSH-Reaktion auf. Dies ist bei Gonadotropinmangel nicht oder nur eingeschränkt möglich. Bestimmungen des Prolactins im Serum erfolgen ebenfalls durch Immunoassay. Ihre Bedeutung liegt in der Abklärung von Amenorrhoen, Potenzstörungen, Galactorrhoe und Hypophysentumoren (Prolactinome).

Die Messung der rektalen Aufwachtemperatur (Basaltemperatur) ermöglicht Schlußfolgerungen bezüglich der Ovulation. Bei der mikroskopischen Spermauntersuchung (Spermiogramm) erlaubt die Beurteilung von Anzahl, Gestalt und Beweglichkeit der Spermien Rückschlüsse auf die Tubulusfunktion und die Fertilität. Normalerweise findet man 40 bis 200 Millionen Spermien/ml, von denen 80 bis 85 % normale Beweglichkeit aufweisen.

Bei Intersexualität ist die Beurteilung des X-Chromatins von Bedeutung. Im Gegensatz zu Männern findet man bei Frauen unter 500 segmentkernigen Leukozyten mindestens 6 trommelschlegelartige Kernanhänge (drumsticks), und in den Kernen der Mundschleimhaut- oder Haarwurzelzellen finden sich dementsprechend zahlreiche randständige Chromatinkörper (Barr-Körperchen). Die Gebilde beweisen das Vorhandensein von mindestens zwei X-Chromosomen. Bei Männern läßt sich normalerweise kein X-Chromatin nachweisen. Auch eine Darstellung des Y-Chromosoms ist auf einfache Weise im Blutausstrich durch Fluoreszenzfärbung der sogenannten Y-bodies in den Zellker-

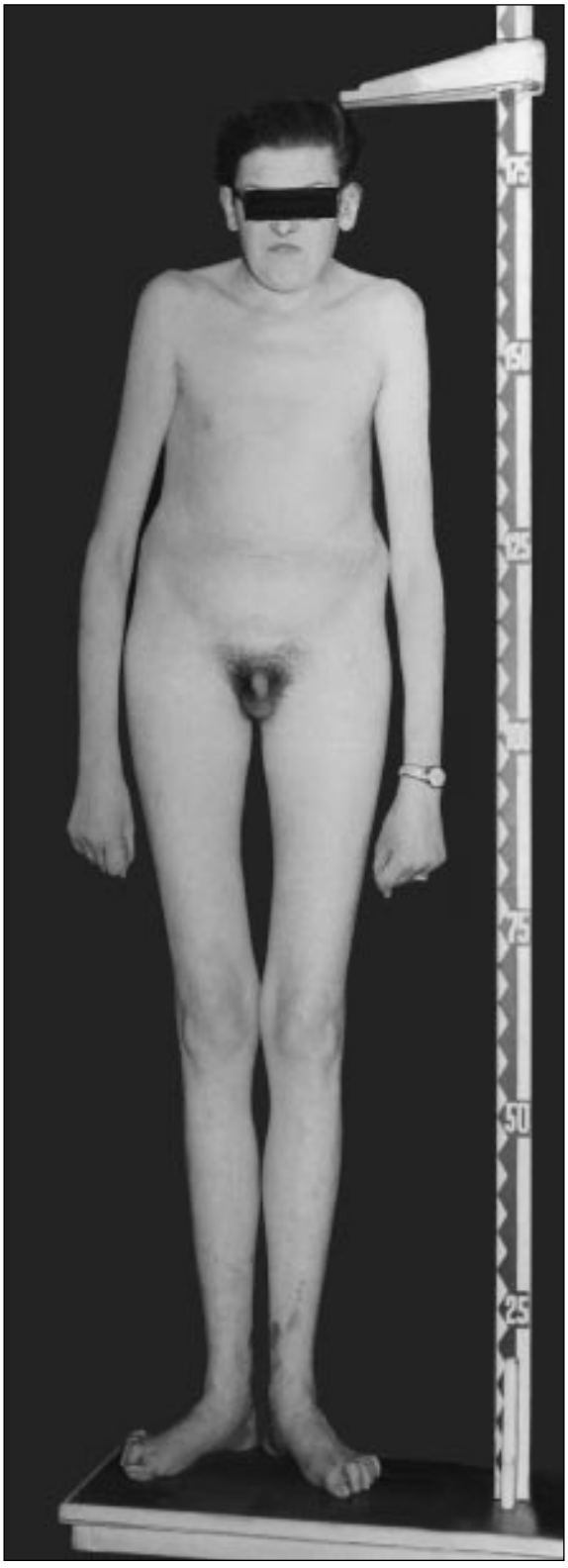


Abb. 15.21 Idiopathischer Eunuchoidismus (44jähriger Mann). Ausgeprägter eunuchoider Habitus

nen (Y-Chromatin) möglich. Zur genaueren Diagnostik sind Chromosomenanalysen angezeigt.

15.7.2 Hypogonadismus des Mannes

Eine Insuffizienz der Keimdrüsen wird als Hypogonadismus bezeichnet.

Da die männlichen Gonaden inkretorische und exkretorische Funktionen aufweisen, muß man zwischen interstitieller (hormoneller) und tubulärer (germinativer) Insuffizienz unterscheiden. Nur die erstere, auch Leydig-Zellinsuffizienz genannt, führt infolge Androgenmangels zu allgemeinen Auswirkungen am Gesamtorganismus. Isolierte Störungen des tubulären Apparates beeinträchtigen dagegen weder Körpergestalt noch Potenz, führen jedoch zur Infertilität. Beide Formen sind häufig kombiniert.

Vor der Pubertät ist der Hypogonadismus physiologisch, und Kastration im Kindesalter bleibt zunächst ohne allgemeine Folgen. Da jedoch der puberale Gestaltwandel von funktionsfähigen Keimdrüsen abhängt, ist es von entscheidender Bedeutung, ob eine Gonadeninsuffizienz erst nach abgeschlossener Entwicklung auftritt oder schon vorher besteht.

Während sich beim postpuberalen Hypogonadismus die sekundären Geschlechtsmerkmale nur wenig zurückbilden, entsteht bei ausbleibender Funktionsaufnahme der Hoden der Zustand des *Eunuchoidismus* bzw. *Eunuchismus*.

Unter ersterem versteht man die angeborene oder erworbene Störung ohne äußeren Eingriff (Abb. 15.21), unter Eunuchismus dagegen den Zustand nach Kastration.

Nach dem Sitz der Störung unterscheidet man zwischen *primärem Hypogonadismus* infolge unmittelbarer Schädigung der Keimdrüsen selbst und *sekundärem Hypogonadismus* infolge hypophysärer Funktionsschwäche mit mangelhafter Gonadotropinsekretion.

Die klassische Form des ersteren bietet der Kastrat. Prototyp des sekundären Hypogonadismus ist dagegen der durch Ausbleiben einer genügenden hypophysären Gonadotropinbildung bedingte idiopathische hypogonadotrope Eunuchoidismus. Auf eine primäre Hodenschädigung reagiert die Hypophyse mit vermehrter Gonadotropinsekretion; es besteht somit ein hy-

pergonadotroper Hypogonadismus mit erhöhter LH- oder FSH-Konzentration im Serum und einem überschießenden Anstieg dieser Hormone nach i.v. Injektion von GnRH.

Bei der sekundären Keimdrüseninsuffizienz findet man dagegen erniedrigte oder zumindest niedrige Gonadotropinwerte (hypogonadotroper Hypogonadismus). Die Reaktion auf GnRH bleibt mehr oder minder aus und ermöglicht in gewissem Maße eine Differenzierung zwischen hypophysärer oder hypothalamischer Genese der Störung. Außerdem kann auch ein primärer Überschuß an Prolactin einen Hypogonadismus verursachen (hyperprolactinämischer Hypogonadismus).

Die Symptomatik des Androgenmangels läßt sich am besten am Beispiel des Kastraten beschreiben.

Beim *Frühkastraten* bleibt die Pubertät aus. Der puberale Wachstumsschub tritt infolge Androgenmangels nicht ein. Da sich jedoch die Epiphysenfugen stark verzögert schließen, führt das bis zum 40. Lebensjahr weitergehende allmähliche Wachstum zu einem typischen eunuchoiden Hochwuchs mit charakteristischen Dysproportionen: Überlange Arme machen die Spannweite größer als die Körperlänge, und überlange Beine führen zum Bild des Stehriesen, der im Sitzen relativ klein wirkt.

Die typischen männlichen Proportionen werden vermißt, das Becken erscheint breiter, der Schulterabstand zu schmal. Vorspringende Jochbeine verleihen dem relativ kleinen Schädel angedeutet mongoloide Züge. Mit zunehmendem Alter entsteht eine ausgesprochene Osteoporose, die zu Keil- und Fischwirbelbildung und zum Buckel führt.

Die sekundären Geschlechtsorgane bleiben hypoplastisch wie beim Kind.

Penis und Skrotum sind unterentwickelt, die Prostata höchstens als kleiner Knoten zu fühlen. Geringfügige Pubes- und Axillarbehaarung kann vorhanden sein, dagegen fehlt der Bartwuchs. Andererseits haben Kastraten nie eine Glatze. Da ein Stimmbruch nicht eintritt, erhält sich ein kindlicher Sopran. Die Fettverteilung bevorzugt wie bei Frauen Hüften und Unterleib; besondere Neigung zur Fettsucht besteht jedoch nicht. Die Haut bleibt lange Zeit zart und dünn, im höheren Alter wird sie faltenreich und schrumplig. Infolge Pigmentmangels und leichter Anämie besteht eine wächserne Blässe. Wegen des nie aufgetretenen Geschlechtstriebes stört die Impotenz den Eunuchen kaum. Häufiger leiden diese Menschen unter ihrem Aussehen und ihrer kindlichen Stimme. Sie sind oft scheu und verbergen ihre Probleme. Als klinische Erscheinungen des Androgenmangels stehen Antriebsmangel, Leistungsinsuffizienz und Osteoporosebeschwerden im Vordergrund.

Bei *Spätkastraten* gleichen die Körperformen dem normalen Mann, und die bereits ausgeprägten Geschlechtsmerkmale bilden sich kaum zurück. Lediglich Bartwuchs, Axillar- und Brustbehaarung werden spärlicher; die Pubes bleiben meist erhalten.

Eine Prostataatrophie ist jedoch stets nachweisbar. Libido und Potenz schwinden weitgehend.

Aus medizinischer Indikation wird die Kastration besonders beim Prostatakarzinom sowie bei Tumoren oder Tuberkulose der Hoden bzw. Nebenhoden durchgeführt. Eine einseitige Kastration hat keine endokrinen Folgen.

Zur Diagnose der verschiedenen Formen des Hypogonadismus (s. Tabelle 15.7) geben eine genaue Anamnese und Allgemeinuntersuchung (Genitalorgane, Sekundärbehaarung) oft schon wertvolle Hinweise. Primäre und sekundäre Formen können durch Gonadotropinbestimmungen (LH, FSH) unterschieden werden. In Zweifelsfällen macht die Funktionsprüfung mit GnRH die Situation deutlicher.

Den Testosteronspiegel findet man in beiden Situationen bei *Leydig-Zellinsuffizienz* erniedrigt.

Tubuläre Schäden und ihr Ausmaß (Oligozoospermie, Azoospermie) zeigen sich bei der Spermauntersuchung. Bei Aspermie infolge Verlegung der Samenwege durch entzündliche Verklebungen ist die Hodengröße zunächst nicht vermindert, und eine Testisbiopsie zeigt die intakte Spermiogenese. *Verzögerte Pubertät und permanenter hypogonadotroper Hyopogonadismus (idiopathischer Eunuchoidismus)* lassen sich bei Jugendlichen vor allem durch den GnRH-Test und eine Verlaufsbeobachtung unterscheiden.

Gleichzeitige Schilddrüsen- und Nebenniereninsuffizienz sprechen für *Panhypopituitarismus*. Für die Diagnose des *Klinefelter-Syn-*

Tabelle 15.7 Wichtigste Formen des Hypogonadismus des Mannes

	Klinische Formen	Besondere Merkmale
Primärer Hypogonadismus		
tubuläre und interstitielle Insuffizienz	Kastration (Eunuchismus)	Unterschiede zwischen Früh- und Spätkastraten
	konnatale Anorchie	fetale Schädigung
	totale Hodenatrophie	Endstadium von Orchitis, Trauma, Torsion, Durchblutungsstörungen
	Klinefelter-Syndrom	Chromosomale Aberration, oft Gynäkomastie
tubuläre Insuffizienz	Azoo- und Oligospermie, Infertilität	Folge von Entzündungen (Mumps, Lues, Typhus), Wärmeschädigung (Fieber, Kryptorchismus), Strahlenexposition, Hypoxämie, Germinalzell-Aplasie (Sertolizell-Syndrom). Unklare Störungen der Spermatogenese, Spermienantigene, Hodenhypoplasie
interstitielle Insuffizienz	Klimakterium virile	vorzeitiger Rückgang der Androgenproduktion, erhaltene Fertilität
Sekundärer Hypogonadismus		
tubuläre und interstitielle Insuffizienz	Panhypopituitarismus	Hodenatrophie + Hypothyreose + NNR-Insuffizienz (+ Minderwuchs)
	hypogonadotroper Hypogonadismus bei hypothalamischer Ursache: „tertiärer Hypogonadismus“	Ausbleiben der Pubertät, Eunuchoidismus, bei Kallmann-Syndrom: hypothalamischer Defekt mit Anosmie
	Pubertas tarda	Protrahierter kindlicher Hypogonadismus
	funktioneller Hypopituitarismus	reversibler Gonadotropinausfall, Anpassungsreaktion bei Hunger und schwerer Krankheit
	organische Zwischenhirnerkrankungen	Schädigung des Sexualzentrums
	Estrogen-Einnahme oder mangelhafter Estrogenabbau bei Leberschäden	Hemmung der Gonadotropinsekretion, Gynäkomastie
	Pharmaka-Wirkung: Buserelin, Psychopharmaka u. a.	Hemmung der Gonadotropinsekretion
	adrenogenitales Syndrom	Hypogonadismus mit Hypergenitalismus, Pseudopubertas praecox
Hyperprolaktinämischer Hypogonadismus	Prolactinom Begleithyperprolactinämie Medikamente	Libido- und Potenzminderung

droms sind der abwegige Chromosomenstatus und erhöhte Gonadotropinwerte ausschlaggebend.

Von der konnatalen Anorchie muß der bilaterale Kryptorchismus (Retentio testis abdominalis oder Retentio testis inguinalis) unterschieden werden. Nur bei Anorchie bleibt die Pubertät völlig aus. Bei *Kryptorchismus* läßt sich ein retinierter Hoden durch Sonographie nachweisen; außerdem kann ein Choriongonadotropin-Stimulationstest (HCG-Test) das Vorhandensein von Leydig-Zellen beweisen, wenn danach der Testosteron- oder Estradiolspiegel ansteigt. Im Zweifelsfall ist eine operative Exploration möglich. Bei dem ebenfalls behandlungsbedürftigen

„*Gleithoden*“ als weiterer Form des Maldescensus testis befinden sich die Testes am Ausgang des Leistenkanals; sie sind nur vorübergehend in das Skrotum luxierbar. Demgegenüber ziehen sich „*Pendelhoden*“ nach ausreichendem Deszensus nur zeitweilig in den Leistenkanal zurück.

Zur Therapie eines Hypogonadismus bestehen drei Möglichkeiten:

- Substitution der endogenen Testosteronproduktion durch exogenes Hodenhormon,
- Stimulierung der insuffizienten Keimdrüsen durch Verabreichung von Gonadotropinpräparaten (bei hypophysärer oder hypothalamischer Störung),
- pulsatile GnRH-Zufuhr (bei hypothalamischer Störung).

Bei hypogonadotropem Hypogonadismus mit Aussicht auf eine Normalisierung der Hodenfunktion kann eine Behandlung mit humanem Choriongonadotropin (HCG) erfolgen. Besonders bei stärkerer Pubertätsverzögerung und Verdacht auf idiopathischen Eunuchoidismus, besteht die Chance, daß nach der künstlichen Herbeiführung der Pubertät ihr zunächst versagender Auslösungsmechanismus in Gang kommt und die Entwicklung nach Absetzen der Gonadotropinzufuhr weiterläuft („overproduction effect“). Auch bei Hodenhypoplasie, Oligospermie und Retentio testis ohne mechanische Behinderung des Deszensus kann eine HCG-Behandlung erfolgreich sein. Gewöhnlich werden mehrere 4 bis 12wöchige Kuren mit 2–3 i.m. Injektionen von 1500–3000 IE pro Woche durchgeführt. In besonderen Fällen mit Fertilitätswunsch kann das vorwiegend LH-Aktivität aufweisende Choriongonadotropin mit einem aus Postmenopausenharn gewonnenen FSH-Präparat kombiniert werden. GnRH-Präparate (Cryptocur®) bilden eine Therapie-Alternative bei Maldeszensus testis; man gibt bei Kleinkindern 3 mal 2 Sprühstöße zu 200 µg intranasal über vier Wochen. Bei hypothalamischem Hypogonadismus und Wunsch auf Hodenentwicklung und Fertilität kann die pulsatile GnRH-Zufuhr mit einer tragbaren Injektionspumpe Erfolg bringen.

Hauptindikation für die Testosteronbehandlung ist der Androgenmangelzustand bei nicht stimulierbarer Hodenfunktion (hypergonadotroper Hypogonadismus) oder Mißerfolg bzw. Aussichtslosigkeit von Gonadotropinkuren.

Rechtzeitige Substitutionstherapie verhütet die Entwicklung eines eunuchoiden Habitus und gewährleistet Libido und Potenz.

Für die lebenslange Behandlung eignen sich besonders Depotpräparate, z. B. i.m. Injektionen von 250 mg Testosteronenantat, die 2–3 Wochen wirken. Eine perorale Therapie mit Testosteronundecanoat oder Mesterolon ist meist weniger effektiv. In Zukunft könnte die transdermale Testosterontherapie mit auf die Skrotalhaut geklebten Pflastern Bedeutung erlangen.

Auch Potenzstörungen ohne nachweisbaren Hypogonadismus oder Fertilitätsstörungen mit Oligospermie werden zum Teil mit Testosteron behandelt. Längere hochdosierte Zufuhr bewirkt aber eine Hodenatrophie. Vorteilhafter ist eine alternierende Gonadotropin-Testosteron-Therapie, die die Hodenatrophie vermeidet. Psychogene oder andere nicht endokrin bedingte Potenzstörungen (arterielle Durchblutungsstörung, neurologische Prozesse) sind zur Androgenbehandlung wenig geeignet. Bei Potenzstörungen infolge Hyperprolactinämie bringen Dopaminagonisten gute Erfolge, doch darf ein Hypophysentumor nicht übersehen werden.

15.7.3 Klimakterisches Syndrom

Im Leben der Frau folgt den Jahrzehnten der Geschlechtsreife ein als Klimakterium bezeichneter Zeitabschnitt, der mehrere Jahre vor und nach der Menopause, dem Zeitpunkt der letzten Regelblutung, umfaßt. Er läßt sich in Prä- und Postmenopause unterteilen.

Ein mehrjähriger physiologischer Involutionsprozeß am Ovar, in dem die Ovulationen mehr und mehr unterbleiben, führt meistens über einen Zeitraum mit unregelmäßigen Blutungen zum endgültigen Sistieren der Menstruation. Die generative Eierstockfunktion erlischt, und die Hormonproduktion – zunächst von Progesteron, dann von Estrogenen – sinkt auf ein Minimum. Das Ovar reagiert trotz ihrer ansteigenden Sekretion nicht mehr auf Gonadotropine. Atrophie der gesamten Genitalorgane und ein mäßiger Rückgang von Achsel- und Schambehaarung sind die Folgen. Dafür entwickeln sich nicht selten ein leichter Bartwuchs und ein Fettansatz an Hüften und Bauch. Gewöhnlich liegt die Menopause zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr.

Die Symptomatik, welche bei zahlreichen Frauen in diesem Lebensabschnitt in Form subjektiver Beschwerden auftritt, wird unter der Bezeichnung *„klimakterisches Syndrom“* zusammengefaßt.

Hierzu gehören als charakteristische Erscheinungen Hitzewallungen mit Blutandrang zum Kopf, Schweißausbrüche und unmotivierte Angstzustände. Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwindel, Nervosität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit und Depressionen können in individuell sehr unterschiedlichem Maße die Wechseljahre begleiten. Jede Frau erlebt ihr eigenes Klimakterium, manche mit immer wiederkehrenden unangenehmen Sensationen, manche dagegen weitgehend frei von Beschwerden. Die neurovegetativen Störungen kommen wahrscheinlich dadurch zustande, daß mit dem Wegfall der hemmenden Estrogenwirkung am Sexualzentrum gleichzeitig benachbarte vegetative Zentren im Hypothalamus irritiert werden.

Für die Therapie ist bedeutend, daß Estrogene und in gewissem Maße auch Gestagene die klimakterischen Beschwerden schnell beseitigen können.

Man bevorzugt eine die physiologischen Verhältnisse imitierende Zweiphasentherapie mit beiden Hormonen, wodurch die bei Estrogen-Monotherapie bestehende Gefahr der Induktion eines Endometrium- oder Mammakarzinoms entfällt.

Die Indikation wird heute äußerst großzügig gestellt, da man von einer Langzeiteinnahme über die Menopause hinaus prophylaktische Effekte erwartet. Osteoporosegefährdete Patientinnen werden meist bis zum 65. Lebensjahr behandelt, wobei regelmäßige Blutungen unter gynäkologischer Kontrolle toleriert werden. Natürlich kann die Therapie eher abgesetzt werden, wenn nur die klimakterischen Beschwerden gebessert werden sollen. Kontraindikationen sind zu erwähnen bei Thromboseneigung, Hypertonie, Hirngefäßerkrankungen, Lebererkrankungen, Porphyrie und hormonabhängigen Tumoren des Uterus und der Mamma.

15.7.4 Hormonbildende Keimdrüsentumoren

Die meisten Keimdrüsentumoren sind inkretorisch inaktiv; sie werden in chirurgischen und gynäkologischen Lehrbüchern abgehandelt. Manche Geschwülste der Hoden oder Ovarien sind jedoch zur Hormonbildung befähigt. Sie können isosexuelle oder heterosexuelle Aktivität besitzen. Im letzteren Fall entstehen die eindrucksvollen Erscheinungen der Feminisierung bei Männern (Gynäkomastie, kontralaterale Hodenatrophie, Verlust von Libido und Potenz, feminine Wesensveränderungen) und der Maskulinisierung bei Frauen (männliche Körperformen, Bartwuchs und allgemeine virile Behaarung, Stirnglatze, tiefe Stimme, Klitorishypertrophie).

Isosexuell aktive Tumoren verursachen bei Männern keine spezielle endokrine Symptomatik. Bei geschlechtsreifen Frauen können jedoch Regelstörungen auftreten. Nach der Menopause bewirken sie eine erneute Proliferation des Endometriums und Blutungen. Besonders auffällige Störungen entstehen bei Kindern, da eine vorzeitige iso- oder heterosexuelle Entwicklung auftritt. Wegen der fehlenden Gonadenreifung (keine Spermiogenese oder Ovulation) spricht man von Pseudopubertas praecox.

Die Klassifizierung der Geschwülste ist zum Teil schwierig.

Bei Männern produzieren die sehr seltenen Leydig-Zelltumoren (benigne oder maligne) Androgene und Estrogene. Nebennierenrindenartige Zwischenzelltumoren verhalten sich ähnlich. Auch tubuläre Hodenadenome scheinen Estrogene zu bilden. Die hormonale Aktivität der relativ häufigen Seminome ist umstritten. Von den embryonalen Hodentumoren produziert das sehr bösartige Chorionepitheliom große Mengen Choriongonadotropin, Estrogene und Progesteron. Bei Frauen bewirken die sehr seltenen Arrhenoblastome und nebennierenrindenähnliche Ovarialtumoren durch Androgenbildung Virilisierung. Etwas häufiger sind die isosexuell aktiven Granulosazell- und Thecazelltumoren sowie die Luteome.

Die Diagnose erfolgt vorwiegend durch palpatorischen und sonographischen Tumornachweis sowie die Untersuchung des Hormonstatus (Estrogen, Testosteron, Choriongonadotropin (β-HCG), Progesteron).

Im Rahmen der Differentialdiagnose müssen Nebennierenrindentumoren und bei Kindern besonders das kongenitale adrenogenitale Syndrom und die echte Pubertas praecox ausgeschlossen werden.

Als Therapie kommen vor allem operative Eingriffe zur Entfernung der Tumoren in Frage, im Falle der Malignität auch radiologische Maßnahmen oder Zytostatika.

15.7.5 Intersexualität

Bei normalen männlichen und weiblichen Individuen stimmen genetische Konstellation, gonadales Geschlecht, äußeres und inneres Genitale sowie sekundäre Geschlechtsmerkmale überein.

Abweichungen davon, d. h. gleichzeitiges Auftreten von männlichen und weiblichen Merkmalen, werden als Intersexualität bezeichnet.

Neben erworbenen, z. B. durch heterosexuell aktive Tumoren oder gegengeschlechtliche Hormonbehandlung hervorgerufenen Zuständen gibt es kongenitale Formen, die sich in echte Zwitter (Hermaphroditen) und Scheinzwitter (Pseudohermaphroditen) aufteilen lassen. Als intersexuelle Zustände im weiteren Sinne werden nachfolgend noch das relativ häufige Klinefelter-Syndrom und die Gonadendysgenesie abgehandelt.

15.7.5.1 Hermaphroditismus verus

Echte Zwitter besitzen sowohl männliches als auch weibliches Keimdrüsengewebe, also gleichzeitig Hoden und Ovar, nicht selten vereint als sogenannten Ovotestis.

Das äußere Genitale ist meist intersexuell, d. h. männliche und weibliche Merkmale aufweisend. Als Karyotyp findet man XX, XY oder Mosaikformen, z. B. XX/XY. Eine Fertilität wurde bisher nicht sicher nachgewiesen.

15.7.5.2 Pseudohermaphroditismus

Abhängig von der Art der vorhandenen, nur einem Geschlecht entsprechenden Gonaden unterteilt man in *Pseudohermaphroditismus masculinus* und *Pseudohermaphroditismus femininus.*

Die Symptomatik zeigt im Bereich der sekundären Geschlechtsorgane und -merkmale einen gegengeschlechtlichen oder intersexuellen Aspekt. Häufigste Form des Pseudohermaphroditismus femininus ist das *kongenitale adrenogenitale Syndrom* (Abschn. 3.3.3.2.), bei dem das äußere Erscheinungsbild zwischen leichter Virilisierung mit Klitorishypertrophie und schweren Genitalmißbildungen mit Sinus urogenitalis variiert. Unter den männlichen Scheinzwittern sind viele Varianten zwischen Hypospadie mit Kryptorchismus und starker Abweichung mit Uterus und Vagina möglich.

Ein rein weiblicher äußerer Aspekt besteht bei der sogenannten *testikulären Feminisierung*, einem hereditären, häufig Geschwister befallenden Leiden. Die Betroffenen besitzen eine blind endende Vagina, keinen Uterus und meist keine Axillarbehaarung („hairless women“). Ihre Hoden sind häufig im Bruchsack von Leistenhernien palpabel. Wegen eines Mangels an Androgenrezeptoren führt ihre Hormonbildung nicht zur Maskulinisierung. Die Patienten leben als Frauen, sind jedoch amenorrhoisch und steril. Sie sind X-chromatinnegativ (Karyotyp XY). Eine geringer ausgeprägte Androgenrezeptorstörung bei männlichem Phänotypus mit Hypospadie und Gynäkomastie besteht beim Reifenstein-Syndrom. Außerdem gibt es eine rezeptorpositive Androgenresistenz.

15.7.5.3 Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom beruht auf einer chromosomalen Aberration, die mit einem Hypogonadismus assoziiert ist.

Die Symptomatik dieser phänotypisch männlichen Personen mit primärem, hypergonadotropen Hypogonadismus und Azoospermie ist wenig auffällig. Die Hoden sind immer zu klein, die übrigen Geschlechtsorgane jedoch normal entwickelt. Horizontal begrenzte Schambehaarung und eine nicht obligate Gynäkomastie ergänzen das klinische Bild. Zum Teil besteht Debilität oder Hochwuchs. Das Leiden wird bei mehr als 1‰ aller Männer beobachtet und ist nach dem Ergebnis systematischer X-Chromatinstudien noch häufiger.

Für die Diagnose erweisen sich bei typischem klinischen Bild erhöhte Gonadotropinwerte (besonders FSH) und der zytogenetische Befund als ausreichend. Die Testosteronkonzentration kann bei jüngeren Männern noch normal sein, sinkt aber mit zunehmendem Lebensalter unter den Normbereich. Histologisch bestehen eine sklerosierende Tubulusdegeneration und Wucherungen funktionell minderwertiger Leydig-Zellen. Im Karyogramm findet man am häufigsten ein überzähliges X-Chromosom, so daß die Konstellation 47, XXY vorliegt. Daraus resultiert ein positiver X-Chromatinbefund wie bei Frauen. Zum Teil kommen auch Sonderkonstel-

lationen mit noch mehr X-Chromosomen (XXXY, XXXXY) oder XXYY sowie Mosaikstruktur vor.

Abwegige Gonosomenkonstellationen können durch eine nicht erfolgte Trennung des Gonosomenpaares der Gameten während der Reifeteilung (non-disjunction) erklärt werden. Teilt sich beispielsweise eine mütterliche Zelle (XX) nicht normal in X und X, sondern in XX und 0, so kann bei Befruchtung mit einem Y-Spermium eine XXY-Kombination (X-chromatinpositiv) oder mit einem X-Spermium die Konstellation X0 (X-chromatinnegativ) auftreten. Auf diese Weise können Differenzen zwischen dem X-Chromatinbefund und dem Phänotypus entstehen.

Als Therapie ist bei niedrigem Testosteronspiegel eine Androgensubstitution (Depot-Testosteron-Präparate, transdermale „Testosteronpflaster“) erforderlich, um die Patienten vor allgemeiner Leistungsinsuffizienz, Passivität, Impotenz und Osteoporose zu bewahren. Die fast immer vorhandene Infertilität ist nicht zu beeinflussen.

15.7.5.4 Gonadendysgenesie

Eine Gonadendysgenesie besteht bei phänotypisch weiblichen Personen, die an Stelle von Ovarien nur Gonadenrudimente ohne Keimzellen („streaks“) besitzen.

Meistens bestehen noch zusätzliche Anomalien und eine abwegige Chromosomenkonstellation.

Die Symptomatik ist durch einen hypergonadotropen Hypogonadismus mit Hypogenitalismus, primärer Amenorrhoe und Sterilität gekennzeichnet. In ausgeprägten Fällen, die als *Turner-Syndrom* bezeichnet werden, ist die Störung mit Kleinwuchs, Hautfalten am Hals (Pterygium colli) und Cubitus valgus vergesellschaftet (Abb. 15.22). Zahlreiche andere Dysmorphie-Merkmale können hinzukommen, besonders Schildbrust (breiter Thorax, fehlende Mammaentwicklung, weiter Mamillenabstand), Mikrognathie, tiefer Haaransatz im Nacken, Pigmentnaevi, kurze IV. Metakarpalknochen, schmale Fingernägel mit eingezogenem Nagelfalz, Nierenmißbildungen, Herz- und Gefäßmißbildungen, Hypertonie.

Die meisten Patienten sind X-chromatinnegativ wie Männer und besitzen bei einer X0-Konstellation nur 45 Chromosomen. Es gibt jedoch auch chromatinpositive Fälle von Gonadendysgenesie, meist ohne Kleinwuchs und Mißbildungen, die offenbar anderer Genese sind.

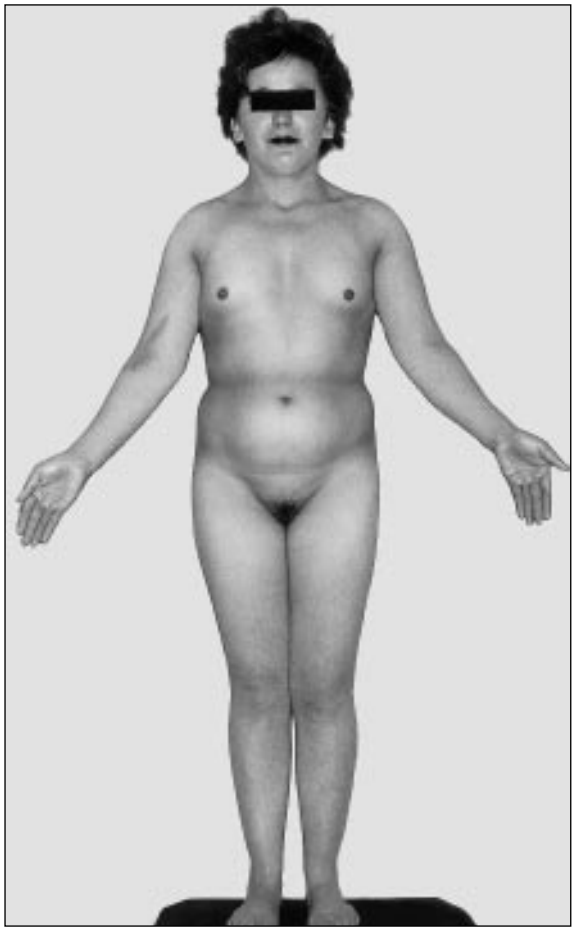


Abb. 15.22 Turner-Syndrom (25jährige Frau; 138 cm groß; X-chromatinnegativ), Minderwuchs, Breithals, Schildthorax, geringer Cubitus valgus, spärliche Scham- und Achselbehaarung, keine Mammaentwicklung, primäre Amenorrhoe

Als Therapie empfiehlt sich eine Sexualhormonsubstitution, die Mammae und Genitalapparat zur Entwicklung bringt, die abwegige Gonadenstruktur und den Minderwuchs aber nicht korrigiert. Eine Zusatzbehandlung mit Wachstumshormon hat sich bewährt.

15.8 Erkrankungen der Hypophyse und des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems

15.8.1 Vorbemerkungen

Innerhalb des endokrinen Systems spielt die Hypophyse, die enge anatomische und funktionelle Beziehungen zum Hypothalamus aufweist, eine hervorragende Rolle (Abb. 15.23).

Ihr Hauptanteil, die *Adenohypophyse*, ist die Produktionsstätte verschiedener Inkrete, die entweder direkt auf die Körperperipherie einwirken oder als glandotrope Hormone andere Drüsen stimulieren.

Zu den ersteren gehören Wachstumshormon (STH = Somatotropes Hormon, GH = growth hormone) und Prolactin (PRL). Die Wachstumshormonwirkung wird durch spezielle Mediatorstoffe, die Somatomedine, vermittelt. Anstelle eines eigenständigen Pigmenthormons existiert beim Menschen nur noch die dem ACTH inhärente MSH-Aktivität. Weiterhin gibt es Lipotropine, Endorphine und Enkephaline, die zusammen mit ACTH aus einem gemeinsamen Vorläufer (Prohormon) mit höherem Molekulargewicht (Proopiomelanocortin, „Protopin“) hervorgehen.

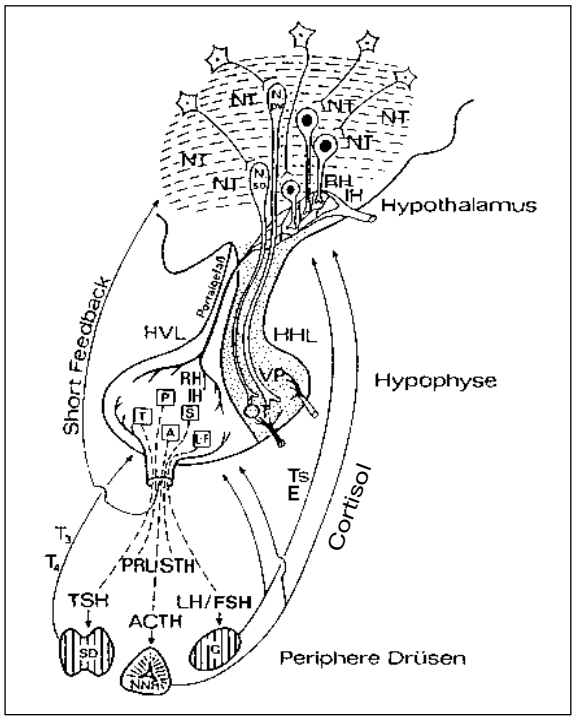


Abb. 15.23 Grobschematische Darstellung des neuroendokrinen Systems
Hypophysenferne Neurone beeinflussen mit Neurotransmittern (NT) die Nervenkerne des hypophyseotropen Areals und der Nuclei supraoptici und paraventriculares (Nso., Npv.). Releasing- und Inhibiting-Faktoren (RH, IH) gelangen über Portalgefäße zum Hypophysenvorderlappen (HVL) und steigern oder hemmen die Aktivität der somatotropen (S), thyreotropen (T), corticotropen (A), gonadotropen (L/F) und prolaktinbildenden Zellen (P). TSH, ACTH, LH, und FSH stimulieren Schilddrüse (SD), Nebennierenrinde (NNR) und Gonaden (G). Deren Sekretionsprodukte wirken hemmend auf die hypothalamo-hypophysären Zentren zurück (Ts = Testosteron, E = Östrogene). Die Hormone Vasopression (VP) und Oxytocin (OT) werden gebunden an Neurophysin axonal transportiert und in freier Form im Hypophysenhinterlappen (HHL) deponiert

Die glandotropen Hormone sind ACTH (adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin), TSH (thyreoideastimulierendes Hormon, Thyreotropin) und die gonadotropen Wirkstoffe FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierungshormon). Sie entfalten ihre Wirkungen auf den Organismus indirekt über die entsprechenden peripheren Drüsen, die sie zur Tätigkeit anregen und die ohne diese Stimulierung atrophieren (siehe Abb. 15.23).

Ausfall eines glandotropen Hormons führt somit zur sekundären Insuffizienz seines Erfolgsorgans; seine Überproduktion kann dagegen mit Hyperplasie und vermehrter Funktion der peripheren Drüse beantwortet werden. Nach dem Prinzip der Rückkopplung führt der Abfall des Blutspiegels eines peripheren Hormons bei intaktem Regelsystem zur vermehrten Sekretion des entsprechenden glandotropen Hormons. Andererseits hemmen wiederum Keimdrüsenhormone die gonadotrope, Schilddrüsenhormone die thyreotrope und Cortisol die corticotrope Partialfunktion der Hypophyse (negativer Feedback), was über hypophysäre oder hypothalamische Angriffspunkte erfolgt. Unter gewissen Bedingungen kommt auch ein positiver Estrogenfeedback zustande, der eine LH-Ausschüttung und Ovulationsauslösung bewirkt.

Vom Hypothalamus wird die Produktion und Freisetzung der meisten hypophysären Hormone auf humoralem Wege durch spezielle Releasinghormone (RH oder Releasingfaktoren = RF) bzw. Inhibitinghormone (IH oder Inhibitingfaktoren = IF) gefördert oder gehemmt. Hierzu gehören die synthetisch herstellbaren hypothalamischen Freisetzungshormone TRH (Thyreotropin-Releasinghormon) und LH/FSH-RH (LH-RH oder LRH, Gonadotropin-Releasinghormon = GnRH) sowie die Releasinghormone für Corticotropin (CRH) und Wachstumshormon (GHRH). TRH stimuliert die Freisetzung von TSH und Prolactin, GnRH die von LH und in geringerem Maße von FSH. Dopamin erfüllt die Funktion des Prolactin-Inhibitingfaktors. Das recht universell vorkommende Somatostatin hemmt die Ausschüttung von STH, TSH, Insulin, Glucagon und Gastrin.

Die *Neurohypophyse* ist Stapelort der beiden Hypothalamushormone Vasopressin und Oxytocin, die in Nervenkernen des Zwischenhirns gebildet werden und über den Tractus supraoptico-hypophyseus den Hypophysenhinterlappen erreichen. Beide Hormone sind sehr ähnliche Nonapeptide.

Die *Beurteilung der Hypophysenfunktion* kann auf verschiedenen Wegen erfolgen (Tabelle 15.8). Die Minderung einer glandotropen Partialfunktion äußert sich durch das entsprechende periphere Hormondefizit.

Zur Einschätzung steht daher zunächst die Prüfung des Funktionszustandes der peripheren Drüse im Vordergrund. Ist deren Leistung ungenügend, so beruht dies nur dann auf Hypophyseninsuffizienz, wenn eine ausreichende Applikation des entsprechenden glandotropen Hormons eine Normalisierung herbeiführt (Stimulationstest mit glandotropem Hormon).

Von diesen Tests ist vorwiegend noch der ACTH-Test gebräuchlich. Ansonsten steht die direkte Bestimmung der Hypophysenhormone durch Immunoassays im Vordergrund. Da sich die hierbei im Mangelzustand zu erwartenden tiefen Werte oft nicht sicher vom Normalbereich differenzieren lassen, sind zur genauen Diagnostik meistens Stimulationstests notwendig, die mit dem entsprechenden Releasinghormon oder anderen provokativen Stimuli erfolgen. Auf diese Weise kann die hypophysäre Funktionsreserve quantitativ geprüft werden.

Überfunktionszustände der Hypophyse werden durch eine Untersuchung der peripheren Drüsenfunktion und die Bestimmung von Hypophysenhormonen abgesichert. Außerdem kann die Unterdrückbarkeit der vermehrten Hormonbildung geprüft werden (Suppressionstest).

Unspezifische Laborbefunde (Hämatogramm, Glucose, EKG usw.) können Hinweise auf eine hypophysäre Funktionsstörung geben, jedoch die Diagnose nicht beweisen. Die röntgenologische Beurteilung der Sella turcica erlaubt indirekt Rückschlüsse auf die Größe der Hypophyse bzw. auf Hypophysentumoren. Ein direkter Tumornachweis ist durch CT oder besser durch MRT möglich.

15.8.2 Unterfunktion der Hypophyse

15.8.2.1 Globale Hypophyseninsuffizienz (Panhypopituitarismus)

Das Krankheitsbild des Panhypopituitarismus ist die Folge einer verminderten Sekretion aller oder der meisten Hormone der Adenohypophyse.

Als Ätiologie kommt nur noch sehr selten die nach starken Geburtsblutungen auftretende postpartale Hypophysennekrose (Sheehan-Syndrom) in Betracht. Häufiger besteht eine Druckatrophie der Drüse durch expansiv wachsende Hypophysentumoren. Ein postoperativer Panhypopituitarismus kann nach Operation von Tumoren der Sellaregion oder nach Hypophysektomie auftreten. Seltene Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz sind entzündliche Granulome oder das Empty-Sella-Syndrom („leere Sella“). Erst bei etwa 90 %igem Hypophysenausfall kommt es zum Vollbild der Krankheit.

Die Symptomatik wird vorwiegend durch die sekundäre Insuffizienz aller von glandotroper Stimulierung abhängigen Drüsen hervorgerufen. Im Laufe der meist allmählichen Entwicklung manifestiert sich diese klinisch gewöhnlich zuerst als Gonadeninsuffizienz.

Bei Frauen macht sich der Keimdrüsenausfall durch Zyklusstörungen oder Ausbleiben der Re-

Tabelle 15.8 Spezielle Diagnostik bei Hypophyseninsuffizienz. Synopsis

Hormone peripherer Drüsen	T_4, T_3	Cortisol	Estradiol Testosteron		
Stimulation peripherer Drüsen	(TSH-Test)	ACTH-Test	HCG-Test		
Hypophysenhormone	TSH	ACTH	LH, FSH	PRL	STH (GH)
Hypophysen-Funktionsreserve	TRH-Test	CRH-Test Metyrapon-Test Insulintest	GnRH-Test	TRH-Test Chlorpromazin-Test	GRH-Test Arginintest Dopa-Test Clonidintest Insulintest



Abb. 15.24 Panhypopituitarismus (60jähriger Mann). Verlust der Sekundärbehaarung

gel (Amenorrhoe) bemerkbar. Bei Männern erlöschen Libido und Potenz, und die Hoden atrophieren. Schließlich schwinden auch Bart-, Achsel- und Schambehaarung (Abb. 15.24). In schweren postpartalen Fällen sistiert schon im Wochenbett infolge Prolactinmangels die Milchsekretion.

Zunehmende Kälteempfindlichkeit, Obstipation, Teilnahmslosigkeit und Müdigkeit sind vorwiegend Zeichen der sekundären Hypothyreose.

Die Haut ist trocken, schlecht durchblutet, oft auffällig blaß (Alabasterhaut). Als eindrucksvolles Zeichen des MSH-Mangels verlieren auch die Mamillen ihr Pigment.

Adynamie, Hypotonie und Neigung zu Hypoglycämie weisen auf die Nebennierenschwäche hin.

Es fehlen aber wesentliche Verschiebungen im Mineralhaushalt, da die Aldosteronsekretion bei ACTH-Ausfall ausreichend bleibt. Eine somatotrope Funktionsminderung tritt, wie Stimulationstests für Wachstumshormon zeigen, sehr frühzeitig auf, bewirkt aber bei Erwachsenen keine wesentliche Symptomatik. Bei Kindern hat sie dagegen eine erhebliche Wachstumsstörung zur Folge (hypophysärer Minderwuchs, s. 8.2.3). Insgesamt sind hypophyseninsuffiziente Patienten eher leicht adipös als mager, höchstens im Endstadium kommt es zur Kachexie.

Psychische Störungen findet man häufig. Oft widerspiegelt schon das müde und ausdruckslose Gesicht des Patienten seine psychische Situation mit Gleichgültigkeit, Antriebsmangel und Verlust an Initiative.

Die Diagnose wird durch Untersuchungen erhärtet, die die verminderte Funktion der abhängigen Drüsen nachweisen (Cortisol, Thyroxin, Testosteron, Estradiol). Im Gegensatz zur primären Nebennierenrindeninsuffizienz steigt aber die Cortisolsekretion nach ACTH-Injektion an (ACTH-Test, Abb. 15.13). Die Konzentration der Hypophysenhormone im Serum ist niedrig oder nicht erfaßbar; sie steigt im Stimulationstest ungenügend oder gar nicht an (Tabelle 15.8), es sei denn, der Hypophyseninsuffizienz liegt eine hypothalamische Ursache zugrunde. Die differentialdiagnostische Abgrenzung eines primären Hypogonadismus gelingt durch den Nachweis der dabei erhöhten Gonadotropine (LH, FSH).

Die Prognose hängt ab von der Schwere des Ausfalls. An sich können hypophyseninsuffiziente Patienten jahrzehntelang leben, doch birgt jede Belastung die Gefahr eines akuten Nebennierenrindenversagens.

Unbehandelt können die Patienten im „hypophysären Koma“ mit Hypothermie, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie Hypoglycämie sterben.

Die Therapie besteht in einer Hormonsubstitution, die eine entscheidende Besserung bringt und gewöhnlich lebenslang erfolgen muß. Sie wird im Regelfall mit den Hormonen der peripheren Drüsen (Corticosteroide, Schilddrüsenhormon, Testosteron oder weibliche Sexualhormone) durchgeführt. In Streßsituationen muß die Glucocorticoiddosis erhöht werden. Eine Substitution des anabolen Wachstumshormons scheint auch für erwachsene Patienten nützlich zu sein.

15.8.2.2 Selektiver Hypopituitarismus

Eine selektive Hypophyseninsuffizienz mit isoliertem Ausfall einzelner Hormone hat sekundäre Nebenniereninsuffizienz, sekundäre Hypothyreose, sekundären Hypogonadismus oder hypophysären Minderwuchs zur Folge.

Kombinationen sind möglich. Die Krankheitsbilder sind in den entsprechenden Organkapiteln abgehandelt. Oft handelt es sich um den Beginn eines Panhypopituitarismus, z. B. bei Hypophysentumor. Den konstant unihormonalen Funktionsausfällen liegen meist hypothalamische Ursachen zugrunde. Mit Ausnahme des sekundären Hypogonadismus und des Wachstumshormonmangels sind sie sehr selten. Besondere Formen isolierten Gonadotropinmangels sind die zeitlich begrenzte *Pubertas tarda*, der *hypogonadotrope Eunuchoidismus* und der sogenannte *funktionelle Hypopituitarismus* mit Minderung der Keimdrüsenfunktion bei Hunger und schwerer Krankheit. Als spezielle Form des hypothalamischen Hypogonadismus ist das *Kallmann-Syndrom* wegen einer gleichzeitigen Anosmie leicht abzugrenzen *(olfactogenitale Dysplasie)*.

15.8.2.3 Hypophysärer Minderwuchs

Bei Mangel an somatotropem Hormon im Kindesalter entwickelt sich ein hypophysärer Minderwuchs.

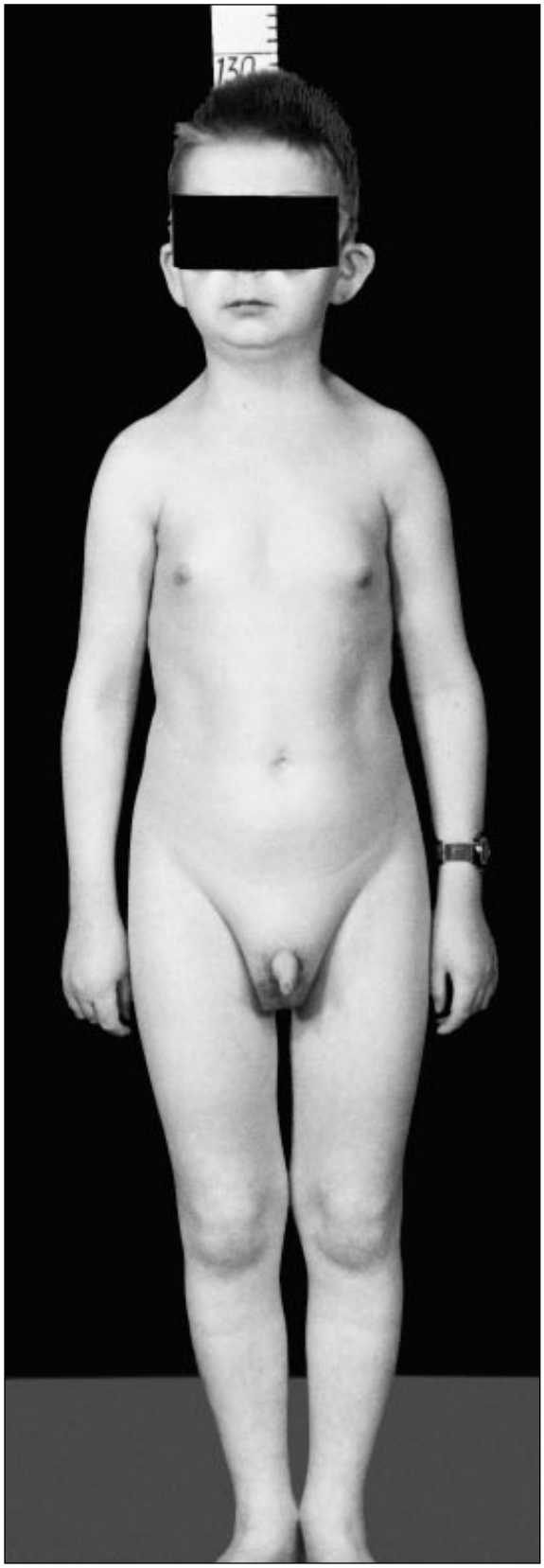


Abb. 15.25 Hypophysärer Zwergwuchs, sekundärer Hypogonadismus (23jähriger Mann)

Er kann auf einem isolierten Ausfall des Wachstumshormons (total oder partiell) beruhen. Nicht selten bestehen noch zusätzliche hypophysäre Funktionseinschränkungen. Es gibt idiopathische (meist auf geburtstraumatischer Hypophysenschädigung beruhende) oder familiäre Fälle und sogenannte „Tumorformen", denen meistens ein Kraniopharyngeom zugrunde liegt. Ein isolierter GH-Mangel ist meist hypothalamisch bedingt.

Das Leitsymptom ist die Wachstumsstörung, die gewöhnlich erst nach dem 2. Lebensjahr auffällt.

Von da an bleiben die Kinder in der Körpergröße stark zurück, und obwohl das Wachstum nie ganz sistiert, liegen die „Erwachsenenmaße" in Extremfällen zwischen 100 und 140 cm (siehe Abb. 15.25). Dabei bestehen annähernd normale Körperproportionen. In den seltenen Fällen, in denen die Pubertät einsetzt, können normale Kinder gezeugt werden. Meist bleiben jedoch das Genitale und auch die Psyche infantil. Die Intelligenz entwickelt sich altersgemäß, und es können Berufe, die keine Körperkraft voraussetzen, erlernt werden.

Die Diagnose liegt im Erwachsenenalter, wenn ein proportionierter Minderwuchs, offene Epiphysenfugen und Hypogonadismus bestehen, auf der Hand. Im Kindesalter und bei Jugendlichen kann sie vermutet werden, wenn sich andere Ausfälle, z. B. eine Nebennierenrindeninsuffizienz, eine Ausweitung der Sella oder supraselläre Verkalkungen bei Kraniopharyngeom bzw. ein direkter Tumorbefund bei CT oder MRT finden. Beweisend sind Störungen der STH-Sekretion selbst (radioimmunologische Bestimmung).

Mit Hilfe von Stimulationstests kann man zwischen einem totalen und dem häufigeren partiellen Wachstumshormonmangel unterscheiden.

Differentialdiagnostisch kommen die harmlose konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und von den zahlreichen anderen Minderwuchsformen insbesondere der primordiale Minderwuchs und die Gonadendysgenesie in Betracht. Primordiale Zwerge sind von Geburt an klein, sonst aber völlig normal. Beim Turner-Syndrom findet man kein X-Chromatin und eine erhöhte Gonadotropinsekretion.

Die Therapie erreicht gute Erfolge durch regelmäßige Injektionen von biosynthetischem menschlichen Wachstumshormon, beginnend im Kindesalter.

Liegen weitere Hormonausfälle vor, ist deren zusätzliche Substitution angezeigt. Bei Tumoren muß eine Operation erwogen werden.

15.8.3 Tumoren der Hypophyse

Geschwülste der Hypophysenregion nehmen ihren Ausgang von den verschiedenen Hyophysenzellen, embryonalen Resten der Rathke-Tasche (Kraniopharyngeom) oder von nicht-hypophysärem Gewebe (Meningeome, Aneurysmen, Metastasen u. a.).

Am häufigsten sind die chromophoben, eosinophilen und basophilen Hypophysenadenome.

Modernere Untersuchungsverfahren, basierend auf der Immunhistochemie, erlauben mehr spezifische Klassifizierungen wie Prolactinom, STH-Zelladenom, ACTH-Zelladenom usw.

Fast immer handelt es sich um gutartige Geschwülste, die aber wegen ihres intrakraniellen Sitzes oder ihrer endokrinen Auswirkungen besondere Beachtung erfordern.

Hypophysäre Funktionsstörungen können sogar als Leitsymptom auf einen klinisch sonst inapparenten Tumor (Mikroadenom) hinweisen. In jedem Falle bestimmen Art, Lokalisation und Ausdehnung der Geschwulst, welche Erscheinungen im Vordergrund stehen und welche Kombinationen auftreten.

Prinzipiell kann sich in sehr variabler Manifestierung die folgende Symptomatik entwickeln:

- Sellaerweiterung bzw. CT- oder MRT-Befund, keine weiteren Symptome oder Beschwerden
- endokrine Überfunktion: Akromegalie, Riesenwuchs, Galaktorrhoe, Cushing-Syndrom, Hyperpigmentierung, Hyperthyreose
- endokrine Ausfallserscheinungen: selektiver Hypopituitarismus, globale Hypophyseninsuffizienz (Panhypopituitarismus)
- mechanische Auswirkungen: Kopfschmerzen, Sehstörungen (Chiasma-Syndrom), Hirndruck, Hydrozephalus, weitere neurologische Symptome

- dienzephal-hypophysäre Störungen: Diabetes insipidus, Pubertas praecox, Fettsucht.

Größe und Ausdehnung der Geschwülste werden durch die Computertomographie oder MRT gut erkennbar (Abb. 15.27 b). Die MRT ist in ihrer Aussagekraft deutlich überlegen.

15.8.3.1 Endokrin inaktive Hypophysentumoren

Meistens handelt es sich um *chromophobe Adenome* oder (besonders bei Jugendlichen) um *Kraniopharyngeome.*

Röntgenologisch findet man eine mehr oder minder ausgeprägte Sellaerweiterung, die in Frühfällen auf eine Seite beschränkt ist (Doppelkontur des Sellabodens). Kraniopharyngeome können charakteristische Verkalkungsherde aufweisen. MRT oder CT ermöglichen den direkten Nachweis des Tumors und seiner Ausbreitung.

Die Symptomatik wird durch die lokalen Auswirkungen, besonders das Chiasma-Syndrom, und die eintretende Hypophyseninsuffizienz bestimmt.

Die unmittelbaren Tumorsymptome entwickeln sich meist im Verlauf mehrerer Jahre in der Reihenfolge Kopfschmerz, Gesichtsfeldausfall (überwiegend bitemporale Hemianopsie), Augenmuskellähmungen, Hirndruckzeichen, Hydrozephalus, Somnolenz, Koma oder manifestieren sich von vornherein mit Sehstörungen. In fortgeschrittenen Fällen führt die Destruktion vegetativer hypothalamischer Zentren zu Appetit-, Schlaf- und Wärmeregulationsstörungen. Endokrine Ausfallerscheinungen entstehen durch die Druckschädigung des normalen Hypophysengewebes.

Amenorrhoe oder Impotenz bilden frühzeitige Leitsymptome.

Auch die Wachstumshormonbildung fällt zeitig aus (STH-Stimulationstest). Allmählich entwickelt sich ein Panhypopituitarismus. Manche scheinbar inaktive Tumoren bilden vermehrt Prolactin (s. Kap. 15. 8.3.2).

Die Behandlung erfolgt situationsabhängig durch chirurgische (transsphenoidale oder transcraniale Operation) oder strahlentherapeutische Maßnahmen sowie durch Hormonsubstitution.

15.8.3.2 Endokrin aktive Hypophysentumoren (Überfunktion der Hypophyse)

Hypophysärer Riesenwuchs

Hypophysärer Riesenwuchs entsteht unter dem Einfluß vermehrter STH-Sekretion bei noch nicht geschlossenen Epiphysenfugen.

Er ist sehr selten. Die größte dokumentierte Körperlänge betrug 272 cm. Wegen des häufig bestehenden Hypogonadismus mit verzögertem Epiphysenfugenschluß hält das Längenwachstum lange Zeit an, doch treten später meist akromegale Züge hinzu. Die der Krankheit zugrundeliegenden *STH-Zelladenome* führen schließlich durch expansives Wachstum zu Sehstörungen und Panhypopituitarismus. Daher entsprechen die Körperkräfte nicht immer dem hünenhaften Aussehen. Der Nachweis der erhöhten STH-Sekretion und des Tumors ermöglicht die Differentialdiagnose gegen andere Hochwuchsformen einschließlich konstitutionellem Hochwuchs. Die Therapie entspricht den Maßnahmen bei Akromegalie.

Akromegalie

Beim Erwachsenen führt eine übermäßige Produktion von Wachstumshormon zum Krankheitsbild der Akromegalie.

Ätiologisch liegt dieser nicht allzu seltenen Krankheit ein STH-Zelladenom der Hypophyse (meist eosinophiles Adenom) zugrunde. Ausnahmsweise kann auch eine ektope GH- oder GHRH-Sekretion bestehen.

Die Symptomatik ergibt sich aus charakteristischen Änderungen des Aussehens der Kranken, hervorgerufen durch ein vorwiegend appositionelles Knochenwachstum, besonders im Bereich der Akren.

Wegen der schleichenden Entwicklung werden die Kranken sich häufig erst ihres Leidens bewußt, wenn Schuh- und Handschuhgröße sich ändern oder Ringe nicht mehr passen. Hände und Füße werden groß und plump und erscheinen wegen der gleichzeitigen wulstigen Verdickung der Haut kurz und breit. Ein Vergleich mit alten Fotos veranschaulicht die grobschlächtige Veränderung des Gesichtes mit vorspringenden Supraorbitalwülsten, groben Stirnfalten, unförmiger Nase, vorragendem Kinn (Progna-

thie) und breiten wulstigen Lippen (Abb. 15.26). Hinzu kommen eine massige, oft rissige Zunge (Makroglossie) und vergrößerte Zahnabstände. Die inneren Organe sind an dem pathologischen Wachstum beteiligt (Splanchomegalie) wie dies besonders an Herz, Leber und Schilddrüse auffällt. Wucherungen der Rippenknorpel führen zu einem faßförmigen Thorax oder zur Hühnerbrust. Gelenkdeformierungen können erhebliche Beschwerden hervorrufen (akromegale Arthropathie). Als STH-bedingte Stoffwechselstörung finden sich häufig Hyperglycämie und Glucosurie oder eine gestörte Glucosetoleranz.

Die Diagnose ist gesichert, wenn die Wachstumshormonkonzentration im Serum erhöht und durch Glucoseeinnahme nicht supprimierbar ist.

Auch Somatomedin-C (Sm-C, IGF-I) und Serumphosphor sind gewöhnlich erhöht. Das Röntgenbild des Schädels zeigt die erweiterte Sella turcica, MRT oder CT machen den Tumor direkt sichtbar (Abb. 15.27 a, b).

Der Verlauf des Leidens wird durch allmählich eintretende Komplikationen somatischer (Arthropathie, Herzinsuffizienz, Hypertonie), endokrin-metabolischer (Diabetes mellitus, Struma, Hypopituitarismus) und neurologischer Art (Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen,

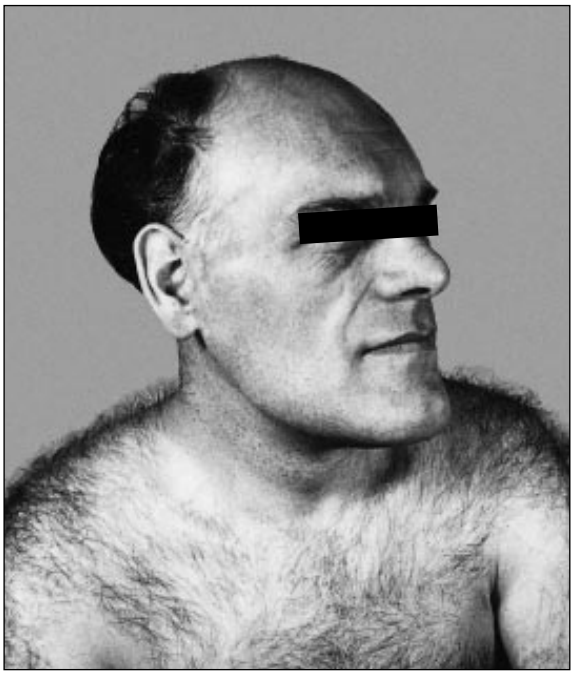


Abb. 15.26 Akromegalie



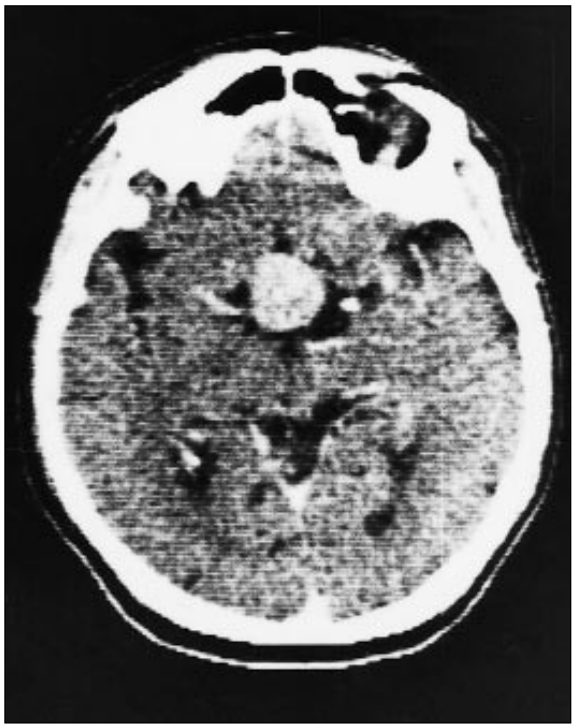


Abb. 15.27 a) Schädelveränderungen bei Akromegalie. Aufgeweitete Sella turcica, vorspringender Unterkiefer, vergrößerter Kieferwinkel, starke Stirnhöhlenvergrößerung

b) Axiales Computertomogramm mit Schnittführung durch die suprasellär gelegene Zisternenregion. Hyperdens (weiß) stellt sich ein Tumor mit Ausdehnung in den suprasellären Bereich dar. Umgebende Zisternenregion mit Liquor gefüllt (schwarz). (CT-Abt. Nervenklinik der Charité, Berlin)

Hirndruck) bestimmt. Die Lebenserwartung ist deutlich reduziert.

Als Therapie kommen die operative Entfernung des Tumors auf transsphenoidalem oder transcranialem Wege sowie radiologische Maßnahmen (Protonenbestrahlung, Röntgentherapie) in Frage. Besonders günstige Resultate mit dauerhafter Remission bringen transsphenoidale Operationen mit selektiver Adenomexstirpation. Sie kommen bei noch nicht zu großen, vorwiegend intrasellären Tumoren in Betracht. Die Früherkennung des Leidens ist daher sehr wichtig. Eine eindrucksvolle medikamentöse Senkung des erhöhten Serum-STH gelingt zum Teil mit Dopaminagonisten (Bromocriptin, Lisurid) oder mit dem Somatostatin-Analog Octreotide.

Hyperprolactinämie

Eine vermehrte Prolactinsekretion der Hypophyse führt zur Hyperprolactinämie, die durch Bestimmung des Serumprolactins bewiesen werden kann.

Ätiologisch kommen Hypophysenadenome oder funktionelle Störungen in Betracht.

Im ersteren Falle handelt es sich um hormonsezernierende Prolactinzelladenome (Prolactinome), die sich immunhistochemisch oder elektronenmikroskopisch erkennen lassen, bei der Routinefärbung aber chromophob oder acidophil darstellen. Eine andere Ursache ist die Blockierung der hypothalamischen inhibierenden Kontrolle der Prolactinbildung (Produktions- oder Transportstörung des Prolactin-inhibiting-Faktors durch supraselläres Wachstum nicht prolactinbildender Tumoren).

Funktionelle Hyperprolactinämien sind meistens idiopathisch oder durch Medikamente ausgelöst (Phenothiazine, Alpha-Methyl-Dopa, Rauwolfiaalkaloide, Metoclopramid, Cimetidin u. a.).

Manchen „idiopathischen“ Fällen liegen Prolactinome geringer Ausdehnung zugrunde, die noch keine eindeutige Sellaerweiterung bewirkt haben (Mikroprolactinome) und auch durch MRT noch nicht erfaßt werden.

Als Symptomatik findet man zum Teil Galactorrhoe (Milchfluß bei Kompression des perimillären Gewebes), häufiger Amenorrhoe, anovulatorische Zyklen (Sterilität), Libidoverlust oder Potenzstörungen ohne Spermiogenesehemmung. Weitere Erscheinungen ergeben sich aus einer lokalen Tumorauswirkung (Sellaerweiterung, Gesichtsfeldausfälle).

Die Therapie besteht in der Behandlung eines Hypophysentumors, dem Absetzen auslösender Medikamente oder in einer Hemmung der Prolactinsekretion durch Einnahme von Dopaminagonisten (Bromocriptin, Lisurid, Cabergolin).

Die Therapie mit Dopaminagonisten wird überwiegend einer Operation vorgezogen, zumal sie nicht nur die Hyperprolactinämie senkt, sondern auch Tumoren verkleinern kann.

Bei Frauen gelingt es meistens, eine Sterilität zu beheben.

Sonstige endokrin aktive Hypophysentumoren

ACTH-bildende basophile Hypophysenadenome sind relativ häufig die Ursache eines Hypercortisolismus.

Die klare Abgrenzung von einem rein hypothalamischen Cushing-Syndrom ist in Grenzfällen problematisch. Ein eindeutiger „Morbus Cushing“ infolge Hypophysentumor kann auch dann vorliegen, wenn keine Sellaerweiterung besteht und das Mikroadenom dem MRT-Nachweis entgeht. Das klinische Bild entspricht dem Cushing-Syndrom anderer Genese (siehe dort).

Eine Besonderheit bildet das *Nelson-Syndrom*, bei dem sich reaktiv nach Adrenalektomie wegen Cushing-Syndrom ein ACTH-bildender Hypophysentumor entwickelt. Für diese Situation ist eine starke Hyperpigmentierung besonders charakteristisch (gleichzeitige MSH-Aktivität).

Thyreotropin oder Gonadotropin produzierende Hypophysentumoren sind extrem selten.

Die Therapie ist chirurgisch oder radiologisch wie bei anderen Hypophysentumoren, erfolgt aber möglichst durch transsphenoidale selektive Adenomektomie.

15.8.4 Erkrankungen des Hypothalamus-Neurohypophysen-Systems

15.8.4.1 Diabetes insipidus

Der Diabetes insipidus centralis ist eine Erkrankung mit Polyurie und Polydipsie, hervorgerufen durch eine Schädigung des Hypothalamus-Neurohypophysen-Systems mit ungenügender Vasopressinsekretion und konsekutiver Einschränkung der fakultativen Wasserrückresorption im distalen Tubulusabschnitt und in den Sammelrohren der Nieren.

Die Ätiologie beruht auf Tumoren, entzündlichen Prozessen, Systemerkrankungen, Durchblutungsstörungen oder traumatischer bzw. operationsbedingter Schädigung der Hypophysen-Zwischenhirn-Region.

In etwa der Hälfte der Fälle besteht ein idiopathischer Diabetes insipidus ohne erkennbare Ursache.

Auch hereditäre Erkrankungsfälle kommen vor.

Die Symptomatik wird bestimmt durch eine enorm vermehrte Ausscheidung eines wasserklaren Harns in täglichen Mengen zwischen 4 und 40 l. Diese Polyurie zwingt den Kranken, den Flüssigkeitsverlust durch unmäßiges Trinken (Polydipsie) zu kompensieren, um sich vor Unwohlsein, Fieber, Erbrechen, Krämpfen und Tod infolge Exsikkose zu bewahren. Der quälende Durst treibt notfalls zum Trinken jeder erreichbaren Flüssigkeit, selbst des eigenen Urins. Nachtruhe und Berufstätigkeit können schwer gestört sein. Bei symptomatischen Formen darf das Grundleiden nicht übersehen werden. Neurologische Prozesse sind auszuschließen, ehe man eine idiopathische Form annimmt (CT, MRT).

Die Diagnose ergibt sich aus der Messung der Urinmenge und der Dichte, die unter 1,005 liegt und auch beim Dursten 1,008 nicht überschreitet.

Die Urinosmolalität kann die Plasmaosmolalität, die 280–295 mosm/kg H_2O beträgt, nicht übersteigen. Entsprechende Untersuchungen im Durstversuch oder nach Infusion hypertoner Kochsalzlösung (Carter-Robbins-Test) ermöglichen die Differentialdiagnose gegen die primäre Polydipsie neurotischer oder hirnorganischer Genese, bei der die Harnmenge dann absinkt und die Dichte steigt.

Im Falle eines Diabetes insipidus steigt die Vasopressinkonzentration im Serum bei diesen Funktionsprüfungen nicht an.

Verabreichung eines Vasopressinpräparates normalisiert die Befunde, falls nicht ein nephrogener Diabetes insipidus vorliegt. Im Gegensatz zu der endokrin bedingten zentralen Form besteht hierbei ein mangelhaftes Ansprechen der Nierentubuli auf ausreichend gebildetes Vasopressin. Bei Diabetes mellitus findet man trotz großer Harnmengen infolge Glucosurie ein hohes spezifisches Gewicht, bei chronischer Niereninsuffizienz eine Isosthenurie.

Die Therapie muß das evtl. Grundleiden berücksichtigen.

Die Wasserhaushaltsstörung ist durch Verabreichung von Adiuretinpräparaten zu kompensieren, die zur Dauertherapie intranasal mittels Dosierspray appliziert werden.

Besonders bewährt hat sich Desmopressin, das 12–20 h wirksame Vasopressinanalog DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin). Für besondere Situationen (Bewußtlosigkeit) gibt es auch injizierbare Präparate. Mitunter helfen auch Substanzen ohne Hormoncharakter (Carbamazepin, Clofibrat, Saluretika oder das zugleich antidiabetisch wirkende Chlorpropamid), doch stellt diese Therapie die Ausnahme dar.

15.8.4.2 Adiuretin-Übersekretion

Das „Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion" (SIADH, Schwartz-Bartter-Syndrom) ist durch eine meist asymptomatische Hyponatriämie und Hypoosmolalität des Plasmas bei erhöhtem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen gekennzeichnet.

Die renale Elektrolytausscheidung ist infolge erhöhter Harnkonzentrierung vermehrt und wird durch Natriumzufuhr weiter gesteigert. Ein Nachweis des erhöhten Vasopressinspiegels beweist die Diagnose.

Das Syndrom entsteht als Folge spontaner oder traumatischer ZNS-Erkrankungen mit Beeinflussung der ADH-Freisetzung, bei ektopischer ADH-Bildung durch maligne Tumoren (vorwiegend Bronchialkarzinome) oder unter verschiedenen anderen, oft unklaren Bedingungen (z. B. bei Pneumonie oder Lungentuberkulose).

Eine Therapie kann durch die Beseitigung des Grundleidens sowie durch Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr erfolgen. Medikamentös kann zusätzlich Lithiumcarbonat oder Demethylchlortetracyclin in Betracht kommen.

15.8.4.3 Störungen des Pubertätseintritts (Pubertas praecox, Pubertas tarda)

Vorzeitiger Eintritt der Pubertät außerhalb der normalen Variationsbreite wird als Pubertas praecox, verspäteter Pubertätseintritt als Pubertas tarda bezeichnet.

Ätiologisch kommen idiopathische Formen dadurch zustande, daß die von hypothalamischen Zentren ausgehenden Impulse zur Steigerung der im Kindesalter nur minimalen Gonadotropinproduktion nicht zum normalen Zeitpunkt eintreten.

Bei der *Pubertas praecox* treten die Pubertätsmerkmale bei Mädchen vor dem 8., bei Knaben vor dem 10. Lebensjahr auf.

Auch die somatische Entwicklung ist beschleunigt, die psychische jedoch annähernd altersgemäß. Es kommt zu weitgehender Reifung der Gonaden, im Gegensatz zu der durch sexualhormonproduzierende Tumoren, NNR-Hyperplasie oder exogene Steroidhormone ausgelösten Pseudopubertas praecox. Daher bestehen stets isosexuelle Entwicklung und evtl. Fertilität.

Als Extremfall wurde die Geburt eines lebensfähigen Kindes durch ein $5^1/_2$jähriges Mädchen beschrieben. Neben idiopathischen Fällen gibt es symptomatische Formen bei organischer Hirnschädigung (Hypothalamus- oder Epiphysentumoren, Enzephalitis, Mißbildungen).

Die Therapie richtet sich, falls möglich, gegen den auslösenden Prozeß. Eine medikamentöse Behandlung ist mit dem infolge Rezeptor-Downregulation paradox wirkenden GnRH-Analog Buserelin sowie mit dem antiandrogen und antigonadotrop wirkenden Cyproteronacetat möglich.

Bei der häufigeren *Pubertas tarda* erfolgt mit 13 $^1/_2$ Jahren noch kein Hodenwachstum bzw. mit 15 Jahren noch keine Menarche. Eine Pubesbehaarung fehlt noch beim 15jährigen Knaben oder 14jährigen Mädchen (Abb. 15.28).

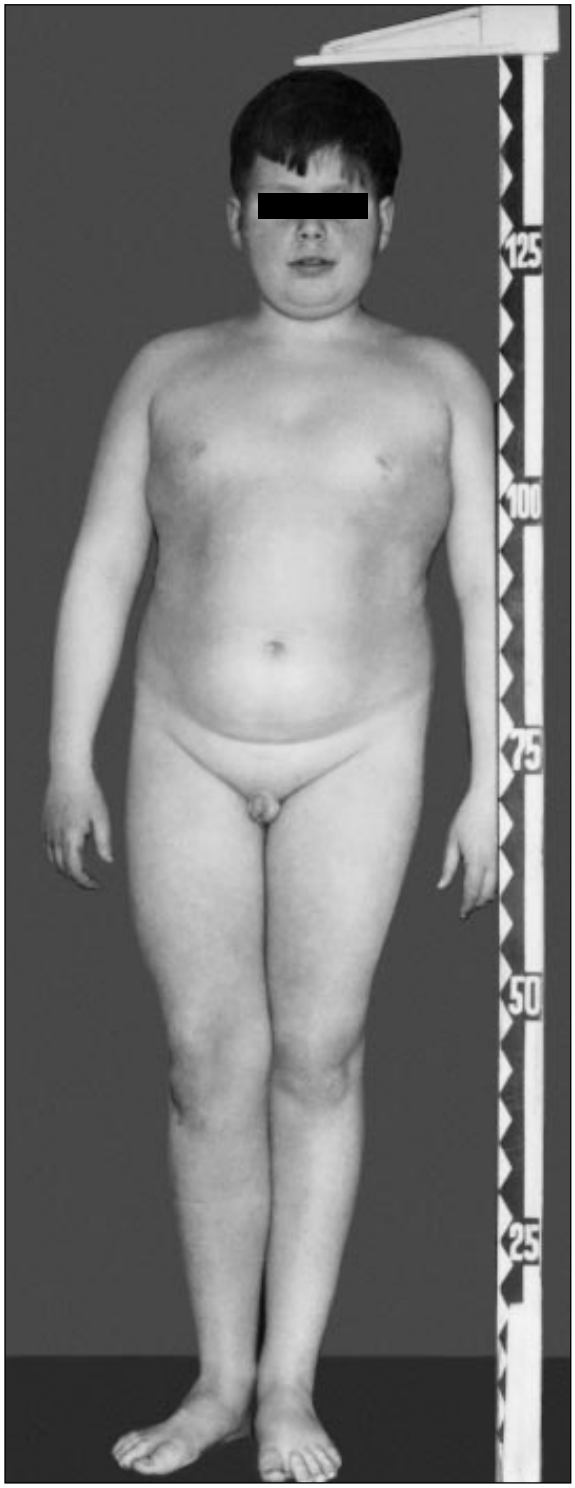


Abb. 15.28 Pubertas tarda (15jähriger Knabe)

Der verzögerten Pubertät liegen eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, chronische Allgemeinerkrankungen einschließlich Unterernährung oder permanente hypothalamisch-hypophysäre bzw. gonadale Störungen zugrunde. Bei den ersteren beiden Formen, die am häufigsten sind und auch mit Wachstumsrückstand einhergehen, verläuft die Genitalentwicklung schließlich mit Verspätung normal ab. Die differentialdiagnostische Abgrenzung des hypogonadotropen Hypogonadismus oder einer Hypophysenerkrankung ist im jugendlichen Alter oft schwierig, wird aber durch Stimulationstests für LH/FSH oder Wachstumshormon und durch die Prolactinbestimmung erleichtert. Bei primärem Hypogonadismus findet man die gonadotropen Hormone erhöht. Ein Hypophysenadenom oder Kraniopharyngeom wird durch Schädel-Röntgenaufnahme bzw. MRT oder CT erkannt. Bei Knaben muß spätestens im 16. Lebensjahr eine Behandlung beginnen (Choriongonadotropin, anabole Steroide, Testosteron, pulsatile GnRH-Therapie mittels Injektionspumpe). Bei Mädchen ist eine gynäkologische Betreuung erforderlich.

15.9 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen

15.9.1 Vorbemerkungen

Das Hormon der Parathyreoidae (Parathormon, PTH) – ein Polypeptid aus 84 Aminosäuren – reguliert den Stoffwechsel von Calcium und anorganischem Phosphor.

Beide Elemente finden sich in beträchtlicher Menge als wesentliche Bestandteile des Skeletts. An der großen inneren Oberfläche der Knochen bestehen ständige Austauschvorgänge zwischen der festen Phase der Skelettmineralien und dem nur in minimalen Anteilen in der Körperflüssigkeit gelösten Calcium und Phosphat. Trotz des gewaltigen quantitativen Unterschiedes zwischen fester und flüssiger Phase bewirken die Regulationsmöglichkeiten des Organismus einen bemerkenswert konstanten Blutspiegel des Calciums. Die Aufrechterhaltung dieser Konstanz wird durch das *Parathormon* im Zusammenspiel mit dem im parafollikulären Schilddrüsengewebe gebildeten *Calcitonin* gewährleistet. Letzteres ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Polypeptidhormon, das den Calciumspiegel senkt.

Parathormon fördert durch Aktivierung der Osteoklasten die Demineralisierung des Skeletts, erhöht die Calciumresorption des Dünndarms sowie die tubuläre Reabsorption von Calcium und steigert somit die Calciumkonzentration des Serums. Das Serumphosphat wird infolge Hemmung der tubulären Phosphatrückresorption gesenkt.

Im Blutserum liegt das *Calcium* etwa zu 60 % in diffusibler und zu 40 % in eiweißgebundener Form vor. Die erstere Fraktion ist größtenteils (47 %) ionisiert, der Rest befindet sich in ultrafiltrierbarer Komplexbindung. Die normale Gesamtcalciumkonzentration liegt zwischen 2,25 und 2,70 mmol/l. Eine Differenzierung der einzelnen Fraktionen wird gewöhnlich nicht vorgenommen. Die Konzentration an anorganischem Phosphat (Serumphosphor) beträgt bei Erwachsenen, berechnet auf elementaren Phosphor, 0,80–1,30 mmol/l.

Die *Regulation der Nebenschilddrüsenfunktion* erfolgt in erster Linie durch den Calciumspiegel im Serums. Hypocalcämie wird mit gesteigerter Aktivität der Epithelkörperchen beantwortet; bei längerem Bestehen kommt es zur Hyperplasie der Parathyreoideae.

Aktivitätssteigerungen der Drüsen, die reaktiv auf Mineralhaushaltsstörungen mit Tendenz zur Hypocalcämie zustande kommen, werden als sekundärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist dagegen ein durch autonome Funktionssteigerung des Drüsenorgans bedingter Krankheitszustand.

Rückschlüsse auf die Tätigkeit der Parathyreoideae können durch *Analysen von Ca und P in Blut und Harn, Bestimmung von Knochenstoffwechsel-Markern,* der renalen Phosphatclearance oder der prozentualen tubulären Phosphatrückresorption sowie der cAMP-Ausscheidung im Harn gezogen werden. Die unmittelbaren Auswirkungen am Knochen lassen sich durch Röntgenuntersuchungen des Skeletts, Skelettszintigraphie und Bestimmung des Knochenmineralgehaltes beurteilen. Hinweise auf den Knochenumsatz ergeben Messungen der Hydroxyprolinausscheidung oder von Bruchstücken der Quervernetzung der Kollagenmoleküle (Pyridinium-Crosslinks) sowie von Osteocalcin. Der Nachweis des Parathormons kann durch Immunoassay erfolgen, wobei das Hormon im

Blut heute vorwiegend als Gesamtmolekül (intaktes PTH) und nur noch selten in Form immunologisch reagierender Bruchstücke mit unterschiedlicher biologischer Aktivität bestimmt wird. Spezielle Funktionsprüfungen der Nebenschilddrüsen besitzen nur ausnahmsweise Bedeutung. Große Epithelkörperchentumoren können *röntgenologisch* diskrete Verdrängungserscheinungen an den Nachbarorganen (Trachea, Ösophagus) erkennen lassen. Ihr palpatorischer Nachweis ist die Ausnahme. In der bildgebenden Tumordiagnostik ist die Sonographie (Farbdoppler-Duplex-Sonographie) der Computertomographie und Szintigraphie überlegen. Zur Lokalisationsdiagnostik können in schwierigen Fällen Parathormonbestimmungen in Blutproben beitragen, die durch selektive Halsvenenkatheterisierung aus verschiedenen Abflußregionen gewonnen werden.

15.9.2 Hypoparathyreoidismus

Eine Nebenschilddrüseninsuffizienz entsteht meistens im Zusammenhang mit Strumaoperationen durch die versehentliche Entfernung mehrerer Epithelkörperchen oder ihre Schädigung infolge Unterbrechung der Blutzufuhr.

Ein derartiger *postoperativer Hypoparathyreoidismus* kann als Dauerleiden zeitlebens bestehen oder auch nach Regeneration oder Hyperplasie verbliebener Drüsenreste alsbald ausheilen. Weitaus seltener ist der ohne erkennbare Ursache oder als Autoimmunerkrankung auftretende *idiopathische Hypoparathyreoidismus.* Beide Störungen betreffen vorwiegend das weibliche Geschlecht.

Eine Insuffizienz der Nebenschilddrüsen führt zu Hypocalcämie und Hyperphosphatämie. Im Urin werden Calcium und Phosphat vermindert ausgeschieden.

Die Symptomatik wird durch die Erniedrigung des Calciumspiegels hervorgerufen. Es kommt zur allgemeinen Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, die sich als eindrucksvolles Krankheitsbild in Form tetanischer Krämpfe äußert oder als latente Tetanie nur unter Provokation in Erscheinung tritt.

Der typische tetanische Krampfanfall tritt aus scheinbarer Gesundheit heraus auf. Er wird durch Kribbeln und Taubheitsgefühl in Händen, Füßen und Gesicht sowie durch zunehmende Steifheit der Extremitäten eingeleitet. Im Höhepunkt des Minuten bis Stunden oder unbehandelt sogar Tage anhaltenden tonischen, oft mit Schmerzen verbundenen Krampfes werden bei leichter Volarflexion der Hand die gestreckten Finger im Grundgelenk gebeugt und der Daumen zur Hohlhand gerichtet („Geburtshelferstellung“) (Abb. 15.29). Werden noch die Ellenbogen und Handgelenke stark gebeugt und die Arme an den Rumpf gezogen, entsteht die vom dressierten Hund bekannte „Pfötchenstellung“. Bei gleichzeitiger Plantarflexion der Füße spricht man von Karpopedalspasmen. Krampf der mimischen Gesichtsmuskulatur führt zum „Tetaniegesicht“ mit „Karpfenmaul“ und der Unfähigkeit zum „Zähnezeigen“. Bei Kindern kann ein lebensbedrohender Laryngospasmus mit inspiratorischem Stridor und Zyanose auftreten (Spasmophilie). Auch die glatte Muskulatur kann sich an den Krämpfen beteiligen (tetanisches Bronchialasthma, tetanisches Erbrechen). Fast immer ist das Bewußtsein voll erhalten, doch werden gelegentlich auch epileptiforme Anfälle beobachtet.



Abb. 15.29 „Geburtshelferstellung“ der Hand bei Tetanie

Außerhalb dieser manifesten, intermittierend auftretenden Erscheinungen läßt sich durch bestimmte diagnostische Maßnahmen eine besondere Anfallsbereitschaft – die *latente Tetanie* – nachweisen.

Kompression des Oberarms mit der Blutdruckmanschette über den systolischen Druck hinaus führt beim Tetaniker binnen 3 Minuten zum typischen Handmuskelkrampf (Trousseau-Zeichen) und Beklopfen des Stammes des N. facialis mit dem Reflexhammer zu Zuckungen der Gesichtsmuskulatur (Chvostek-Zeichen). Schließlich läßt sich durch Aufforderung zur Hyperventilation bei latenter Tetanie innerhalb von 3 Minuten ein typischer Anfall provozieren.

Auch im Elektromyogramm findet man typische Veränderungen (Spontanentladungen).

Bei lang anhaltender Hypocalcämie treten charakteristische Spätfolgen auf. Hierzu gehören Veränderungen an Haaren, Haut und Nägeln, an Zähnen, Linsen und Hirnganglien. Büschelweiser Haarausfall und Verlust von Augenbrauen und Wimpern, trockene, schuppende Haut sowie brüchige Nägel mit Querrillen werden heute kaum noch gesehen. Bei noch bestehendem Zahnwachstum kommen Schmelzdefekte zustande. Ernsthafteste Komplikation ist der Tetaniestar (Cataracta tetanica). Mitunter werden Verkalkungen der basalen Hirnganglien bei Röntgen- oder CT-Untersuchung entdeckt. Der Mineralgehalt des Skeletts ist nur selten erhöht.

Die Diagnose des Hypoparathyreoidismus ergibt sich neben dem klinischen Bild und der Anamnese (Strumaresektion?) vor allem aus der Hypocalcämie und Hyperphosphatämie. Die Hypocalcämie kann manchmal auch an der verlängerten QT-Strecke im EKG erkannt werden. Das Serum-PTH ist niedrig oder unter dem Normbereich.

Die Differentialdiagnose umfaßt vielfältige Ursachen einer Tetanie (s. Einteilung). Nur ein Teil der Fälle beruht auf einer Unterfunktion der Epithelkörperchen oder auf einer Senkung des Calciumspiegels. Weitaus häufiger ist das *normocalcämische tetanische Syndrom*, das vorwiegend Frauen betrifft. In diesem Rahmen entsteht auch meistens die durch Überatmung und respiratorische Alkalose bedingte *Hyperventilationstetanie*. Letztere kann durch gesteigerte Atmung schließlich auch von manchen Gesunden ausgelöst werden, ihr krankhaftes Auftreten läßt

Einteilung der tetanischen Erkrankungen

Hypocalcämische Tetanie

▶ Postoperativer Hypoparathyreoidismus	Schädigung der Nebenschilddrüsen
▶ idiopathischer Hypoparathyreoidismus	Autoimmunparathyreoiditis, Nebenschilddrüsen-Aplasie
▶ neonataler Hypoparathyreoidismus	Hypercalcämie der Mutter, phosphatreiche Kost (Kuhmilch)
▶ Recalcifizierungstetanie	verstärkte Calciumaufnahme in demineralisierten Knochen (nach Entfernung eines Nebenschilddrüsentumors)
▶ enterogene und primäre Ca-Mangeltetanie, calciprive Tetanie	Ca-Resorptionsstörung oder Mangelernährung
▶ Tetanie infolge chemischer Bindung des Calciums	Vergiftung mit Oxalaten, Fluoriden, Citratinfusionen, Wirkung von Kationentauschern
▶ Tetanie bei Nierenkrankheiten	Hypocalcämie und Hypophosphatämie infolge von Niereninsuffizienz
▶ Tetanie bei Pseudohypoparathyreoidismus	genetischer Defekt mit Parathormonresistenz, brachymetakarpaler Minderwuchs

Normocalcämische Tetanie

▶ normocalcämisches tetanisches Syndrom	kein erkennbares Grundleiden, oft Magnesiummangel
▶ Hyperventilationstetanie	respiratorische Alkalose
▶ Tetanie bei Intoxikationen und sonstigen Noxen	Guanidin, Adrenalin, Ergotin, Coffein, Morphin, Insolation, Infektionskrankheiten
▶ Tetanie bei organischen Hirnprozessen	evtl. atypische oder asymmetrische Krämpfe
▶ Magentetanie bzw. chloroprive Tetanie	Hypochlorämie und Alkalose nach Erbrechen
▶ Maternitätstetanie	infolge Schwangerschaftstoxikose, Hyperemesis, Ca-Verlust an Fetus und durch Laktation
▶ Tetanie beim Conn-Syndrom	Alkalose, Hypomagnesiämie

jedoch in gewissem Maße eine besondere psychoneurotische Störung oder zentralnervöse Disposition als Voraussetzung annehmen. Andererseits bestehen aber auch Zweifel an einer neurotischen Grundlage des tetanischen Syndroms (Magnesiummangel, Störungen der Elektrolytverteilung an den Zellmembranen). Die übrigen Tetanieformen sind insgesamt selten.

Mitunter tragen auch mehrere begünstigende Umstände gleichzeitig zur Auslösung einer Tetanie bei, wie bei Maternitätstetanie oder Anfallsprovozierung bei latenter parathyreogener Tetanie durch den Hyperventilationsversuch. Andererseits kann bei Hypocalcämie die Tetanieentstehung durch Krampf hemmende Einflüsse blockiert werden. Beispiele hierfür sind die ausgesprochen seltenen tetanischen Krämpfe bei urämischen Zuständen, die trotz mitunter erheblicher Hypocalcämie gleichzeitig Azidose, Hyperkaliämie und Hypoalbuminämie aufweisen.

Ein *Pseudohypoparathyreoidismus* ist im Zusammenhang mit Minderwuchs und Brachymetapodie bekannt. Meist ist der vierte Metakarpalknochen verkürzt. Diese genetisch bedingte seltene erbliche Krankheit zeigt die gleichen Stoffwechselstörungen wie eine echte Epithelkörpercheninsuffizienz, aber keine PTH-Senkung. Als Ursache besteht eine Parathormon-Resistenz (Rezeptordefekt).

Die Therapie des tetanischen Anfalls erfolgt durch i.v. Injektion von 10–20 ml eines Calciumpräparates; bei anhaltender Hypocalcämie ist eine Calciumdauerinfusion erforderlich.

Besteht ein permanenter Hypoparathyreoidismus, wird eine Dauerbehandlung erforderlich. Man verabreicht Calcium oral und bei ungenügendem Effekt Vitamin D (0,5–2,5 mg/d) oder täglich 0,5–1,5 mg Dihydrotachysterin (Tachystin®, AT 10®). Ausnahmsweise können auch die teureren aktiven Vitamin-D-Metabolite eingesetzt werden, z. B. Calcitriol. Die gewöhnlich lebenslange Therapie erfordert eine individuelle Einstellung, bei der der Calciumspiegel im unteren Normbereich gehalten werden soll.

Regelmäßige Kontrollen des Serumcalciums sind notwendig, um den Gefahren der Unterdosierung (Tetaniestar) oder der Überdosierung (Nephrolithiasis) vorzubeugen.

Eine Substitutionsbehandlung mit Parathormon ist ohne Vorteile.

15.9.3 Hyperparathyreoidismus

15.9.3.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Unter primärem Hyperparathyreoidismus versteht man eine vermehrte endogene Parathormonbildung, die unabhängig vom Bedarf des Organismus durch einen autonomen krankhaften Prozeß zustande kommt.

Ätiologisch kommen solitäre oder multiple Adenome, selten auch Karzinome oder eine primäre Hyperplasie der Nebenschilddrüsen in Betracht.

Nach der im Vordergrund stehenden Symptomatik unterscheidet man verschiedene Manifestationsformen der meist im mittleren oder höheren Lebensalter auftretenden, nicht allzu seltenen Krankheit.

Allen Variationen gemeinsam ist die infolge vermehrter Hormonsekretion entstehende Störung im Mineralhaushalt, die sich in *Hypercalcämie, Hypercalciurie, Hypophosphatämie* und *Hyperphosphaturie* äußert.

Fehlen klinische Erscheinungen, liegt die „metabolische Form“ vor, eine asymptomatische Erkrankung, die seit Anwendung von Laborautomaten immer häufiger entdeckt wird.

Die *renale Form* ist die häufigste klinische Manifestation. Man veranschlagt, daß etwa 5 % aller Nierensteinleiden auf einem Hyperparathyreoidismus beruhen.

Die Bildung calciumhaltiger Konkremente kommt durch eine Übersättigung des Harns mit Calcium und Phosphat und die vermehrte Ausscheidung von Mucoproteiden der Knochenmatrix zustande.

Klinisch resultiert eine rezidivierende Nephrolithiasis mit den üblichen Komplikationen des Steinleidens.

Sehr häufig bestehen Polyurie und Polydipsie. Seltener als die Konkrementbildung ist die durch Kalkausfällung im Nierenparenchym entstehende Nephrokalzinose.

Die *ossäre Form* äußert sich als *Osteodystrophia fibrosa generalisata (Ostitis fibrosa generalisata cystica* [v. Recklinghausen]). Dabei besteht eine generalisierte, das gesamte Skelett befallende, progrediente Demineralisierung mit Wucherungen des Endostes und Osteoklastenvermehrung (Fibroosteoklasie).

Nicht obligate, aber typische Veränderungen sind Knochenzysten oder Osteoklastome (braune Tumoren). Die Knochen sind weich und biegsam und im Bereich der Zysten brüchig. Die Kranken klagen zunächst über Rücken- und Kreuzschmerzen, die häufig als Spondylose, Ischias oder Rheuma mißdeutet werden. Später kommt es zu Spontanfrakturen, Kyphoskoliose der BWS und einem Zusammensinken der Lendenwirbelsäule. Röntgenologisch erscheint die Kortikalis spongiosiert, verdünnt und aufgelockert, die Spongiosa unscharf gezeichnet. Der Nachweis von Zysten, Deformierungen und Frakturen erleichtert die Diagnose. Relativ spezifische Veränderungen findet man am Handskelett (subperiostale Resorption, Akroosteolysen) und an der Kalotte („Mattglas-Schädel"). Zysten entstehen vorwiegend in den Epiphysen der langen Röhrenknochen (Abb. 15.30). Zur orientierenden Untersuchung eignet sich die Skelettszintigraphie.

Bei der intestinalen Form stehen Abdominalbeschwerden im Vordergrund. Relativ häufig findet man Magen- bzw. Duodenalulzera oder Pankreatitis.

Psychische Veränderungen begleiten die Erkrankung häufig in Form von Verstimmung, Reizbarkeit, Depression, Verwirrtheitszuständen und anderen Auffälligkeiten.

Kombinierte Formen zeichnen sich durch das Zusammentreffen mehrerer klinischer Erscheinungen aus.

Der *akute Hyperparathyreoidismus* kann mitunter als krisenhaftes Ereignis das chronische Leiden tödlich beenden. Der Calciumspiegel überschreitet dabei 4,0 mmol/l (hypercalcämische Krise). Es kommt zu Kalkmetastasen in den meisten Organen, zu Nierenversagen, akuter Pankreatitis oder Koma.

Die Diagnose wird durch den Nachweis der Stoffwechselstörung und der erhöhten PTH-Konzentration im Serum (am besten intaktes Parathormon) gesichert.

Besonders bei kalkhaltigen Nierensteinen, die ein Frühsymptom darstellen, muß nach der Krankheit gefahndet werden.

Die Hypercalcämie wird mitunter erst nach mehreren Bestimmungen entdeckt. Für Fälle ohne Niereninsuffizienz ist die Kombination mit Hypophosphatämie besonders charakteristisch. Die Calciumausscheidung im Harn übersteigt auch bei calciumarmer Diät meistens 6 mmol/24 h. Auch cAMP wird vermehrt ausgeschieden. Die renale Phosphatclearance ist gesteigert. Bei ossären Formen sind die alkalische, zum Teil auch die saure Phosphatase sowie Osteocalcin erhöht und die Ausscheidung von Hydroxyprolin und Pyridinium-Crosslinks im Harn vermehrt.



Abb. 15.30 Ostitis fibrosa generalisata cystica bei primärem Hyperparathyreoidismus. Multiple Knochenzysten in Tibia und Fibula

Eine Knochenbiopsie (Beckenkamm) ist gewöhnlich entbehrlich. Zum Nachweis der meist kleinen und öfter nicht auffindbaren Parathyreoideatumoren mit bildgebenden Methoden gebührt der Sonographie der Vorrang. Nur ausnahmsweise kommen zur Lokalisationsdiagnostik Katheteruntersuchungen mit PTH-Analysen in Betracht.

Von den zahlreichen Differentialdiagnosen seien nur Osteoporose, Knochenmetastasen, fibröse Dysplasie (Jaffé-Lichtenstein), Sarkoidose, die familiäre hypocalciurische Hypercalcämie, die ektopische Parathormonbildung durch Tumoren sowie der sekundäre und tertiäre Hyperparathyreoidismus erwähnt. Ein Hypercalcämie-Syndrom kommt vor allem bei malignen Tumoren, Hämoblastosen und Vitamin-D-Intoxikation vor. Ursache der tumorbedingten Hypercalcämie ist meistens das Parathormon-related peptide (PTHrP).

Die Prognose des primären Hyperparathyreoidismus wird quoad vitam durch die renalen Komplikationen (Nephrolithiasis, Nephrocalcinose, Pyelonephritis, interstitielle Nephritis) ungünstig beeinflußt. Die Knochendystrophie kann ein chronisches Siechtum bewirken. Eine hypercalcämische Krise ist akut lebensbedrohend.

Als Therapie kommt die Exstirpation des Tumors oder eine weitgehende Entfernung des hyperplastischen Drüsengewebes in Frage. Calciumarme und flüssigkeitsreiche Kost mindert die Gefahr renaler Komplikationen.

Eine hypercalcämische Krise erfordert die Infusion großer Flüssigkeitsmengen kombiniert mit Furosemid.

Bisphosphonate (Pamidronat) und Calcitonin senken das Serumcalcium durch Hemmung der Knochenresorption.

15.9.3.2 Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Unter sekundärem Hyperparathyreoidismus versteht man eine reaktive Funktionssteigerung und Hyperplasie aller Epithelkörperchen im Gefolge von Erkrankungen, die eine Tendenz zu Hypocalcämie oder Hyperphosphatämie aufweisen.

Dabei kann die sekundäre Überfunktion der Drüsen durch Rückgriff auf die Mineralreserven des Skeletts eine primäre Calciummangelsituation kompensieren. Gelingt dies nur unzureichend, bestehen ein erniedrigtes Serumcalcium und eine Neigung zur hypocalcämischen Tetanie. Die Parathormonkonzentration ist deutlich erhöht.

Die intestinale Form beruht auf Malabsorption von Calcium, Vitamin-D-Mangel oder calciumarmer Ernährung (Malabsorptions-Syndrom, Fehlernährung), die renale Form auf chronischer Niereninsuffizienz mit Phosphatretention und mangelhafter Metabolisierung des Vitamin D zu aktiven Metaboliten.

Es kann sich eine erhebliche Osteopathie mit Zeichen der Fibroosteoklasie und Osteomalazie entwickeln. Bei chronischer Dialysebehandlung wegen Niereninsuffizienz muß einer Calciumverarmung vorgebeugt werden, um renale Osteopathie (und Weichteilverkalkungen) zu verhindern.

Aus der reaktiven sekundären Überfunktion kann sich allmählich ein autonomer tertiärer *Hyperparathyreoidismus* entwickeln, der klinisch der primären Form bei Nebenschilddrüsentumor ähnelt. Das Serumcalcium steigt über den Normbereich. Eine Parathyreoidektomie ist dann angezeigt.

15.10. Ektopische Hormonbildung (Paraneoplastische Endokrinopathien)

Verschiedenartige maligne Tumoren können infolge ektopischer Hormonbildung durch die Geschwulstzellen eine endokrine Überfunktion hervorrufen. Diese Form der paraneoplastischen Syndrome kommt vermutlich dadurch zustande, daß mit der Entdifferenzierung des Tumors die genetische Repression spezifischer Zellleistungen zur Hormonbildung verlorengeht.

Relativ häufig beobachtet man ein ektopisches ACTH-Syndrom infolge ACTH-Absonderung durch Bronchialkarzinome, wobei mehr oder minder ausgeprägt das klinische Bild des Cushing-Syndroms und eine Hyperpigmentierung auftreten.

Bei Hormonbestimmungen findet man ACTH und Cortisol über dem Normbereich. Manche Geschwülste produzieren auch Vasopressin,

Calcitonin oder Substanzen mit Parathormon-, TSH-, Gonadotropin- oder Insulinaktivität sowie Hypothalamus- oder Gewebehormone. Ektopische Hormonbildung tritt außer in Bronchialkarzinomen auch in Geschwülsten (Apudomen) von Thymus, Pankreasinselzellen, Leber, Gallenblase, Darmtrakt, Parotis, Uterus, Prostata und anderen Geweben auf. Im klinischen Gesamtbild dominiert oft das maligne Tumorleiden, gegen das auch vorrangig die Therapie zu richten ist.

Weiterführende Literatur

Allolio, B., Herrmann, J., Olbricht, Th., Rudorff, K.-H., Schulte, H. M.: 2. Intensivkurs für Klinische Endokrinologie. pmi Verlag GmbH, Frankfurt/M. 1993

Allolio, B., Schulte, H. M.: Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen. Schattauer, Stuttgart – New York 1990

Allolio, B., Schulte, H. M., Olbricht, Th.: 1. Intensivkurs für Klinische Endokrinologie. pmi Verlag GmbH, Frankfurt/M. 1991

Bagdade, J. D.: The 1996 Year Book of Endocrinology. Mosby, St. Louis 1996

Besser, G. M., Thorner, M. O.: Atlas Clinical Endocrinology + CD-ROM. Mosby, St. Louis 1996

Boczkowski, K.: Geschlechtsanomalien des Menschen. Akademie Verl., Berlin 1985

Brüschke, G. (Hrsg.): Handbuch der Inneren Erkrankungen, Band 2, Teil 1 (Stoffwechselerkrankungen, Erkrankungen des endokrinen Systems) Fischer Jena 1991

Herrmann, F., Müller, P.: Endokrinologie für die Praxis. 2. Auflage. Johann Ambrosius Barth, Leipzig – Berlin – Heidelberg, 1992

Hesch, R. D. (Hrsg.): Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1989

Jürgensen, O. (Hrsg.): Hyperprolaktinämie – Prolaktinome. Physiologie – Klinik – Therapie. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1988

Knappe, G.: Therapie endokriner Krankheiten. In: Stobbe, H. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Therapie innerer Erkrankungen. Fischer, Jena 1988

Kümmerle, F., Lenner, V.: Erkrankungen der Nebennieren. Thieme, Stuttgart – New York 1985

Köbberling, J., Pickardt, C. R. (Hrsg.): Struma. Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo – Hong Kong, 1990

Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion. 3. Aufl., Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1978

Mazzaferri, E. L. et al.: Advances in Endocrinology and Metabolism, Mosby, St. Louis 1996

McDermott, M. T.: Endocrinology Secrets. Mosby, St. Louis 1995

Meng, W.: Schilddrüsenerkrankungen, Pathophysiologie – Diagnostik – Therapie. 3. Aufl., Fischer, Jena–Stuttgart 1992

Meng, W., Knappe, G., Dabels, J.: Klinische Endokrinologie. Fischer, Jena 1985

Moore, W. T., Eastman, R. C.: Diagnostic Endocrinology. Mosby, St. Louis 1996

Pfannenstiel, P., Saller, B.: Schilddrüsenkrankheiten. Diagnose und Therapie, 2. Aufl., Berliner Med. Verlagsanstalt 1991

Reinwein, D., Benker, G.: Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart – New York 1988

Reinwein, D., Benker, G.: Klinische Endokrinologie und Diabetologie, 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart – New York 1992

Rothmund, M. (Hrsg.): Hyperparathyreoidismus. Thieme, Stuttgart 1991

Schambach, H., Knappe, G., Carol, W.: Hormontherapie in der Praxis. Volk und Ges., Berlin 1986

Tausk, M., Thijssen, J. H. H., van Wimersja-Greidanus, T. B.: Pharmakologie der Hormone. Thieme, Stuttgart – New York 1986

Wiedemann, W.: Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart – New York 1993

Ziegler, R., Pickardt, C. R., Willig, R.-P.: Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie. Thieme, Stuttgart – New York 1993

16 Krankheiten des Stoffwechsels

J. DABELS, H. KAFFARNIK

16.1 Einführung 866

16.2 Störungen der Ernährung und des Energiehaushalts 866

16.2.1 Vorbemerkungen 866
16.2.2 Akute und chronische Unterernährung 866
16.2.2.1 Absoluter Hunger 867
16.2.2.2 Chronische Unterernährung 867
16.2.2.3 Magersucht 869
16.2.3 Fettsucht 870

16.3 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels 880

16.3.1 Vorbemerkungen 880
16.3.2 Diabetes mellitus 880
16.3.3 Diabetes renalis und Melliturien im engeren Sinne 895
16.3.4 Hypoglycämien 895
16.3.5 Andere Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels 895

16.4 Störungen des Lipidstoffwechsels 896

16.4.1 Vorbemerkungen 896
16.4.2 Hyperlipoproteinämien 899
16.4.2.1.1 Remnant-Hyperlipidämie (Syn: Typ III-Hyperlipoproteinämie) 900
16.4.2.1.2 Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie 900
16.4.2.1.3 Chylomikronensyndrom 901
16.4.2.1.4 Familiäre Hypertriglyceridämie 901
16.4.2.1.5 Hyper-α-Lipoproteinämie 901
16.4.2.2 Sekundäre Hyperlipoproteinämien 902
16.4.3 Hypolipoproteinämien 902
16.4.4 Lipidspeicherkrankheiten (Lipidosen) 903
16.4.4.1 Tay-Sachs-Krankheit (infantile amaurotische Idiotie) 904
16.4.4.2 Refsum-Krankheit (Heredopathia atactia polyneuritiformis) 904
16.4.4.3 Fabry-Krankheit (Angiokeratoma corporis diffusum) 904

16.5 Störungen des Eiweißstoffwechsels 904

16.5.1 Vorbemerkungen 904
16.5.2 Störungen des Gewebeproteinstoffwechsels, Amyloidose 904
16.5.3 Störungen der Plasmaproteine 905
16.5.4 Störungen des Aminosäurestoffwechsels 905
16.5.4.1 Phenylketonurie 905
16.5.4.2 Cystinurie (Cystin-Lysinurie) 905
16.5.5 Porphyrinkrankheiten (Porphyrinopathien) 905
16.5.5.2 Porphyria hepatica acuta (intermittierende akute Porphyrie, hereditäre Koproporphyrie, Porphyria variegata) 907
16.5.5.3 Porphyria cutanea tarda 907
16.5.5.4 Sekundäre Porphyrinopathien (Porphyrinurien) 908

16.6 Störungen des Purinstoffwechsels (Gicht) 908

Weiterführende Literatur 911

16.1 Einführung

Der Stoffwechsel ist die Grundvoraussetzung aller Lebensvorgänge. Er basiert auf der Zufuhr von Nährstoffen *(Eiweiße, Kohlenhydrate, Fette)*, die im Bedarfsfall durch Verbrennung Energie liefern oder im Körper gespeichert werden. Zudem vermögen Nahrungsbestandteile bestimmte Reaktionsabläufe katalytisch zu beeinflussen *(Vitamine, Salze, Spurenelemente)*.

Prozesse, die der Erhaltung, dem Aufbau und dem Umbau der Körperstruktur dienen, werden als *Baustoffwechsel*, Vorgänge, die auf die Energiegewinnung abzielen, unter dem Begriff *Betriebsstoffwechsel* zusammengefaßt. Beide Formen lassen sich nicht scharf voneinander trennen. Geläufig sind überdies die Bezeichnungen *äußerer Stoffwechsel* (Verdauung, Resorption, Ausscheidung, Gaswechsel) und *intermediärer Stoffwechsel* für die sich im Organismus abspielenden stofflichen Vorgänge. Vermittelnd wirken Enzymsysteme als Katalysatoren und Kontrolleinheiten.

Jede Krankheit, die den Organismus befällt, führt in irgendeiner Weise zu Stoffwechselstörungen oder ist deren Folge, die Arteriosklerose ebenso wie Erkrankungen der Leber oder des blutbildenden Systems. In diesem Sinne sind nahezu alle Krankheiten auch als Stoffwechselkrankheiten anzusehen. In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden daher nur die sog. klassischen und einige seltene Stoffwechselkrankheiten berücksichtigt, deren Entstehung sich unmittelbar von einem gestörten Stoffwechselverhalten ableitet.

16.2 Störungen der Ernährung und des Energiehaushalts

16.2.1 Vorbemerkungen

Die dem Organismus aus den Nährstoffen zufließende Energie („physiologische Verbrennungswärme“) beläuft sich für Kohlenhydrate und Eiweiße auf 4,1 kcal/g = 17,2 kJ/g und für Fette auf 9,3 kcal/g = 39,0 kJ/g Nahrungsstoff. Der Joule-Gehalt einer Diät läßt sich aus den in Nahrungsmitteltabellen angegebenen Nährstoffanteilen berechnen.

Aus dem Verhältnis der Sauerstoffaufnahme zur Kohlendioxidabgabe *(respiratorischer Quotient)* ergibt sich die Wärmeproduktion des Körpers pro Quadratmeter Körperoberfläche und Stunde als sog. *Grundumsatz* („basic metabolic rate“ = BMR).

Der Nutzeffekt in der Energiebilanz wird nicht durch die Wärmebildung, sondern durch die Freisetzung von Energie, d. h. durch die Mole ATP, die je Nahrungsstoff gebildet werden, ausgedrückt. Der tägliche Grundumsatz eines gesunden Erwachsenen beträgt 5880–7560 kJ (1400 bis 1800 kcal). Schwangerschaft und Hungerzustände sowie verschiedene Krankheiten wie M. Addison, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Tumoren und Leukämien beeinflussen den Wert. Körperliche Tätigkeit, niedrige Außentemperatur und Fieber lassen den Energiebedarf des Körpers ansteigen. Der respiratorische Quotient (RQ) ist ein Maß für die Verbrennung. Er beträgt für Kohlenhydrate 1,0, für Eiweiß 0,80 und für Fett 0,71 (Durchschnitts-RQ-Wert 0,83). Der *Energieumsatz* wird auch von der *spezifisch-dynamischen Wirkung* der Nährstoffe beeinflußt. Darunter versteht man die prozentuale Zunahme der Wärmeproduktion bei Nahrungszufuhr. Sie beträgt bei Proteinen 30 %, bei Fetten und Kohlenhydraten dagegen nur 5 %. Für die mittlere tägliche Nahrungszufuhr können die in Tabelle 16.1 vorgegebenen Richtwerte zugrunde gelegt werden. Bekanntlich wird die Nahrungsaufnahme aber auch ganz wesentlich von den Regulatoren Hunger und Appetit bestimmt, d. h. sie unterliegt der zentralnervös-hypothalamischen Steuerung.

Tabelle 16.1 Durchschnittlicher Tagesenergiebedarf pro kg Idealgewicht

	~kJ	~kcal
Bettruhe (Grundumsatz)	80–100	20–25
Leichte Arbeit	130	30
Mittelschwere Arbeit	150	35
Schwere Arbeit	190	45
Schwerste Arbeit	210	50

16.2.2 Akute und chronische Unterernährung

Unterernährung ist die Folge einer negativen Energiebilanz, bei der die Nahrungszufuhr nicht mehr dem aktuellen Energiebedarf entspricht. Im Rahmen dissimilatorischer Stoffwechselvorgänge deckt der Organismus das Defizit aus seinen Glycogen- und Fettspeichern sowie durch die Einschmelzung von körpereigenem Eiweiß.

Ätiologisch kommen für die Unterernährung *quantitative* und *qualitative* Mangelerscheinungen in Betracht, d. h. das energetische Defizit ist zumeist mit einer unzureichenden Zufuhr von Proteinen, Vitaminen und Mineralstoffen kombiniert:

- ungenügende Nahrungszufuhr (Exokarenz, Fehlernährung, unzweckmäßige Diät, extremer Vegetarismus)
- Störungen des Appetitverhaltens (Gebißschäden, chronische Erkrankungen vor allem des Intestinaltrakts, Pharmaka (z. B. Digitalisglycoside), Alkoholabusus, psychogene Störungen
- Störungen der Nährstoffresorption und -ausnutzung (Malabsorption und Maldigestion, Parasiten)
- Störungen der endokrinen und Stoffwechselregulation (Hyperthyreose, HVL- und NNR-Insuffizienz, Diabetes mellitus)
- Störungen der Eiweißsynthese (Leberzirrhose) und chronische Eiweißverluste (Eiterungen, Fisteln, exsudative Enteropathie, nephrotisches Syndrom, chronische Blutverluste)
- Stoffwechselkatabolismus (chronische Infektionen, bösartige Geschwülste, Traumen, Verbrennungen, postoperative Zustände).

Aufgabe einer subtil geführten Diagnostik ist es, im Einzelfall die für eine gezielte Behandlung entscheidende ätiologische Zuordnung zu treffen.

16.2.2.1 Absoluter Hunger

In einer Hungerphase stützt sich der Organismus vor allem auf seine Fettdepots. Bei einer täglichen Einschmelzung von 160 g Triglyceriden kann ein Normalgewichtiger in körperlicher Ruhe und bei ausreichendem Wasser- und Vitaminangebot 45–65 Tage völligen Hungers überstehen, ein übergewichtiger Mensch sogar deutlich länger. Demgegenüber sind die Glycogendepots rasch aufgebraucht. Die für das Zentralnervensystem wichtige Glucoseversorgung wird durch Gluconeogenese aus Aminosäuren abgesichert, später erlernt das Gehirn auch die Verwertung von Ketokörpern. Im Ruhestoffwechsel des Hungernden werden täglich etwa 6720 kJ (1600 kcal) verbraucht, nach mehrwöchigem Fasten sinkt der Energiebedarf infolge Anpassung auf 5040 kJ (1200 kcal). Eine stark negative Stickstoffbilanz zeigt den hochgradigen Abbau von körpereigenem Eiweiß an, der 50–70 g/24 h beträgt. Nach einem anfänglich rapiden Gewichtsabfall, der sich im allgemeinen auf 0,3 bis 0,5 kg täglich einpegelt, ist der Verlust von einem Drittel bis zur Hälfte des Normgewichtes zumeist nicht mehr mit dem Leben vereinbar. In Verbindung mit absoluter Flüssigkeitskarenz werden in der Regel 12 Tage nicht überlebt (es gibt Hungerkünstler, aber keine Durstkünstler).

Das klinische Bild wird wesentlich von der psychischen Grundhaltung und Willenskraft des Hungernden geprägt (Hungerkünstler, religiöse Fanatiker). Beim erzwungenen Hunger kann der Nahrungstrieb alle anerzogenen ethisch-moralischen Grundsätze durchbrechen. Nach längerem Hungern setzt ein lethargischer Zustand ein, Denkvorgänge und Konzentrationsvermögen sistieren, Halluzinationen treten auf und präfinal setzt ein komatöser Zustand ein.

> Die Wiederauffütterung hat in den ersten Tagen außerordentlich vorsichtig zu erfolgen, weil eine zu reichliche Nahrungszufuhr zu profusen Diarrhoen mit bedrohlichem Wasser- und Elektrolytverlust sowie zur akuten Pankreatitis führen kann.

Die Prognose ist um so schlechter, je länger der absolute Hungerzustand dauerte.

16.2.2.2 Chronische Unterernährung

Die sozial bedingten Formen der Ernährungsstörung haben in weiten Teilen der Welt auch heute noch enorme Bedeutung. In Europa bestehen schmerzliche Erfahrungen insbesondere aus den Kriegs- und Nachkriegsjahren zweier Weltkriege.

Pathologisch-anatomisch wird bei chronisch Unterernährten ein totaler Schwund des Fettgewebes beobachtet und eine Atrophie nahezu sämtlicher Organe gefunden, von der lediglich Skelett, Rückenmark und Gehirn ausgenommen sind.

Anamnestisch sind Angaben über das frühere Gewicht und dessen Entwicklung in der letzten Zeit bedeutungsvoll, desgl. über das Auftreten interkurrenter Erkrankungen. Die Ernährungsanamnese sollte über die ungefähre Energiemenge ebenso Aufschluß geben, wie über die qualitative Zusammensetzung der Nahrung. Wichtig sind Hinweise auf abnorme Ernährungsgewohnheiten und auf eventuellen Genußmittelabusus (Alkohol, Nikotin) und Arzneimittel.

> Unterernährte Menschen klagen über eine deutliche Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Antriebsarmut, Schwarzwerden vor den Augen beim Aufstehen, Störungen von Libido und Potenz, Amenorrhoe und Knochenschmerzen.

Zumeist bestehen intensives Hungergefühl und eine auffällige Kälteempfindlichkeit.

Die Symptomatik hängt vom Grad der Unterernährung ab.

Eine Faustregel bezeichnet bei über 30jährigen eine Reduktion des Sollgewichtes auf 80–90 % als *Magerkeit* (nicht unbedingt therapiebedürftig), unter 80 % als *Kachexie* (therapiebedürftig) und unter 50 % als schwere *lebensgefährliche Kachexie*.

In Hungerzeiten äußert sich die Unterernährung in zwei Erscheinungsbildern: als *trockene Dystrophie* bzw. Abmagerung und als *Hungerödem*.

Die Haut des Unterernährten ist trocken, welk und schuppend. Es kommt zu Hyperkeratosen und zur Einlagerung eines schmutzig grau-braunen Pigments (Melanin, Lipofuszin). Die Zunge ist atrophisch und glatt (Glossitis), an den Schleimhäuten kommt es zu Entzündungen und trophischen Veränderungen. Es treten Mundwinkelrhagaden auf. Diese Symptome sowie neurologische Ausfallserscheinungen können auch durch einen Vitaminmangel (Riboflavin, Nicotinsäureamid) erklärt werden. Infolge des Fettgewebsschwundes verstreichen Hautfalten nur langsam, Bradykardie und Hypotonie mit kleiner Blutdruckamplitude fördern die orthostatische Dysregulation. Motilität und Tonus der Verdauungsorgane erlahmen. Profuse Durchfälle verstärken die Exsikkose bei der trockenen Verlaufsform und sind als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten. Durch Fetteinlagerung hervorgerufene Lebervergrößerungen sind vor allem für *Kwashiorkor*, eine nur in den Tropen bei Kindern auftretende, durch einseitige Kohlenhydrat-Kost begünstigte Malnutritionsform charakteristisch, bei der eine generalisierte Ödembildung besteht (Abb. 16.1).

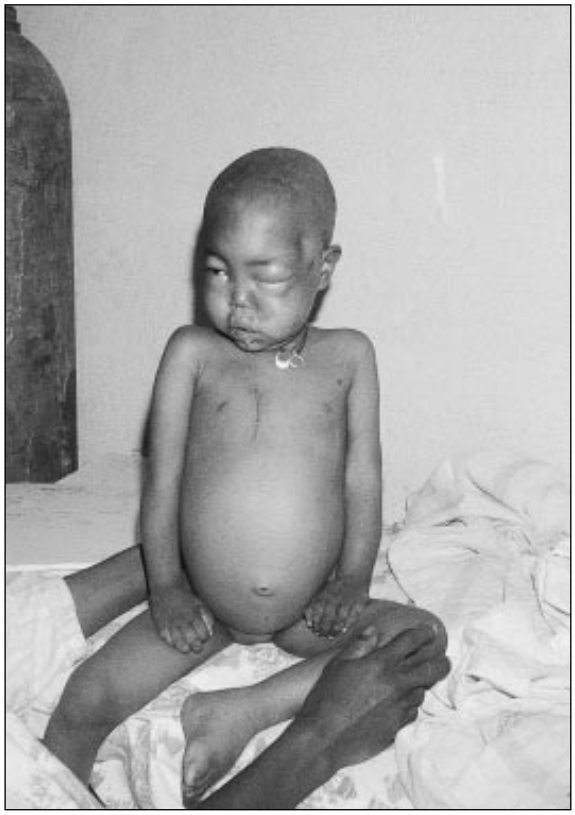


Abb. 16.1 2jähriger mit typischem Aussehen bei Kwashiorkor

Am *Hungerödem* sind neben einem Eiweiß- und Albuminmangel (Reduktion des Serumeiweißes auf 40 g/l und des Albumingehalts auf 17 g/l) mit Senkung des kolloid-osmotischen Druckes auch eine gestörte Resistenz der Kapillaren infolge Vitamin-C-Mangel beteiligt. Thiaminmangel kann zur Herzinsuffizienz mit Ödembildung führen (Beri-Beri-Herz). Bei leichteren Fällen von Hungerödem steht die Wassereinlagerung im Gegensatz zu dem scheinbar guten Allgemeinbefinden des Patienten. Dyspnoe und motorische Schwäche verstärken sich bei deutlich ausgeprägten Ödemen, die an Elephantiasis erinnern können, Skrotum, Labien und präsakrales Gewebe einbeziehen und zu den abgemagerten Körperanteilen des Thorax und der oberen Extremitäten einen seltsamen Kontrast bilden können. In fortgeschrittenen Fällen erschweren Lidödeme das Öffnen der Augen. In Körperhöhlen bilden sich eiweißarme Ergüsse (Aszites, Hydrothorax, Hydroperikard).

Während sich bei der *trockenen Dystrophie* praktisch nur das terminale Stadium durch profuse Diarrhoen ankündigt, sind Magen-Darm-Störungen und Durchfälle mit schaumigen Gärungsstühlen bei der Hungerödemkrankheit sehr häufig. Zu beachten ist, daß ähnliche Bilder auch bei fehlerhafter, zu rascher Wiederauffütterung beobachtet werden. Besonders bedroht sind unterernährte Patienten durch die herabgesetzte Infektresistenz, auch gegen Tuberkulose. Außerdem besteht Neigung zu Furunkulosen, Phlegmonen und Erysipel. Die Wundheilung ist verzögert.

Die Differentialdiagnose hat hydropische Zustände als Folge von Herz- und Nierenerkrankungen auszuschließen. Eine Verwechslung der feuchten Dystrophie mit dem Myxödem dürfte leicht zu vermeiden sein, da es sich bei der Schilddrüsenunterfunktion um keine eigentlichen Ödeme handelt. Die exsudative Enteropathie ist ebenfalls durch Ödeme mit Hypoproteinämie und Hypalbuminämie charakterisiert, ferner durch die Diarrhoeneigung. Das zugrunde liegende Leiden muß in jedem Fall aufgedeckt werden.

Die Prognose der völligen Wiederherstellung ist um so schlechter, je fortgeschrittener der Grad der Unterernährung zum Therapiebeginn war. Oft besteht noch Monate bis Jahre ein *Postdystrophie-Syndrom* mit körperlicher Leistungsschwäche, Hypotonie, Libido- und Potenzstörungen sowie psychischer Asthenie.

Ohne Behandlung führt die chronische Unterernährung in einem kachektischen bzw. kachektisch-hydropischen Zustand zum Tode.

Die Behandlung erfordert als erste Maßnahme strenge Bettruhe, damit ein weiterer Kräfteverfall und Wärmeverluste vermieden werden können. Die Wiederernährung sollte langsam erfolgen, oral mit leicht resorbierbaren Nahrungsbestandteilen wie Monosacchariden und Eiweißhydrolysaten, Milcheiweiß, Stärkebreien u.ä. Zudem sind oft Vollblut- und Humanalbumininfusionen erforderlich. Multivitaminpräparate sind überdies förderlich. Nach Ablauf von 1–2 Wochen sollte dann allmählich zu einer eiweißreichen, energetisch vollwertigen und leichtverdaulichen Kost übergegangen werden. Eine begleitende krankengymnastische Heilbehandlung, zunächst passiv, dann aktiv, hilft Muskelatrophien zu beseitigen.

16.2.2.3 Magersucht

Im Gegensatz zur Unterernährung ist die Magersucht durch endogene Ursachen hervorgerufen, die in intermediären Stoffwechselveränderungen, in der hormonalen Dysregulation und in Störungen des Appetits und des Hungergefühls zu suchen sind.

Dabei ist das Nahrungsangebot qualitativ und quantitativ zumeist ausreichend, dennoch entsteht durch ungenügenden Verzehr eine negative Energiebilanz.

Ätiologisch sind *zerebrale Formen* bei postenzephalitischen und meningitischen Zuständen, Hirntumoren, Zerebralsklerose und *psychische Zustandsbilder* sowie die *endokrin bedingte Magersucht* bei Mortus Addison und Hyperthyreose abzugrenzen. Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Morbus Simmonds-Sheehan) geht nur in etwa einem Viertel der Fälle mit einer Magersucht einher.

Differentialdiagnostisch ist die *konstitutionelle familiäre Magerkeit* als nicht behandlungsbedürftige Normvariante zu erwähnen. Die Leistungsfähigkeit dieser Patienten ist im allgemeinen nicht wesentlich eingeschränkt. Genetisch-konstitutionelle Faktoren und der Einfluß bestimmter Lebens- und Eßgewohnheiten werden für diesen Zustand verantwortlich gemacht.

Ein besonderes Problem stellt die *Anorexia nervosa* dar, die überwiegend junge Mädchen und Frauen vor dem 25. Lebensjahr befällt. Auf Grund einer psychopathologischen Abwehrhaltung wird die Nahrungsaufnahme im Sinne einer oralen Protestreaktion abgelehnt.

Als Ursache werden anamnestisch oft unbewältigte Pubertätsprobleme, ein Widerstand gegen die sexuelle Reifung, familiäre Konflikte (gestörtes Kind-Eltern-Verhältnis mit Einschränkung des Selbstwertgefühls) oder vorher bestehende Fettsucht deutlich (s. Kap. 4.4.3.2).

Die Ursachen der *Magersucht* müssen durch eingehende internistische und neurologische Untersuchungen geklärt werden. *Chronisch-konsumierende Erkrankungen* wie Tuberkulose und Tumorleiden sind in jedem Fall auszuschließen.

Bei der chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz ist auf Pigmentierung, Adynamie und Hypotonie zu achten, bei der Hyperthyreose auf Zeichen einer sympathikotonen Reaktionslage. Psychische Auffälligkeiten sprechen für die Anorexia nervosa. Die Diagnose darf aber erst nach Ausschluß der anderen Möglichkeiten gestellt werden.

Zunehmend überlappt sich die Anorexia nervosa mit der vorwiegend bei jungen Mädchen und Frauen auftretenden *Bulimie*, einem zwanghaften phasenweisen Vielessen, das von anhaltendem Erbrechen gefolgt wird. Die Prävalenz beider Krankheiten wird inzwischen auf 1–3 % bei Mädchen aus sozial höheren Schichten beziffert. Die differentialdiagnostische Abgrenzung kann schwierig sein (s. Kap. 4.4.3.3).

Zur Diagnose Anorexia nervosa führen neben Anamnese und klinischem Bild (Abb. 16.2) charakteristische Laborbefunde wie Blutbildveränderungen, erniedrigte GnRH-, Estradiol-, GH- und Somatomedin C-Werte.

Die Prognose der Magersucht richtet sich nach dem Grundleiden. Im Extremfall sterben die Kranken in der Kachexie oder auch durch Suizid.

Die Behandlung der Magersucht besteht in dem Versuch, das Grundleiden zu bessern, ein Vorhaben, das bei den endokrinen Formen in der Regel gelingt.

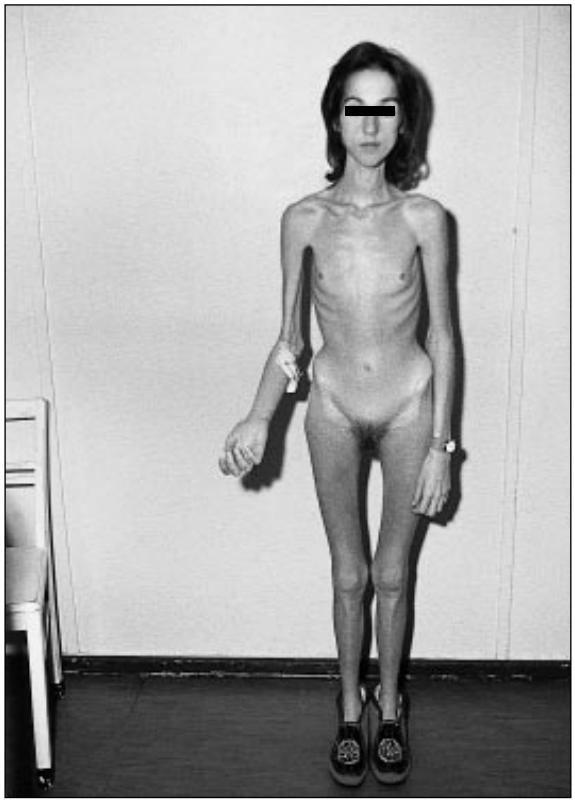


Abb. 16.2 16jährige Patientin mit typischem Erscheinungsbild der Anorexia nervosa

Patienten mit einer Anorexia nervosa wird man einer psychotherapeutischen Behandlung zuführen und gleichzeitig von den Möglichkeiten einer intravenösen oder Sondenernährung Gebrauch machen.

Neben einer optimalen Eiweißzufuhr ist auf eine bedarfsgerechte Flüssigkeitsaufnahme zu achten. Zu einer Wiederaufnahme der oralen Ernährung sollte der Patient nicht zu früh gedrängt werden. Pankreasenzympräparate, Anabolika und Vitamine können im Verlauf die Normalisierung des Körpergewichte unterstützen.

Eine seltene Form der Magersucht stellt die *Lipodystrophia progressiva* dar, bei der es zu einem symmetrischen Fettschwund der oberen Körperhälfte und zu einer Skelettierung des Gesichtes („Totenkopfgesicht“) kommt. Dafür weist die untere Körperhälfte, insbesondere Hüften und untere Gliedmaßen, einen vermehrten Fettansatz auf. Die Ursache der Erkrankung, die sich bereits in jüngeren Jahren besonders bei Frauen im Mittelmeergebiet manifestiert, ist unbekannt. Eine Störung in der nervalen Versorgung des Fettgewebes wird diskutiert. Das Leiden ist therapeutisch nicht beeinflußbar.

Ist die Magersucht auf die untere Körperhälfte beschränkt, so spricht man von der Lipodystrophia inversa.

16.2.3 Fettsucht

Fettsucht ist die krankhafte Neigung des Organismus zum übermäßigen Fettansatz mit einer über 20%igen Überschreitung des Normalgewichtes, bedingt durch eine Größenzunahme der Fettzellen, seltener auch durch die Vermehrung ihrer Zahl.

Die Hauptursache ist in einer den individuellen Bedarf überschreitenden Nahrungszufuhr zu suchen, die oft mit einer Störung des Appetit- und Sättigungsverhaltens einhergeht. Zudem besteht ein Mißverhältnis zwischen Energiezufuhr und -verwertung mit einer Störung der Netto-Energiebilanz, das ursächlich nicht geklärt ist.

Pathogenetisch ist der Ernährungszustand des Menschen nach dem Gesetz von der Erhaltung der Energie vom Verhältnis der Energieaufnahme durch die Nahrung und der Abgabe in Form von Wärme und Arbeit abhängig. Die Fettsucht kann damit in erster Linie auf ein Bilanzproblem zurückgeführt werden. Trotzdem sind unsere Kenntnisse über die Ursachen der Fettsucht noch äußerst lückenhaft und berechtigen keinesfalls dazu, die Störung ausschließlich auf eine vom Patienten selbst verschuldete Vielesserei mit Aufrechterhaltung einer positiven Energiebilanz zurückzuführen. Es erhebt sich vielmehr die Frage: Warum essen Fettsüchtige mehr als sie brauchen?

Folgende pathogenetische Faktoren haben Bedeutung für die Fettsuchtgenese, ohne daß Näheres über das pathophysiologische Zusammenspiel bekannt ist:

- *genetische, konstitutionelle und Umweltfaktoren* (Adipositas beider Elternteile, Überernährung in den ersten drei Lebensmonaten, familiäre Eßgewohnheiten, pyknischer Habitus, Mastkost über längere Zeit, Alkoholabusus; Modeerscheinungen, kulturelle und soziale Einflüsse)
- *verminderte körperliche Aktivität* und prolongierter Nachtschlaf
- *zerebrale und psychische Störungen* (Hypothalamusläsionen durch Traumen, Infektionskrankheiten und Tumoren mit Störungen im Appetit- und Sättigungszentrum; Hydrocephalus internus, Schizophrenie, Idiotie, Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom; psychosomati-

sche Störungen: „Kummerspeck“, „Witwenspeck“ s. Kap. 4.4.3.4).
- *endokrine Störungen* (Inselzelladenom, Cushing-Syndrom [Fettverteilungsstörung!], Postmenopause, Hypogonadismus, Hypothyreose).

An der *Pathogenese der Fettsucht* haben Anteil:

- eine *gesteigerte Fettablagerung* (Adipozyten, Lipogenese, Lipoproteinlipase)
- ein *gestörter Fettabbau* (Lipolyse, autonomes Nervensystem)
- eine *eingeschränkte Fettverwertung* (Alter, Geschlecht, physische Konditionierung, Lipoxydation, Thermogenese).

Eine ganze Reihe *hormonell-metabolischer Veränderungen* ist Sekundärfolge der Fettleibigkeit. Dazu gehören Hyperinsulinismus, der das Hungergefühl verstärkt, vermehrte Cortisolsekretion, verringerte Dehydroepiandrosteronsekretion, herabgesetzte Glucosetoleranz mit peripherer Insulinresistenz, Anstieg der freien Fettsäuren und Ketoseneigung.

Erhebungen zur Epidemiologie weisen die Fettsucht als eine der dominierenden Stoffwechselkrankheiten unserer Zeit aus. Man kann davon ausgehen, daß 20–35 % der Menschen in den Industriestaaten durch die Fettsucht und ihre Folgen gefährdet sind.

Definiert man die Fettsucht als eine Gewichtsüberschreitung von >20 % des Normalgewichtes, so sind annähernd 50 % der Bevölkerung adipös. Der Anteil fettsüchtiger Kinder beträgt bereits 15 %. Die Fettsuchtfrequenz auf dem Lande ist um ein Vielfaches höher als in der Stadt.

Ein verbindliches Einteilungsschema der Fettsucht, das alle Gesichtspunkte erfaßt, ist gegenwärtig nicht vorhanden. Klassifizierungen nach

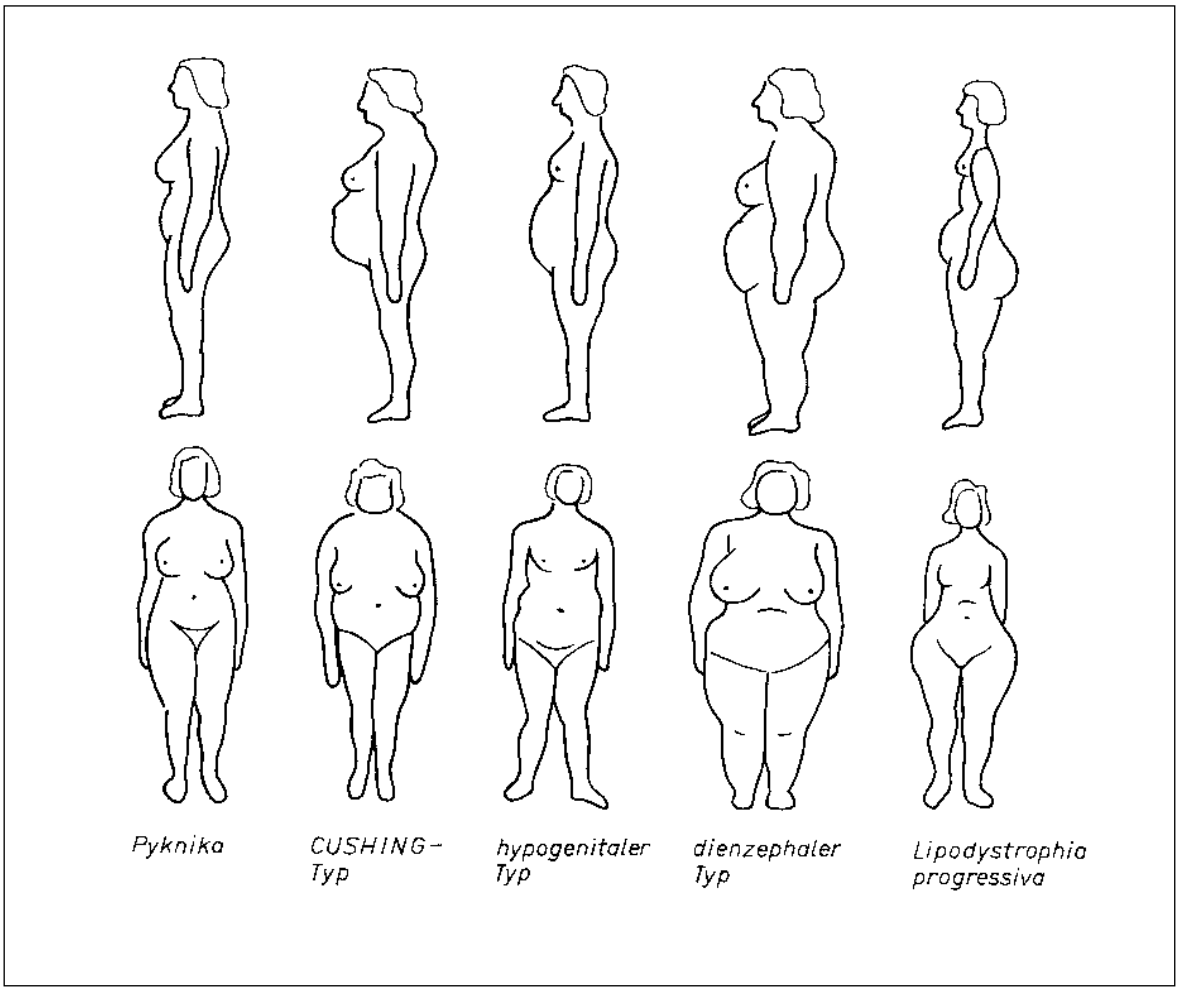


Abb. 16.3 Pathogenetische Einteilung der Fettsuchttypen (nach Barthelheimer)

der äußeren Gestalt unterteilen in Blusen-, Schlüpfer-, Reithosen- und Beintyp. Die Einteilung nach Barthelheimer (Abb. 16.3) berücksichtigt den zonalen Typ und pathogenetische Faktoren. Für die klinische Praxis ist gut geeignet die ätiopathogenetisch orientierte Einteilung nach Ries in

- essentielle Fettsucht
- symptomatische Fettsuchtformen (zerebral, endokrin, genetisch)
- Lipomatosen.

Ausgehend von der *Fettgewebsmorphologie* können zwei Hauptformen, die *Hypertrophie-* und die *Hyperplasie-Fettsucht* unterschieden werden. Die Anzahl der Fettzellen ist bereits im Kindesalter festgelegt, eine Neubildung aus den sog. Präadipozyten (=Vorläuferzellen) scheint im Erwachsenenalter ebenfalls möglich. Durch überreichliches Nahrungsangebot kommt es zur Einlagerung von Triglyceriden in die präformierten Adipozyten, die bis auf das Achtfache ihres Volumens aufgebläht werden. Demzufolge stellt die Kombination von Fettzellhyperplasie und ernährungsbedingter Hypertrophie das morphologische Substrat bei hochgradiger Adipositas dar. Fettzellhypertrophie mit normaler Fettzellzahl wird am häufigsten bei der reinen Mastfettsucht angetroffen. In die Fettzellmorphologie kann man sich durch bioptische Untersuchungen einen Einblick verschaffen. Von einer Körperregion zur anderen variiert die Fettzellgröße und -zahl.

Mit einer höheren Arteriosklerosegefährdung soll der sog. androide Fettverteilungstyp (hohe waist-hip-ratio = WHR / Quotient von Taillen- und Hüftumfang) einhergehen, im Gegensatz zum sog. gynoiden Fettverteilungstyp (niedrige WHR).

Die Anamnese muß die Eß- und Lebensgewohnheiten des Patienten ausführlich berücksichtigen. Im Rahmen einer genauen Ernährungsanamnese ist die tägliche Energiezufuhr einzuschätzen, die sich nicht selten auf 16 800 kJ (4000 kcal) beläuft. Mit zu geringen Angaben muß stets gerechnet werden. Zu erfragen sind darüber hinaus die Frequenz der Mahlzeiten und besondere Eßgewohnheiten (Nachtesser, Vieltrinker, ständige Nascher u. a.), das Ausmaß an körperlicher Bewegung, die Entwicklung des Körpergewichtes im Laufe des Lebens (prä- und postpuberale Phase, Klimakterium, Gravidität) und etwaige berufliche Exponiertheit. Vielfach wird der Fettansatz nicht als Krankheit empfunden, sondern allenfalls als kosmetisches Problem. Nur in

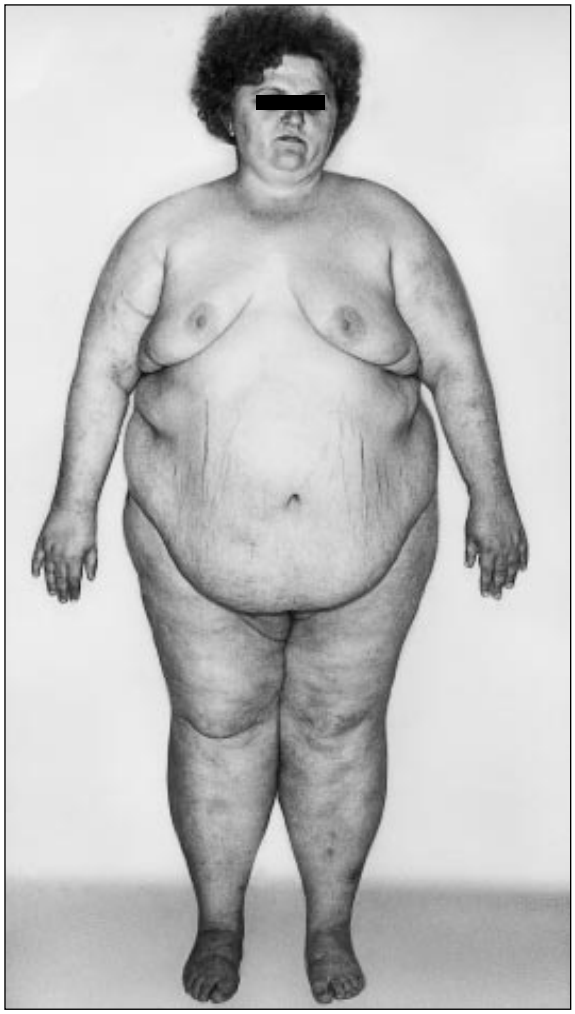


Abb. 16.4 a 54jährige Patientin; Körpergröße 165 cm, Körpermasse 122 kg. Familiäre Disposition.

schweren Fällen wird bei der unkomplizierten Fettsucht über Luftnot, Behinderung der Beweglichkeit und Störungen des Allgemeinbefindens geklagt (Abb. 16.4 a, b, c).

Die Symptomatik wird bei klinisch behandlungsbedürftiger Fettsucht von den Komplikationen am Herz-Kreislauf-System geprägt. Belastungsdyspnoe, Tachykardie und Knöchelödeme können Zeichen einer beginnenden myogenen Herzinsuffizienz sein.

Die Neigung zu Varikosis, Thrombophlebitis und Thromboembolien ist bei Dicken besonders gegeben und erhöht das Risiko bei operativen Eingriffen. Im Zusammenwirken mit Hypertonie, Glucoseintolerenz durch Insulinresistenz, Hyperlipoproteinämie und Hyperurikämie (metabolisches Syndrom, ähnlich Syndrom X) fördert die Fett-





Abb. 16.4 b, c 70jährige mit generalisierter essentieller Fettsucht (125 kg, 1.68 m)

sucht das atherogene Risiko, was sich an der erhöhten Inzidenz ischämischer Herzkrankheiten und zerebraler Insulte ablesen läßt (Abb. 16.5). Die Adipositas betrifft hauptsächlich den Bauch (androider Typ). Dieser Symptomenkomplex beruht auf genetischen und auf umweltbedingten Faktoren. Eine besondere Störung bei Fettleibigkeit stellt das sog. *Pickwick-Syndrom* dar, das durch abnorme Schläfrigkeit, alveoläre Hypoventilation, Akrozyanose und Polyglobulie gekennzeichnet ist. Im Bereich der Verdauungsorgane ist bei Dicken stets mit einer Fettleber, mit Gallensteinen und rezidivierenden Cholezystitiden sowie mit Obstipation und Hämorrhoidalbeschwerden zu rechnen. Die Körperschwere belastet den Stütz- und Halteapparat, so daß degenerative Wirbelsäulenschäden, Cox- und Gonarthrosen sowie Senkspreizfußbildungen sehr verbreitet sind. Starkes Schwitzen fördert die Entstehung von intertriginösen Ekzemen und Pilzinfektionen. Menstruationsanomalien bei der Frau und Potenzstörungen bei Männern sind zudem nicht selten.

Die Diagnose ist einfach zu stellen. Das „normale Körpergewicht“ – auch als Optimal- oder

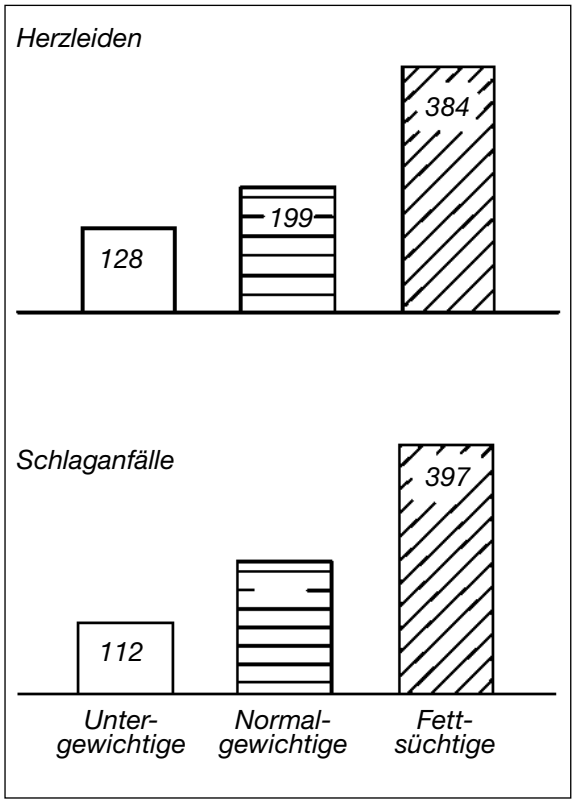


Abb. 16.5 Herzleiden und Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Körpermasse (nach Krutoff)

Tabelle 16.2a Das normale Körpergewicht (Optimalgewicht) in Abhängigkeit von der Körperzusammensetzung und der körperlichen Wuchstendenz bei **Frauen** (nach Möhr und Johnsen)

Lean-body-Fülle-Index	10,75 und größer	9,75–10,74	8,75–9,74	7,75–8,74	7,74 und kleiner
Metrik-Index	–0,5 und kleiner, stark leptomorph	–1,4 bis –0,9 mäßig lepto-morph	–0,8 bis –0,2 Mitteltyp	–0,1 bis +0,4 mäßig pykno-morph	+0,5 und größer, stark pyktomorph
Körper-höhe	**Normales Körpergewicht**				
in cm	kg	kg	kg	kg	kg
195	70,0	74,7	77,8	81,7	86,4
194	69,5	74,1	77,2	81,1	85,7
193	68,9	73,5	76,6	80,4	85,0
192	68,4	73,0	76,0	79,8	84,4
191	67,8	72,4	75,4	79,2	83,7
190	67,3	71,8	74,8	78,5	83,0
189	66,8	71,2	74,2	77,9	82,4
188	66,2	70,7	73,6	77,3	81,7
187	65,7	70,1	73 ,0	76,7	81,1
186	65,2	69,5	72,4	76,0	80,4
185	64,6	68,9	71,8	75,4	79,8
184	64,1	68,4	71,2	74,8	79,1
183	63,5	67,8	70,6	74,1	78,4
182	63,0	67,2	70,0	73,5	77,8
181	62,5	66,6	69,1	72,9	77,1
180	61,9	66,0	68,8	72,2	76,4
179	61,4	65,6	68,2	71,6	75,8
178	60,9	64,9	67,6	71,0	75,1
177	60,3	64,3	67,0	70,4	74,4
176	59,8	73,7	66,6	69,7	73,8
175	59,2	63,2	65,8	69,1	73,1
174	58,7	62,6	65,2	68,5	72,4
173	58,1	62,0	64,6	67,8	71,7
172	57,6	61,4	64,0	67,2	71,0
171	57,1	60,9	63,4	66,6	70,4
170	56,5	60,3	62,8	65,9	69,7
169	56,0	59,7	62,2	65,3	69,0
168	55,4	59,1	61,6	64,7	68,4
167	54,9	58,6	61,0	64,1	67,7
166	54,4	58,0	60,4	63,4	67,0
165	53,8	57,4	59,8	62,8	66,4
164	53,3	56,8	59,2	62,2	65,7
163	52,7	56,3	58,6	61,5	65,1
162	52,2	55,7	58,0	60,9	64,4
161	51,7	55,1	57,4	60,3	63,7
160	51,1	54,5	56,8	59,6	63,0
159	50,6	54,0	56,2	59,0	62,4
158	50,0	53,4	55,6	58,4	61,7
157	49,5	52,8	55,0	57,8	61,1
156	49,0	52,2	54,4	57,1	60,4
155	48,4	51,6	53,8	56,5	59,7
154	47,9	51,1	53,2	55,9	59,1
153	47,3	50,5	52,6	55,2	58,4
152	46,8	49,9	52,0	54,6	57,7
151	46,3	49,3	51,4	54,0	57,1
150	45,7	48,8	50,8	5 3,3	56,4
149	45,2	48,2	50,2	52,7	55,7
148	44,6	47,6	49,6	52,1	55,1
147	44,1	47,0	49,0	51,5	54,4
146	43,6	46,5	48,4	50,8	53,7
145	43,9	45,9	47,8	50,2	53,1

Tabelle 16.2b Das normale Körpergewicht (Optimalgewicht) in Abhängigkeit von der Körperzusammensetzung und der körperlichen Wuchstendenz bei **Männern** (nach Möhr und Johnsen)

Lean-body-Fülle-Index	20,25 und größer	9,25–10,24	8,25–9,24	7,25–8,24	7,24 und kleiner
Metrik-Index	–1,3 und kleiner, stark leptomorph	–1,2 bis –0,7 mäßig lepto-morph	–0,6 bis +0,0 Mitteltyp	+0,1 bis +0,6 mäßig pykno-morph	+0,7 und größer, stark pyktomorph
Körper-höhe	**Normales Körpergewicht**				
in cm	kg	kg	kg	kg	kg
200	81,4	86,8	90,4	94,9	100,3
199	80,6	86,0	89,6	94,1	99,5
198	79,9	85,2	88,8	93,2	98,6
197	79,2	84,5	88,0	92,4	97,7
196	78,5	83,7	87,2	91,6	96,9
195	77,8	82,9	86,4	90,7	95,9
194	77,0	82,2	85,6	89,9	95,0
193	76,3	81,4	84,8	89,0	94,1
192	75,6	80,6	84,0	88,2	93,2
191	74,9	79,9	83,2	87,4	92,4
190	74,2	79,1	82,4	86,5	91,5
189	73,4	78,3	81,6	85,7	90,6
188	72,7	77,6	80,8	84,8	89,7
187	72,0	76,8	80,0	84,0	88,8
186	71,3	76,0	79,2	83,2	87,9
185	70,6	75,3	78,4	82,3	87,0
184	69,8	74,5	77,6	81,5	86,1
183	69,1	73,7	76,8	80,6	85,2
182	68,4	73,0	76,0	79,8	84,4
181	67,7	72,2	75,2	79,0	83,5
180	67,0	71,4	74,4	78,1	82,6
179	66,2	70,7	73,6	77,3	81,7
178	65,5	69,9	72,8	76,4	80,8
177	64,8	69,1	72,0	75,6	79,9
176	64,1	68,4	71,2	74,8	79,0
175	63,4	67,6	70,4	73,9	78,1
174	62,6	66,8	69,6	73,1	77,3
173	61,9	66,0	68,8	72,2	76,4
172	61,2	65,3	68,0	71,4	75,5
171	60,5	64,5	67,2	70,6	74,6
170	59,8	63,7	66,4	69,7	73,7
169	59,0	63,0	65,6	68,9	72,8
168	58,3	62,2	64,8	68,0	71,9
167	57,6	61,4	64,0	67,2	71,0
166	56,9	60,7	63,2	66,4	70,2
165	56,2	59,9	62,4	65,5	69,3
164	55,4	59,1	61,6	64,7	68,4
163	54,7	58,4	60,8	63,8	67,5
162	54,0	57,6	60,0	63,0	66,6
161	53,3	56,8	59,2	62,2	65,7
160	52,6	56,1	58,4	61,3	64,8
159	51,8	55,3	57,6	60,5	63,9
158	51,1	54,5	56,8	59,6	63,0
157	50,4	53,8	56,0	58,8	62,2
156	49,7	53,0	55,2	58,0	61,3
155	49,0	52,2	54,4	57,1	60,4
154	48,2	51,5	53,6	56,3	59,5
153	47,5	50,7	52,8	55,4	58,6
152	46,8	49,9	52,0	54,6	57,7
151	46,1	49,2	51,2	53,8	56,8
150	45,4	48,4	50,4	52,9	55,9

Idealgewicht bezeichnet – ist vom Alter, vom Geschlecht, von der Körperhöhe und von der körperbaulichen Wuchstendenz abhängig (Tabellen 16.2 a,b).

Die einfachste Formel zur Berechnung des Normalgewichts ist der Broca-Index: Körperlänge in Zentimeter minus 100 = Normalgewicht in Kilogramm; z. B. 180–100 = 80 kg.

Für die Feststellung des Normalgewichts reicht diese grobe Orientierung im allgemeinen aus. Für eine genauere Bestimmung ist der Broca-Index nicht geeignet, weil die durch Geschlecht, Körperzusammensetzung und Körperbautyp bedingten Unterschiede nicht berücksichtigt werden.

Zur Kennzeichnung des ernährungsabhängigen Gesundheitszustandes werden neben den Begriffen Normal- bzw. Optimalgewicht die Begriffe Übergewicht, Untergewicht und Relativgewicht verwendet.

Für die Beurteilung des Nahrungsbedarfs und des Ernährungszustands ist die Bestimmung von funktionellen Einheiten der Körperzusammensetzung wie aktive Körpermasse, Gesamtkörperfett und Gesamtkörperwasser von besonderem Interesse.

Dabei wird das Gesamtkörperfett indirekt über Hautfaltenmessungen bzw. über den Körperwassergehalt ermittelt. Untersuchungen über die Körperzusammensetzung haben ergeben, daß der Fett- und Wassergehalt in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht physiologischen Veränderungen unterliegt. So geht unter physiologischen Bedingungen eine Abnahme des Wassergehalts auf Kosten einer Verringerung des Wassergehalts der fettfreien Körpersubstanz bei gleichzeitiger Zunahme des Gesamtkörperfettes vor sich.

Körpermasse und Körperzusammensetzung stehen in enger Beziehung zur körperlichen Wuchstendenz, so daß Normalgewichtstabellen auch eine Einteilung nach Körperbautypen berücksichtigen.

Die vereinfachte Charakterisierung unterschiedlicher Körperbautypen erfolgt entweder nach dem Metrik-Index, der aus Körperhöhe, Brustbreite und Brusttiefe zu berechnen ist, oder nach dem sich aus Körperhöhe und aktiver Körpermasse („lean-body-mass“ = Körpermasse – Gesamtkörperfett) ergebenden Lean-body-Fülle-Index. Abweichungen vom Normalgewicht stellen sich als *Relativgewicht* dar. Dieses berechnet sich nach der Formel

$$\text{Relativgewicht} = \frac{\text{effektive Körpermasse}}{\text{Optimalgewicht}} \times 100$$

Abweichungen vom Normalgewicht können verschiedenen Relativgewichtsgruppen zugeordnet werden (Tab. 16.3).

Geläufig ist zudem der Körpermasse-Index (BMI) = Körpergewicht in Kilogramm, dividiert durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat. Ein Übergewicht von >20 % des relativen Körpergewichtes entspricht einem BMI von 27.2 bei Männern und 26.9 bei Frauen.

Differentialdiagnostisch sind symptomatische Fettsuchtformen bei zerebralen und endokrinen Erkrankungen als sekundäre Fettsucht abzugrenzen. Gleichfalls müssen Zustände mit massiver Flüssigkeitsretention ausgeschlossen und bei Schwerathleten eine starke Vermehrung der Muskelmasse berücksichtigt werden. Im Zweifelsfall können zusätzliche anthropometrische Meßwerte herangezogen werden. Dazu zählt die Hautfaltendickenmessung mit speziellen Meßzirkeln (*Calipern*).

Die Hautfaltendickenmessung in verschiedenen Körperregionen gibt zugleich Auskunft über den Fettverteilungstyp.

Die Prognose Fettsüchtiger ist umfangreichen statistischen Erhebungen zufolge gegenüber Normalgewichtigen durch eine um etwa 5 Jahre kürzere Lebenserwartung gekennzeichnet. Daran haben vor allem die Förderung arteriosklerotischer Gefäßkomplikationen und die Verstärkung des Diabetesrisikos Anteil (Abb. 16.5).

Die Behandlung der Fettsucht hat eine hohe präventive Bedeutung insbesondere im Hinblick auf Herz- und Gefäßerkrankung.

Es gilt, die Energiezufuhr zu drosseln und den Energieverbrauch durch geeignete Maßnahmen zu steigern.

Drosselung der Energiezufuhr

- Konventionelle Mischkost (2500–6300 kJ/600–1500 kcal)
- Formuladiäten (Cambridge-Diät, Ulmer Trunk, Dresdner Schlankheitstrunk)

Tabelle 16.3 Abweichungen vom Normalgewicht nach Relativgewichtsgruppen (nach Möhr und Johnsen)

Relativgewichtsgruppe	Abweichung in % vom Normalgewicht
Extremes Untergewicht	–30 % und weniger
Hohes Untergewicht	–30 % bis –21 %
Leichtes Untergewicht	–20 % bis –11 %
Normalgewicht	–10 % bis +10 %
Leichtes Übergewicht	+10 % bis +19 %
Mäßiges Übergewicht = leichte Fettsucht	+20 % bis +29 %
Mittlrres Übergewicht = mittlere Fettsucht	+30 % bis +39 %
Hohes Übergewicht = schwere Fettsucht	+40 % bis +49 %
Extremes Übergewicht = extreme Fettsucht	+50 % und mehr

- Nullfastendiät (2–3 Liter Flüssigkeit, später Vitamine)
- Energiereduzierte bzw. kohlenhydratreduzierte Nahrungsmittel
- Füllmittel
- Psychotherapie
- Pharmakotherapie (Appetitzügler, Biguanide)
- Chirurgische Verfahren (Magen- bzw. Jejunalbypass, Kiefernklemme, Dermolipektomie, Fettabsaugung)

Steigerung des Energieverbrauchs

- Körperliche Aktivität
- Verkürzter Nachtschlaf

Einleitend wird der Patient in einem Einzelgespräch (später auch in Gruppenberatungen) über die geplanten Maßnahmen zur Gewichtsreduktion aufgeklärt, ohne erhobenen Zeigefinger, aber mit Nachdruck. Nach Möglichkeit führt der Patient ein Ernährungsprotokoll und wiegt sich regelmäßig selbst.

Unter ambulanten Bedingungen sind mit einer Mischkost zwischen 2500 und 6300 kJ (600–1500 kcal) je nach täglichem Energiebedarf die besten Ergebnisse zu erzielen. Dabei sollte diese Kostform eiweißreich, kohlenhydrat- und fettarm gehalten sein und auf 5 kleine Mahlzeiten aufgeteilt werden.

Dadurch erhöht sich der Sättigungswert deutlich. Bei einem täglichen Ernährungsdefizit von 4200 kJ (1000 kcal) ist mit einer Gewichtsabnahme von 1–2 kg/Woche zu rechnen. Zu Beginn kann mit Saluretika (Chlorothiazide, Furosemid oder Triamteren) einer stärkeren Wasserretention entgegengewirkt werden.

Von einer drastischen Einschränkung des Kochsalzes ist man abgekommen, damit der Fettleibige nicht ganz auf den Wohlgeschmack eines ohnehin beschränkten Nahrungsangebotes verzichten muß. Sehr wesentlich ist die ärztliche Führung über einen sehr langen Zeitraum, da die Rückfallquote groß ist.

Wird die Entfettungskur *stationär* durchgeführt, ist unter Kontrolle von Serumeiweiß, Harnsäure und Elektrolyten eine *Nullfastendiät* den meisten Patienten durchaus zuzumuten.

Dabei vergehen zwei Wochen bis sich der Organismus von einem unerwünschten Eiweißkatabolismus auf die vorrangige Einschmelzung der Fettdepots umgestellt hat. Im Gehirn vollzieht sich in dieser Zeit der Ersatz der Glucoseverwertung durch Ketokörper. Der erzielte Gewichtsverlust ist mit 0,4–0,5 kg/d bedeutend. Langzeiterfolge hängen wesentlich davon ab, ob es gelingt, einen nahtlosen Übergang auf eine 4000–5000 kJ (1000–1200 kcal)-Mischkost zu schaffen, die ambulant weitergeführt wird.

Diätformen mit beschränkter Kohlenhydratzufuhr wie *Hollywood-Diät*, *Banting-Diät*, *Punkte-Diät* werden von den Kranken sehr bald abgelehnt, weil sie zu einseitig sind, ebenso Formeldiäten. Letzteres kann als Einzelmahlzeit in eine energiereduzierte Mischkost eingebaut werden. Wichtig ist der Hinweis an die Patienten, daß sie energiereduzierte Nahrungsmittel und Füllmittel nicht zusätzlich verzehren dürfen (siehe Tabellen 16.4, 16.5).

Appetitzügler sollen nur ausnahmsweise bei übergroßem Hungergefühl gegeben werden, da zumindest die Abkömmlinge des Amphetamins suchtbildend wirken und die Gefahr

Tabelle 16.4 Entfettungsdiät mit 5 040 kJ (1200 kcal)

Tagesmenge i.D.	E	F	KH	kJ	≙ kcal
100 g Kartoffeln	2	–	21	403,2	96
400 g Gemüse	7	1	16	441,0	105
150 g Obst	1	–	21	403,2	96
1 dünne Scheibe Roggenmischbrot	2	–	13	264,6	63
2 Scheiben Knäckebrot	3	1	14	294,0	70
100 g Quark	18	–	4	378,0	90
1/4 l Milch	9	6	12	600,6	143
10 g Zubereitungsfett	–	8	–	315,0	75
20 g Butter	–	16	–	630,0	150
250 g mageres Rind- bzw. Kalbfleisch ohne Knochen	53	8	1	1276,8	304
	95 g	40 g	102 g	5000,4	≙ 1 192

Tabelle 16.5 Entfettungsdiät mit 6300 kJ (1500 kcal)

Tagesmenge i.D.	E	F	KH	kJ	≙ kcal
100 g Kartoffeln	2	–	21	403,2	96
400 g Gemüse	7	1	16	441,0	105
200 g Obst	2	–	28	537,6	128
100 g Graubrot (= 3 Scheiben)	6	1	52	1050,0	250
100 g Quark	18	–	4	378,0	90
1/4 l Milch	9	6	12	600,6	143
10 g Kochfett	–	8	–	315,0	75
30 g Streichfett	–	24	–	945,0	225
250 g mageres Rind- oder Kalbfleisch ohne Knochen	53	8	3	1281,0	305
1 Ei	7	6	–	365,4	87
	104 g	54 g	136 g	6316,8	≙ 1504

der pulmonalen Hypertension bei bestimmten Präparaten mit sich bringen.

Biguanide wirken nur mäßig anorexigen. Wegen der Möglichkeit der Entstehung einer Laktatazidose sind die Kontraindikationen zu beachten. Durch Steigerung des Energieverbrauchs wird die Entfettungskur unterstützt, wenngleich die Ergebnisse der Bewegungstherapie in der Fettsuchtbehandlung insgesamt enttäuscht haben. Bei gleichzeitiger Einhaltung einer Diät sind Spaziergänge, leichte Gymnastik, Schwimmen und Laufen dennoch empfehlenswert. Ausgedehnte Schlafenszeiten bei Fettsüchtigen sollten abgebaut werden. Schilddrüsenhormonpräparate sind nur beim Nachweis eines thyreogenen Hypometabolismus angezeigt.

Eine *psychotherapeutische Behandlung* kann in bestimmten Fällen durchaus erfolgreich sein, wenn seelische Störungen, Enttäuschungen, Spannungen oder Ersatzhandlungen an der übermäßigen Nahrungsaufnahme beteiligt sind (s. Kap. 4.4.3.4.)

Im Kindes- und Jugendalter sind affektive und Persönlichkeitsstörungen oft Ursachen der Fettsucht.

Die *operativen* Verfahren der Fettsuchtbehandlung wie die Anlage eines Magen-Bypass, einer Gastroplastik oder einer Jejunoileostomie zur Erzielung einer Malabsorption sind nur als Ultima ratio bei der Adipositas permagna (Idealgewichtsüberschreitung von mehr als 100 %, Lebensalter 20–50 Jahre) zulässig (Abb. 16.6). Nachteile sind diverse Mangelerscheinungen als Langzeitfolgen (Vitaminmangelzustände, Elektrolytstörungen, Oxalatsteine der Nieren, Leberfunktionsstörungen). Beim Magen-Bypass, einer Gastroplastik ist der große Magenrest später nicht mehr für diagnostische Maßnahmen wie Magen-Darm-Passage und Gastroskopie zugängig.

Die *Dermolipektomie* (Resektion einer abdominellen Fettschürze) stellt einen blutreichen, mit besonderer Infektionsgefahr einer großen Wundfläche belasteten Eingriff dar und bleibt Ausnahmefällen vorbehalten.

Einige *Sonderformen der Fettsucht* sind als umschriebene Krankheitsbilder bekannt. Die bei

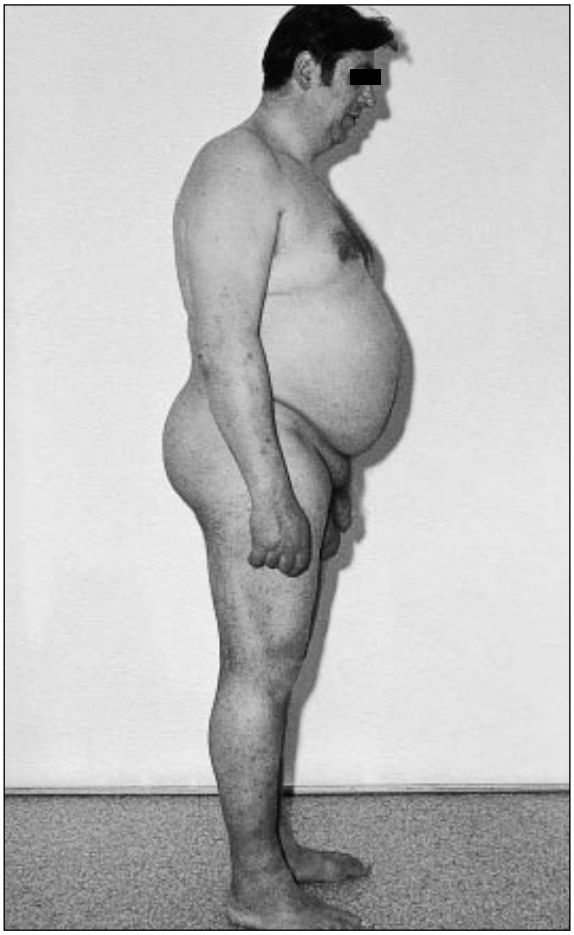


Abb. 16.6 a 43jähriger Patient, Körpergröße 1,80 m (a); Körpermasse 127,5 kg

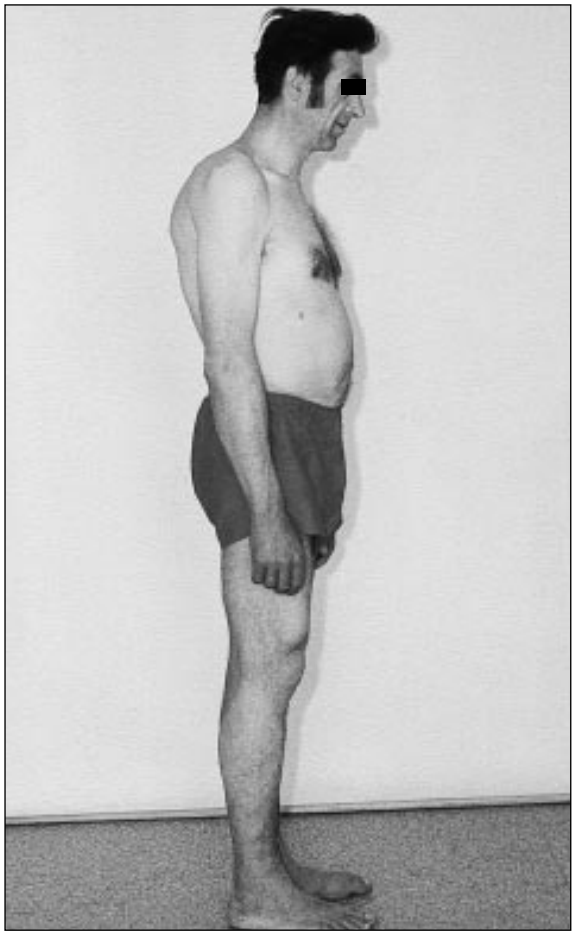


Abb. 16.6 b (b), nach jejunoilealem Bypass 75,3 kg

der *Lipodystrophia progressiva* und inversa auftretende Fettsuchtkomponente wurde bereits in dem Abschnitt über Magersucht erwähnt. Bei der *regionären Fettsucht* handelt es sich um eine nur bei Frauen beobachtete Fettverteilungsstörung, die vorwiegend den Körper unterhalb des Nabels betrifft. Eine Therapie bleibt ohne wesentlichen Effekt. Von der *isolierten* oder *generalisierten Lipomatose* werden Männer häufiger als Frauen betroffen. Diese Geschwulstbildung im Fettgewebe tritt zirkumskript oder auch mehr diffus auf. Die Verbindung zur Fettsucht ist nicht allgemein anerkannt. Die Größe der Lipome kann beträchtlich schwanken. Die kleinen Lipome dürfen nicht mit der *Weber-Christian-Pannikulitis* verwechselt werden; hierbei treten entzündlich bedingte Fettanhäufungen in der Haut in Form von kleinen multiplen Pseudolipomen auf. Bei der *Adipositas dolorosa Dercum* weist das allgemein oder lokalisiert gehäufte Fettgewebe auf Druck oder spontan eine erhebliche Schmerzhaftigkeit auf. Frauen sind häufiger betroffen. Die *Dystrophia adiposogenitalis* (Morbus Babinski-Fröhlich) ist eine Unterform der hypothalamischen Fettsucht. Sie geht mit Hypogenitalismus einher. Ursache ist ein Tumor im Hypothalamusgebiet. Diese Erkrankung wird zu häufig diagnostiziert, da sie mit der Prä- und Postpubertätsfettsucht verwechselt wird.

Das *Syndrom von Laurence-Moon-Bardet-Biedl* weist eine familiäre Häufung auf und wird zu den zerebralen Fettsuchtformen gezählt. Die Symptome sind: Fettsucht, Hypogenitalismus, Schwachsinn, Poly- und Syndaktylie, Kortikalkatarakt, Strabismus, Nystagmus, Retinopathia pigmentosa, Makuladegeneration und Optikusatrophie. Das *Morgagni-Syndrom* tritt bei Frauen im Klimakterium und Postklimakterium mit Fettsucht, Hypertonie, Virilismus, Hyperostosis frontalis und auch mit einem Diabetes mellitus auf.

16.3 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

16.3.1 Vorbemerkungen

Die mit der Nahrung vor allem in Form von Stärke aufgenommenen Kohlenhydrate werden im Dünndarm enzymatisch aufgespalten. Sie gehen bei der Verdauung im wesentlichen in Glucose oder Fructose über und werden über das Pfortadersystem der Leber zugeführt. Die Glucose gelangt als wichtiger und schneller Energielieferant entweder in Gewebe und Organe (für Nervenzellen, Nierenmark und Erythrozyten ist Glucose essentiell!) oder sie wird zu Glycogen aufgebaut (die maximal gespeicherte Menge von 300 g ist für eine 18 h währende Hungerpause ausreichend).

Die normale Blutglucosekonzentration beträgt 3,3–5,5 mmol/l (600–1000 mg/l). Sie stellt die Resultante glucoseliefernder und -verbrauchender Reaktionen dar, die im wesentlichen durch das Zusammenspiel von Insulin, Katecholaminen, Glucocorticoiden, Wachstumshormonen und Glucagon einreguliert wird.

Durch Anregung der *Gluconeogenese*, Steigerung der *Lipolyse* und *Glycogenolyse* wirken die kontrainsulinären Hormone der Hypophyse, der Nebenniere sowie der A-Zelle des Pankreas einer Unterzuckerung entgegen und stellen die erforderlichen Substrate bereit. Auf der anderen Seite fördern *Insulin* und steigende Blutglucosekonzentration die *Glycogensynthese* der Leber, begünstigen die *Lipogenese* und unterdrücken die Gluconeogenese.

Auf den komplizierten Vorgang der enzymatischen Regelung dieser Mechanismen wird nicht näher eingegangen. Dem 3'5'-cyclo-AMP kommt als Überträger der Hormonwirkung eine grundlegende Vermittlerrolle zu. In der Muskulatur geht der Glycogen- bzw. Glucoseabbau nur bis zur Stufe der Milchsäure und Brenztraubensäure (*anaerobe Glycolyse*). Diese Metaboliten gelangen auf dem Blutwege zur Leber, wo eine Resynthese zu Glycogen möglich ist (*Cori-Kreislauf*).

Die Umwandlung von Eiweiß in Glucose vollzieht sich über die sog. glucoplastischen Aminosäuren und über einzelne Metaboliten des Citronensäurezyklus (z. B. Glycerol, Succinat, Ketoglutarat via Oxalacetat). Zur Zuckerneubildung sind lediglich Leber und Niere befähigt, die Glycolyse läuft in allen Körpergeweben ab.

Die Umwandlung der Kohlenhydrate in Fett ist ein wichtiger Vorgang zur Anlage energiereicher Depots. Mittelpunkt und Verknüpfungsstelle aller dieser biochemischen Vorgänge ist die aktivierte Essigsäure.

Bei KH- und Insulinmangel tritt die Wirkung der lipolytisch wirksamen Katecholamine auf die hormonsensitive Triglyceridlipase in Kraft. Das Angebot an Acetyl-Coenzym-A in der Leber übersteigt die Menge, die im Krebs-Zyklus verwertet werden kann. Den Ausweg stellt die Ketokörperbildung dar, die unter normalen Bedingungen unterschwellig abläuft. Im pathologischen Falle übersteigt sie jedoch die Menge, die in der Muskulatur und in den Organen verwertet werden kann.

16.3.2 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) ist eine überwiegend mit Hyperglycämie und Glucosurie einhergehende komplexe endokrine Regulationsstörung und Stoffwechselkrankheit, die durch einen primären oder sekundären Insulinmangel bedingt ist.

Die Störung erlangt durch zahlreiche Organveränderungen, insbesondere durch eine Mikro- und Makroangiopathie an Nieren, peripheren Blutgefäßen, Augen und Nerven und durch den drohenden Ausgang in ein lebensgefährliches Stoffwechselkoma erheblichen Krankheitswert.

Der Name Diabetes mellitus (griech.: diabeinein = durchfließen, lat.: mellitus = honigsüß) bezieht sich auf die Glucosurie, die aber nicht obligat ist.

Für die Pathophysiologie der Zuckerkrankheit ist das *Insulin* von zentraler Bedeutung. Es wird von den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet und besteht aus der A-Kette mit 21 Aminosäuren und der B-Kette mit 30 Aminosäuren, die durch Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind.

Nachdem 1889 v. Mering und Minkowski durch Pankreatektomie bei Hunden einen Diabetes mellitus erzeugten, gelang Banting und Best 1921 erstmalig die Isolierung des Hormons, dessen Struktur 1955 durch Sanger aufgeklärt wurde und das 1963 von einer amerikanischen, chinesischen und westdeutschen Arbeitsgruppe erstmalig synthetisiert werden konnte. Spätere Untersucher wiesen nach, daß sich die Bildung des Insulins über eine biologisch inaktive Vor-

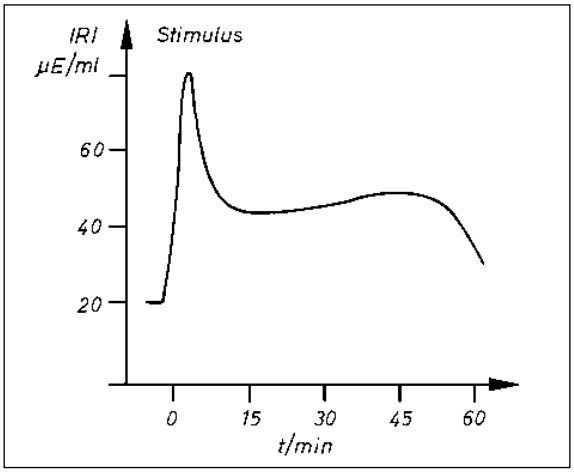


Abb. 16.7 Biphasische Insulinsekretion (IRI) nach Glucoseabgabe

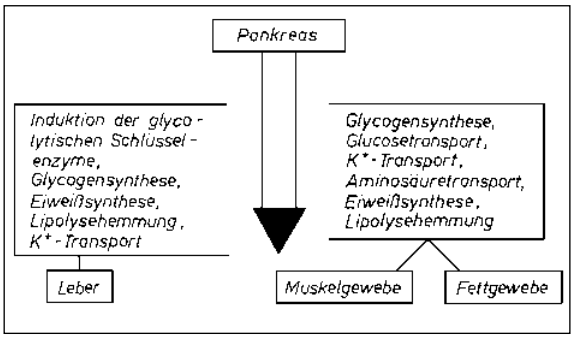


Abb. 16.8 Insulinwirkungen auf verschiedene Gewebe

stufe (das sog. *Proinsulin*) vollzieht, von dem sich in einem letzten Schritt das sog. *C-Peptid* (connecting peptide) abspaltet.

Die *Insulinsekretion* aus der B-Zelle läuft in 2 Phasen ab (Abb. 16.7). Nach 30–60 s wird auf einen Glucosereiz hin bereits vorhandenes Insulin sezerniert. In einer 2. Phase erfolgt die Abgabe von neu synthetisiertem Insulin. Der Vorgang der Wanderung der B-Zellen-Granula zur Zellmembran und deren direkter Übertritt in die Blutbahn wird als Emiozytose bezeichnet. Nach Übertritt in die Blutbahn werden 40% des produzierten Insulins (Gesamttagesmenge etwa 40 IE) von der Leber zurückbehalten. Außer Glucose als wichtigstes Stimulans kommen Aminosäuren (vor allem Leucin und Arginin), STH, ACTH, Glucagon, Enterohormone wie Secretin und Pancreozymin sowie Sulfonylharnstoffe als Förderer der Insulinsekretion in Betracht. Mannoheptulose, Diazoxid, Adrenalin und Insulin selbst hemmen die Insulinsekretion. Ohne daß alle Mechanismen schon erforscht sind, ist uns heute ein ganzes Bündel von Insulinwirkungen bekannt (Abb. 16.8).

Während Insulin die Energiegewinnung im Organismus fördert, beschleunigt Glucagon als 2. Pankreashormon, welches in den A-Zellen der Langerhans-Inseln gebildet wird, die Energiefreisetzung. Seine Produktion steigt im Hunger und in der Hypoglycämie steil an und setzt dann die Glycogenolyse, die Gluconeogenese und die hepatische sowie periphere Lipolyse in Gang. Ähnliche Aufgaben erfüllt das *Enteroglucagon* aus den sog. EG-Zellen des Verdauungskanals. Zusammen mit weiteren gastrointestinalen Hormonen (*Sekretin, Pankreozymin, GIP* u. a.) verursacht es eine schnellere und intensivere Insulinfreisetzung aus der B-Zelle durch die Nahrungskohlenhydrate und -eiweiße gegenüber intravenös zugeführter Glucose und Aminosäuren (*enteroinsulinäre Achse*).

Ätiologisch bildet eine *diabetische Erbanlage* eine Voraussetzung für die Manifestation der Zuckerkrankheit. Bei etwa 40% aller Diabetiker sind zuckerkranke Familienangehörige bekannt.

Kinder mit zwei diabeteskranken Elternteilen tragen ein besonders hohes Risiko. Genetische Sonderfälle sind eineiige Zwillinge, deren Manifestationschance bei Erkrankung des anderen Zwillings nahezu 100% beträgt. Die genetische Bedingtheit ist beim *Typ-II-Diabetes* stärker ausgeprägt. Die im Kindes- und Jugendalter vorkommende Typ-II-Form (*MODY = maturity onset diabetes of the young*) wird z.T. dominant vererbt. Infolge wahrscheinlich multilokulärer Erbdefekte wird beim Diabetes mellitus ein polygenetisches unter Einbeziehung von Umweltfaktoren multifaktorielles Erbgeschehen diskutiert.

Beim *Typ-I-Diabetes* ist eine signifikante Koppelung mit den HLA-Antigenen der Typen B8, Bw15, Dw, bzw. DRw3 und Dw, bzw. DRw4 in Europa und in den USA erwiesen. Auf Grund der berechtigten Annahme einer Autoaggression (Insulitis, in 65–85% der Fälle positive Autoantikörperbefunde bei der Diabetesmanifestation, auslösende Virusinfektionen) wird ein sog. linkage dysequilibrium zwischen HLA-Antigenen und den im Bereich des D-Locus auf dem kurzen Arm des 6. Chromosoms benachbarten Immunresponse-Genen vermutet.
Für einen Teil der Typ-II-Diabetiker wurde eine durch Alkohol und Chlorpropamid auslösbare Flush-Reaktion als genetischer Mar-

ker gefunden, den man mit der insulinfreisetzenden Potenz von Enkephalinen in Zusammenhang bringt.
Einige neuere Befunde sprechen zudem für die Existenz hereditärer Rezeptordefekte am Erfolgsorgan und an der B-Zelle.

Von erheblicher Bedeutung für den Ausbruch der Zuckerkrankheit sind *manifestationsauslösende Faktoren* und *Umwelt*.

Beim Typ-I-Diabetes wird Mumps, Rubeolen, Coxsackie B4 und anderen Virusinfektionen eine auslösende Rolle beigemessen (auffällige zeitliche Beziehung zwischen Infektions- und Manifestationsgipfel im Frühjahr und Winter!).

Neben der Förderung eines Autoimmunvorgangs ist an eine direkte Schädigung des B-Zellapparats zu denken.

Für die Manifestation des *Typ-II-Diabetes* sind in hohem Maße verantwortlich:

- übermäßige Energiezufuhr durch die Nahrung mit Ausbildung einer Fettsucht oder Störung des Fettstoffwechsels („Wohlstandskrankheit“)
- mangelnde körperliche Bewegung mit Beeinträchtigung der Glucose-Utilisation im Muskelgewebe
- psychische Streßsituationen, vor allem langfristige Reizüberflutungen
- Infektionskrankheiten (Virusgenese des Diabetes mellitus)
- endokrine Einflüsse durch antagonistisch wirkende Hormone bei Akromegalie, Morbus Cushing und langfristiger Glucocorticoidbehandlung (Steroiddiabetes), Phäochromozytom, Hyperthyreose, Conn-Syndrom, Hyperprolactinämie sowie auch bei Mehrfachschwangerschaften und in hormonalen Umbruchphasen (Pubertät, Klimakterium)
- Leber-, Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen
- Saluretika, Kontrazeptiva.

In der Pathogenese des Diabetes mellitus ist die Hyperglycämie *zentrales Symptom* und der Insulinmangel *zentrale Hypothese*, ohne daß auf diese Weise alle Erscheinungen erklärbar wären. Wahrscheinlich ist das Diabetes-mellitus-Syndrom keine nosologische Einheit.

Für das Zustandekommen des *absoluten* oder *relativen Insulinmangels* existieren zahlreiche pathogenetische Erklärungsversuche, so:

- Untergang der insulinproduzierenden Zellen
- Störungen der Insulinbiosynthese
- Störungen der Insulinbereitstellung und -sekretion
- verminderte periphere Insulinansprechbarkeit (reduzierte Rezeptorzahl, Internalisierungsdefekt)
- Inaktivierung von Insulin (Bindung an Zell- oder Serum-Eiweißkörper, Autoantikörper, hormonale Insulinantagonisten, Hormonabbau).

Weitere Einblicke in die Diabetesentstehung geben tierexperimentelle Modelle wie

- die Entstehung eines Diabetes mellitus durch Pankreatektomie (Hundemodell von v. Mering und Minkowski) sowie die Besserung der Stoffwechselsituation durch eine zusätzliche Hypophysektomie (Houssay)

- Die Erzeugung eines Diabetes mellitus durch b-Zytotoxine und Hemmstoffe der Insulinsekretion (Alloxan, Dithizon, Streptotozin, Benzothiodiazine)

- die Entwicklung eines Spontandiabetes bei Labortieren (Stachelmaus, chinesischer Hamster, Sandratte).

Die sich ergebenden Veränderungen kommen Beobachtungen in der Human-Diabetologie sehr nahe.

Die ätiopathogenetisch uneinheitlichen Krankheitsbilder des Diabetes-mellitus-Syndroms werden auf Grund einer Empfehlung der WHO (1980) nach folgender Klassifikation eingeteilt:

1. Diabetes mellitus
1.1. *Typ-I-Diabetes* = „insulinabhängiger Diabetes“
(IDDM = insulin-dependent diabetes mellitus)
Merkmale:
– weitgehend vollständiges endogenes Insulindefizit
– Ketoseneigung
– Beziehungen zu Inselzellantikörper (ICA, ICSA)
– Beziehungen zu bestimmten HLA-Typen

1.2. *Typ-II-Diabetes* = „nicht insulinabhängiger Diabetes“
(NIDDM = non-insulin-dependent diabetes mellitus)
Subklassen:
Typ-IIa-Diabetes (nicht fettsüchtig)
Typ-IIb-Diabetes (fettsüchtig)
Merkmale:
– unvollständiges endogenes Insulindefizit (im allgemeinen nicht insulinbedürftig)
– in 60 bis 90 % Fettsucht
– autosomal-dominanter Erbgang bei MODY-Typ
(Typ-II-Diabetes des Kindes- und Jugendalter)

1.3. *Diabetes mellitus assoziiert mit Syndromen und Bedingungen*
– Pankreaserkrankungen
– Endokrinopathien wie Cushing-Syndrom, Akromegalie, Phäochromozytom, Glucagonom u. a.
– iatrogen durch Medikamente und Chemikalien
– genetische Syndrome

2. Gestörte Glucosetoleranz (IGT = impaired glucose tolerance)
Subklassen:
IGT bei Nichtfettsüchtigen
IGT bei Fettsüchtigen
IGT assoziiert mit Syndromen und Bedingungen
Merkmale:
– Nachweis einer gestörten Glucosetoleranz im oralen Glucosetoleranztest mit 75 g Glucose bei Kindern und Jugendlichen, männlichen Erwachsenen und nichtgraviden Frauen.
– gemeinsames Auftreten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und der Pathosklerose
– Fehlen diabetesspezifischer Mikroangiopathien

3. Gestationsdiabetes
Merkmale:
– Auftreten einer IGT oder eines manifesten Diabetes mellitus während der Gravidität
– Zusammentreffen mit einer erhöhten perinatalen Komplikationsrate
– erhöhtes mütterliches Diabetesrisiko beim Auftreten einer IGT während der Gravidität

Im Anschluß an die Gravidität ist eine Reklassifizierung des Stoffwechselsyndroms erforderlich.

4. Statistische Risikoklassen

4.1. *Potentielle Störung der Glucosetoleranz (Pot AGT = potential abnormality of glucose tolerance)*
Merkmale: normale Glucosetoleranz, aber erhöhtes statistisches Risiko für die Entwicklung eines IDDM bei
– monozygoten Zwillingen von Typ-I- und Typ-II-Diabetikern
– HLA-Genotyp einschließlich Verwandtenuntersuchungen
– Nachkommen von IDDM-Patienten
– Personen mit positiven Insulinantikörperbefunden
– Mütter mit Geburten übergewichtiger Kinder („big babies“ mit mehr als 4000–4500 g)

4.2. *Frühere Störungen der Glucosetoleranz (prev AGT = previous abnormality of glucose tolerance)*
Merkmale:
– normale Glucosetoleranz
– Nachweis einer IGT oder eines manifesten Diabetes mellitus zu einem früheren Zeitpunkt
– gesteigertes Risiko für eine Diabetesentwicklung.

Pathologisch-anatomische Studien an den Langerhans-Inseln ergeben in Frühstadien des juvenilen Diabetes mellitus gelegentlich Ansammlungen von Histiozyten und Lymphozyten. Diese Veränderungen wurden als *„Insulitis“* gedeutet und stützen das immunpathogenetische Konzept des jugendlichen Diabetes mellitus.

Beim Erwachsenen- und Altersdiabetes führt die kontinuierliche Reduzierung der B-Zellen zu einer Verschiebung des Verhältnisses zwischen A- und B-Zellen. Zudem weist das Inselstroma von Altersdiabetikern oft eine Hyalinose und Fibrose auf, die zur Erklärung der sog. Sekretionsstarre dieser Diabetiker herangezogen wird.

Epidemiologisch zählt der Diabetes mellitus zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Die Zuckerkrankheit hat in den letzten 20 Jahren in allen Industriestaaten mit hohem Automatisierungs- und Technisierungsgrad der Arbeit einen rapiden Anstieg zu verzeichnen („contemporary diabetes explosion“). Die

Prävalenz liegt in Europa bei 3–4 % der Bevölkerung. Im Weltmaßstab wird die Zahl der Diabetiker auf 50×10^6 geschätzt. Der Anteil der Frauen an der Diabetespopulation ist fast doppelt so hoch wie der der Männer.

Die Anamnese des Diabetes mellitus ist bei älteren Menschen über längere Zeit wenig auffällig. Häufige Angaben sind Durstgefühl mit Polydipsie, Polyurie und Nykturie. Gewichtsverlust bei Heißhunger, Potenzstörungen, Amenorrhoe sind weitere Anhaltspunkte.

Eine allgemeine Infektanfälligkeit fördert Hauterkrankungen wie Furunkulose, Pyodermien, ferner Balanitis und Vulvitis. Wunden zeigen eine schlechte Heilungstendenz. Mykosen breiten sich rascher aus, intertriginöse Ekzeme und Pruritus treten auf. Paradontopathien, hartnäckige Neuritiden, Sehstörungen, Schwindelerscheinungen und Kopfschmerzen lassen gleichfalls an das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechselstörung denken. Besondere Aufmerksamkeit erfordert die Familienanamnese. Nach diabetischen Familienangehörigen, Fettsucht und anderen Stoffwechselkrankheiten ist zu fahnden.

Die Symptomatik ist im Kindes- und Jugendalter meist ausgeprägter. Die Zeichen der diabetischen Ketoazidose können sich innerhalb von wenigen Tagen oder Stunden entwickeln:

- Brechreiz und Erbrechen
- Bewußtseinsstörung, Somnolenz, Koma
- große, vertiefte Atemzüge, Azidoseatmung (Kussmaul-Atmung), Acetongeruch der Ausatmungsluft
- Exsikkose der Haut und Schleimhäute, haloniere weiche Bulbi, stehende Hautfalten, abdominelle Symptome, Hypovolämie, Hypotonie, Schocksymptome, Oligurie, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Akrozyanose, Hypo- und Areflexie.

In mindestens 20 % der Fälle manifestiert sich die Krankheit durch ein Coma diabeticum (Manifestationskoma).

Bei allmählichem Eintritt der diabetischen Stoffwechselstörung bietet die körperliche Untersuchung oft nur spärliche Symptome. Der Ernährungs- und Kräftezustand erlaubt vielfach Rückschlüsse auf manifestationsauslösende Faktoren (Fettsucht, Endokrinopathie, Schwangerschaftskomplikationen, Infektionen). Oft wirken die Kranken müde, abgespannt und vorzeitig gealtert. Hinweise auf die vorzeitige Ausprägung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen sind verstärkt zu registrieren (Hypertonie, Herzinfarkt, Apoplexie, periphere arterielle Verschlußkrankheit). Die Haut ist trocken und infolge Karotinablagerung oft gelblich. Gelegentlich verleiht ein herabgesetzter Tonus der Hautkapillaren ein rosiges Aussehen (Rubeosis diabetica). Xanthelasmen, Xanthombildungen und ein Arcus lipoides corneae weisen auf begleitende Fettstoffwechselstörungen hin. Karbunkel, Furunkel, Gingivitis und Alveolarpyorrhoe, Sehverschlechterungen infolge Cataracta diabetica sowie eine Necrobiosis lipoidica diabeticorum (rötliche Papeln, Lipoidablagerungen und Ulzerationen) sind bereits als Frühkomplikationen der diabetischen Stoffwechselkrankheit zu werten.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus kann nur durch den wiederholten Nachweis einer Hyperglycämie gesichert werden. Eine Glucosurie ist nicht beweisend, jedoch verdächtig.

Unter Bezugnahme auf die Gesamtharnmenge in 24 h empfiehlt sich die Harnglucoseerfassung (in g oder mmol/l) in 3 Sammelportionen (z. B. von 7.00–12.00, 12.00–19.00 und 19.00–7.00 Uhr).

Zur semiquantitativen Orientierung dienen Blut- und Harnzuckerteststreifen, deren Able-

Tabelle 16.6 Beurteilung der Glucosetoleranz (mmol/l)

	Normal	Grenzbereich (gestört)	Pathologisch (diabetisch)
Nüchtern	< 5,6 (100 mg/dl)	5,6–6,7 (100–120 mg/dl)	> 6,7 (120 mg/dl)
max. Anstieg (30, 60, 90 min)	< 11,0 (200 mg/dl)	–	≥ 11,0 (200 mg/dl)
120 min	< 7,8 (140 mg/dl)	7,8–11,0 (140–200 mg/dl)	> 11,0 (200 mg/dl)

sung durch Reflektometer optimiert werden kann. Eine computergestützte Meßdatenauswertung ist ebenfalls möglich.

Bezüglich der Methoden zur Blut- und Harnglucosebestimmung sei auf einschlägige Lehrbücher der klinischen Labordiagnostik verwiesen.

Eine längerfristige Aussage über das Blutglucoseverhalten erlaubt die Konzentration des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}).

Normalwerte mit der Mikrosäulenmethode liegen bei 6–8 %. Werte über 10 % weisen auf eine ungünstige Stoffwechsellage hin. Kontrollen sind nur in etwa 6-wöchentlichen Abständen sinnvoll.

Ein *manifester Diabetes* ist wahrscheinlich bei mehrfach bestimmten Nüchternblutzuckerwerten über 6,7 mmol/l (120 mg/dl) im Kapillarblut, oder bei postprandialen Blutglucosewerten (1–2 h nach kohlenhydratreicher Mahlzeit) von 7,2–10,0 mmol/l (130–180 mg/dl).

Zur Erfassung der *gestörten Glucosetoleranz* (IGT) und des *manifesten Diabetes* steht außerdem der *orale Glucosetoleranztest* mit 75 g Glucose (37,5 prozentige Lösung in 200 ml Wasser) zur Verfügung.

Folgende Versuchsbedingungen sind einzuhalten:

- kohlenhydratreiche Vorperiode über 3 Tage (250–300 g tägl.)
- keine eingeschränkte körperliche Aktivität über 3 Tage
- 9 h Essens- und Rauchpause vor dem Test
- Einhaltung von Ruhebedingungen während des Tests
- Absetzen von Medikamenten, die die Glucosetoleranz beeinflussen (Corticosteroide, Diuretica, orale Kontrazeptiva, β-Rezeptorenblocker, Laxanzien, orale Antidiabetica, Nicotinsäure, Aminophenazon, Salicylate)
- Einhaltung einer Trinkzeit von 2 min.

Beurteilungskriterien s. Tabelle 16.6
Zur Beurteilung des Dekompensationsgrades einer diabetischen Stoffwechsellage gehören ferner die Untersuchungen der Lipidparameter (Cholesterol und Triglyceride). Normalwerte s. Abschnitt 4.1.

Die Prognose eines unbehandelten Diabetes mellitus ist meistens schlecht. Alle Behandlungsbemühungen laufen darauf hinaus, den Diabetiker „bedingt gesund“ zu erhalten (Katsch). Lebensverkürzend und krankmachend wirken sich diabetische Gefäßschäden (*diabetisches Spätsyndrom*) aus.

Die Therapie der Zuckerkrankheit stützt sich auf die vier Grundpfeiler: *Muskelarbeit, Diät, orale Antidiabetika* und *Insulin*. Die Einhaltung einer entsprechenden Diät ist für alle Diabetiker gleichermaßen verbindlich.

Etwa ein Drittel der Kranken kann allein damit gut eingestellt werden. Die Kost soll dem Energiebedarf des Patienten für seine spezifische berufliche Situation angepaßt sein (s.Tabelle 16.1).

Alle Diabetiker sollen sich das Prinzip *Mäßigkeit und Regelmäßigkeit* zu eigen machen.

Bei übergewichtigen Typ-II-Diabetikern hat die Kalorienreduktion das Primat.

Die Mahlzeitenfolge kann individuell angepaßt werden. Bei entsprechender Adaptation der gegebenenfalls injizierten Insulinmenge wird heute eine gewisse Liberalisierung in der Diät zugelassen. Entscheidende Voraussetzung ist eine gute Schulung des Diabetikers.

Der *Kohlenhydratanteil* in der Kost wird auf der Grundlage der *Kohlenhydrateinheit* (1 KHE entspricht 10 g KH / 1 BE (Broteinheit) entspricht 12 g KH) berechnet.

Das Abwiegen der einzelnen Kohlenhydratträger (Brot, Kartoffeln, Teigwaren, Obst) ist unbedingt zu fordern. Die Einführung der Kohlenhydrateinheit besitzt den Vorteil, daß der Patient zur Einhaltung einer konstanten Kohlenhydratmenge erzogen wird und daß er die Kost durch Austausch der Kohlenhydratträger auf der Grundlage dieser Einheit variabel gestalten kann (Tab. 16.7).

Zucker und zuckerhaltige Stoffe sind zu meiden. Dafür können die Süßstoffe Saccharin und Cyclamat sowie die Zuckeralkohole Sorbit und Xylit sowie die Fructose als Austauschstoffe verwendet werden. Bei mehr als 30 g Sorbit täglich muß mit Diarrhoen gerechnet werden.
Die moderne Diabetesdiät entspricht den Grundsätzen einer gesunden Ernährungsweise; sie enthält relativ reichlich Kohlenhy-

Tabelle 16.7

Kohlenhydrat-Austauschtabelle

I.	**Getreideerzeugnisse**	1 KHE
	Brötchen	20 g
	Cornflakes	10 g
	Flachbrot, Filinchen	15 g
	Gerstengraupen	15 g
	Gerstengrütze	15 g
	Haferflocken	15 g
	Hafermehl	15 g
	Kakaopulver	25 g
	Knäckebrot	15 g
	Maisan, Maisstärke, Maismehl	15 g
	Nudeln, Teigwaren	15 g
	Reis, poliert	15 g
	Reismehl	15 g
	Roggenmehl	15 g
	Roggenmischbrot	25 g
	Roggenvollkornbrot	25 g
	Salzstangen	15 g
	Schrotbrot, Schrotbrötchen	25 g
	Sojamehl	40 g
	Weizenstärke	10 g
	Weizenvollkornbrot	25 g
	Weizengrieß	15 g
	Weizenkeime	54 g
	Weißbrot	20 g
	Zwieback	15 g
II.	**Milch/Milchprodukte**	
	Buttermilch	250 g
	entrahmte Milch, Vollmilch	200 g
	Joghurt	200 g
	Trockenmilch (entrahmte Milch)	20 g
	Trockenmilch (Vollmilch)	25 g
III.	**Kartoffeln**	
	Kartoffeln (roh und gekocht)	60 g
IV.	**Obst**	
	1. Gruppe (bis 5 g KH in 100 g)	
	Rhabarber	250 g
	Stachelbeeren, unreif	500 g
	2. Gruppe (bis 10 g KH in 100 g)	
	Apfelsine ohne Schale	100 g
	Brombeeren	100 g
	Erdbeeren	100 g
	Himbeeren	100 g
	Holunderbeeren	100 g
	Johannisbeeren	100 g
	Pampelmuse ohne Schale	100 g
	Preiselbeeren	100 g
	Stachelbeeren, reif	120 g
	3. Gruppe (über 10 g KH in 100 g)	
	Ananas	75 g
	Apfel	80 g
	Aprikosen	80 g
	Banane ohne Schale	40 g
	Birne	75 g
	Heidelbeeren	75 g
	Kirschen, sauer	75 g
	Kirschen, süß	70 g
	Pflaumen	80 g
	Pfirsiche	90 g
V.	**Obstsäfte, Gemüsesäfte**	
	Apfelsaft, naturrein, ungesüßt	90 g
	Apfelsinensaft	90 g
	Erdbeersaft	100 g
	Johannisbeersaft	80 g
	Karottensaft	150 g
	Pampelmusensaft	100 g
	Tomatensaft	250 g
VI.	**Gemüse**	
	1. Gruppe (bis 5 g KH in 100 g)	
	Diese Gemüse können bis 200 g je Mahlzeit unberechnet verzehrt werden.	
	Blumenkohl	250 g
	Bohnen, grün	200 g
	Chinakohl	500 g
	Flaschenkürbis	200 g
	Grünkohl	200 g
	Gurken, grün	1000 g
	Kohlrabi	250 g
	Kopfsalat, Feldsalat	500 g
	Paprikaschoten	200 g
	Pilze	300 g
	Radieschen	300 g
	Rotkohl	200 g
	Spargel	300 g
	Spinat	500 g
	Tomaten	300 g
	Weißkohl	250 g

drate (150–300 g täglich) je nach Energiebedarf, während der Fettanteil mit 60–80 g niedrig gehalten wird. Der Eiweißanteil sollte in der Regel 1 g/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Bei der Verwendung *diätetischer Nahrungsmittel* muß der aufgedruckte Energie- und Nährstoffgehalt beachtet und in den Kostplan eingearbeitet werden.

Von den kohlenhydratärmeren Gemüsesorten (Weißkohl, Kopfsalat, Sauerkraut, Tomaten, Spargel u. a.) kann der Diabetiker eine größere Menge unberechnet genießen.

Der knapp zu bemessene *Fettanteil* steht dem Diabetiker etwa zu einem Drittel (etwa 20 g von 60 g) als Streichfett (vorzugsweise pflanzliche Margarinesorten) zur Verfügung, weitere 20 g als Kochfett. Der Rest ist als sog. verstecktes Fett in verschiedenen Speisen enthalten.

Der *Eiweißanteil* soll in der Wachstumsperiode, bei Infekten, beim nephrotischen Syndrom und bei Malabsorption bis zu 1,5 g/kg Körpergewicht gesteigert werden.

Als *Getränke* kommen Tee, Kaffee, Mineralwasser und ungesüßte Fruchtsäfte in Betracht. Der Genuß von herben Weinen, Bier, Cognac, Gin und weißem Trinkbranntwein ist in mäßigen Mengen gestattet.

Die Ersteinstellung eines frischmanifestierten Diabetikers erfolgt zunächst diätetisch, sofern nicht die zwingende Notwendigkeit zur sofortigen Insulinierung (Ketoazidose, Koma) besteht.

Man kann mit einem Hafertag (10 KHE = 150 g Haferflocken auf 5 Mahlzeiten verteilt) oder mit einer Standardkost von 8–12 KHE beginnen. In Abhängigkeit vom Energiebedarf des Patienten erfolgt der weitere Kostaufbau um etwa 2 KHE täglich, solange Harnzuckerfreiheit bestehen bleibt und Blutzuckerspitzenwerte von 9.9 mmol/l (1.8 g/l) nicht überschritten werden.

Andernfalls muß zusätzlich mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt werden (Tab. 16.7).

Für die Behandlung mit *oralen Antidiabetika*, d. h. Tabletten vom Typ der *Sulfonylharnstoffe* und der *Biguanide* kommen nur Patienten in Frage, die noch über eine gewisse körpereigene Insulinsekretion verfügen, d. h. Typ-II-Diabetiker.

Dabei handelt es sich zumeist um den Erwachsenentyp des Diabetes mellitus, der jenseits des 40. Lebensjahres auftritt und oft mit Fettsucht vergesellschaftet ist. Etwa ein Drittel der Diabetiker spricht auf diese Behandlung an. Unter exakter Beibehaltung der bedarfsgerechten, zumeist energiereduzierten Diabetesdiät wird aus der Sulfonylharnstoffreihe vor allem das *Glibenclamid* eingesetzt. Es hat einen besonders starken blutzuckersenkenden Effekt und wirkt über 15 Stunden. Zur Ersteinstellung empfiehlt sich eine Dosierung von 2.5–5 mg (Tageshöchstdosis 15 mg), eine Erhöhung über die Tagesrichtdosis hinaus hat keinen Effekt und ist daher irrelevant.

Beim Glibenclamid muß auch mit hypoglycämischen Schockzuständen gerechnet werden, die vorzugsweise bei älteren Patienten nach 2–3wöchiger Behandlung nachts auftreten.

Nichtsteroidale Antirheumatika verstärken die Wirkung und können schockauslösend sein. Als Nebenwirkung sind überdies allergische Knochenmarkdepressionen, gastrointestinale Störungen und Dermatitiden in weniger als 1 % der Fälle zu beobachten. Schwere Nieren- und Lebererkrankungen stellen Kontraindikationen dar. Eine Dauerbehandlung mit Sulfonylharnstoffpräparaten ist nur zu akzeptieren, wenn eine annähernde Euglycämiesierung: (Blutglucosetagesprofile im Mittel < 8.3 mmol/l (1.5 g/l) bei einer geringen Glucosurie (5 g/24 Std.) erreicht wird. Bei alten sehschwachen und behinderten Patienten, denen die Insulininjektionen nicht zugemutet werden können, geht man gelegentlich Kompromisse ein. In bestimmten Fällen ist auch eine Kombinationsbehandlung von Insulin und Sulfonylharnstoffen nicht abzulehnen. Das gleiche gilt für den Glucosidasehemmer Acarbose, der auch in der Monotherapie Leistung erbringt.

Eine Reihe von Patienten erweist sich bereits in der Frühphase der Behandlung als nicht einstellbar (sog. *Primärversager*). Daran sind Diätfehler mitbeteiligt. Ein echtes Spätversagen tritt bei etwa 4 % trotz Übergang auf die Höchstdosis und Kombination mit Biguaniden nach 10 Jahren auf und wird auf das Nachlassen der β-zytotropen Wirkung auf die Insulinsekretion zurückgeführt.

Von den *Biguaniden* ist nur noch das *Metformin* im Handel. Der blutzuckersenkende Effekt wird gegenwärtig hauptsächlich auf die Verminderung der intestinalen Glucoseresorption, auf eine verstärkte Glucose-Utilisation in der Peripherie und möglicherweise auf eine Hemmung der Gluconeogenese und Glycogenolyse in der Leber zurückgeführt. Eine Biguanidmonotherapie kann bei übergewichtigen Erwachsenendiabetikern mit Hyperinsulinismus und erhöhten Serumlipidwerten versucht werden. Es ist üblich, die Biguanidtherapie einschleichend zu beginnen und allmählich auf maximal 300 mg zu steigern. Als Nebenwirkungen sind Hautreaktionen und Thrombozytopenien beschrieben, die aber selten auftreten. Auch gastrointestinale Beschwerden kommen vor.

Sehr zu beachten ist das Auftreten von *Lactatazidosen unter der Biguanidtherapie*, besonders bei renaler und kardialer Vorschädigung sowie bei bekanntem Alkoholabusus. Sie können einen letalen Ausgang nehmen. Eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Kumulationsgefahr bedeutet daher eine strenge Kontraindikation.
Insulin ist nach wie vor das wichtigste Medikament in der Diabetestherapie. Alle Diabetesformen mit einem absoluten endogenen Insulinmangel sind auf die tägliche Injektion von Fremdinsulin angewiesen.

Insulin ist in 10 ml-Ampullen abgefüllt und enthält 30–40 IE/ml. Es sollte im Kühlschrank nicht unter 4° C und nicht über 15° C gelagert werden. Das Verfallsdatum ist zu be-

Tabelle 16.8 Übersicht der gebräuchlichsten Insulinpräparate

Präparat	Hersteller	E/ml	Spezies	Verzögerungs-prinzip	Wirkungsbeginn (min)´	Wirkungsdauer (h)	
Altinsulin® („BC“)	Berlin Chemie	40	R + S	–	30	6	
Insulin SNC®	Berlin Chemie	40	S	–	30	6	
Actrapid® HM	Novo	40/100	H	–	30	6	Normal-insuline
H-Insulin Hoechst®	Hoechst	40	H	–	30	6	
Velasulin®	Nordisk	40	H	–	30	6	
Huminsulin®	Lilly	40/100	H	–	30	6	
B-Insulin®	Berlin Chemie	40	R + S	Surfen	< 60	12	
Depot-Insulin Hoechst®	Hoechst	40	S	Surfen	< 60	12	
Basal-H-Insulin Hoechst®	Hoechst	40	H	Protamin	60	18	Verzögerungs-insuline (intermediär)
L-Insulin SNC®	Berlin Chemie	40	S	Zink	120	18	
Protaphan HM®	Novo	40/100	H	Protamin	90	24	
Monotard HM®x)	Novo	40/100	H	Zink	120	18–22	
Ultratard HM®x)	Novo	40/100	H	Zink	240	28	(lang-wirkend)

x) nicht mischbar mit Normalinsulin
R = Rind, H = Mensch, S = Schwein



Abb. 16.9 Lipodystrophie unter Intermediär-Insulin (Mischinsulin von Rind und Schwein)

achten. Kristalline Insuline sind vor Gebrauch zu schütteln. Die Injektionstechnik muß vom Patienten erlernt werden. Verwendet werden Plastikspritzen mit aufgeschweißter Kanüle oder sog. Insulinpens (vergleichbar Füllfederhaltern, mit Insulinpatronen und Einweginsulinkanülen ausgerüstet).

Unter ständigem Wechsel der Injektionsstellen (zur Vermeidung von *Lipomen* und *Lipodystrophien*, Abb. 16.9) kann in beide Oberschenkel, in die Bauchdecke und ausnahmsweise in die Oberarme subkutan injiziert werden. In Tabelle 16.8 sind die am häufigsten verwendeten Insuline zusammengestellt.

Als *absolute Indikation* für die Behandlung mit Altinsulin sind ketoazidotische Zustände, Praecomata und Comata anzusehen, ferner Gravidität, geplante operative Eingriffe, schwere Infektionen und diabetische Komplikationen aller Art, sowie der kindliche, jugendliche und labile Diabetes mellitus.

Zur Erstinsulinierung und Stoffwechselrekompensation wird stets *Altinsulin* eingesetzt, das wegen seiner kurzen Wirkungsdauer am besten steuerbar ist. Die meisten insulinpflichtigen Diabetiker haben einen Bedarf von 30–50 IE Insulin täglich, die sich beim Altinsulin in der Weise verteilen, daß morgens die größte, abends die zweitgrößte und mittags die kleinste Dosis erforder-

lich ist. Die Anfangsdosis zwischen 8 und 20 IE pro Injektion wird allmählich um 4–6 IE je Dosis gesteigert und entsprechend der Stoffwechsellage mit dem parallel laufenden Kostaufbau im weiteren Verlauf erhöht oder erniedrigt. Abrupte Veränderungen sind zu vermeiden, mehr als 40 IE in einer Einzeldosis sollten nicht gegeben werden. Wenn eine befriedigende Einstellung erreicht ist (Glucosurie nicht über 10–20 g/d), wird auf ein *Verzögerungsinsulin* umgestellt, wobei zwei Drittel der Gesamtinsulindosis morgens und ein Drittel abends injiziert werden. Bei labiler Stoffwechsellage müssen kombinierte Einstellungen mit Normal- und Verzögerungsinsulin in drei oder mehr Portionen beibehalten werden. Dabei können unter Berücksichtigung des pH-Wertes der Insuline Mischungen vorgenommen werden. Diese sind besonders zwischen Normal- und NPH-Insulinen möglich. Die Insulintherapie erfordert viel Fingerspitzengefühl, da jeder Diabetiker seinen eigenen Insulinbedarf hat und sich allgemeinverbindliche Dosierungsschemata nicht aufstellen lassen. Durch intensive Schulung und Erlernung der Blutglucose-Selbstkontrolle gelingt dem Diabetiker die individuelle Dosisanpassung des Insulins und verschafft ihm mehr Freiheit sowie eine höhere Lebensqualität.

Unbedingt vermieden werden müssen Überdosen von Insulin. Sie führen zu Hypoglycämien, die von reaktiven Blutglucoseerhöhungen mit begleitenden Ketoazidosen gefolgt sein können.

Besonderes Augenmerk ist der *abendlichen Insulindosis* zu schenken. Ist diese zu hoch gewählt, kommt es zu nächtlichen (oft unbemerkten) Schockzuständen mit morgendlichen Blutzuckerspitzen, die gelegentlich fälschlich zu weiterer Insulindosissteigerung verleiten.

Eine Alternative in der Therapie stellt die *Insulinpumpentherapie* dar. Mittels programmierter subkutaner Insulinzufuhr nach dem Basis-Bolus-Konzept gelangt man zu Blutglucoseprofilen, die den mit der intensivierten konventionellen Insulintherapie erreichten eindeutig überlegen sind. Zudem soll es langfristig zu einer Verzögerung mikroangiopathischer Veränderungen an Nieren, Augen und Nerven kommen. Nachteile der Pumpentherapie sind auftretende Gefahren durch Defekte, Katheterverstopfungen, Infektionen an der Einstichstelle und häufigere schwerere Hypoglycämieverläufe. Besonders von Frauen wird das ständige Tragen eines solchen Gerätes oft nicht akzeptiert.

Als *Nebenwirkungen* der Insulintherapie treten außer hypoglycämischen Reaktionen manchmal vorübergehend Refraktionsänderungen der Augenlinse mit Sehstörungen sowie Allergien, Ödeme, Lipome und Lipodystrophie auf.

Bei der *Insulinallergie* ist durch Wechsel des Insulinpräparates zu klären, ob die Überempfindlichkeit gegen das Insulin selbst oder gegen die Depotsubstanzen (Protamin, Zink, Globin, Surfen u. a.) gerichtet ist.

Bei Insulinallergien ist ein Übergang von hochgereinigtem Schweineinsulin auf Humaninsulin zu empfehlen. Rinderinsulin sowie Mischinsuline von Rind und Schwein werden heute zunehmend verlassen. Der Trend geht eindeutig zum Humaninsulin, dessen ausreichende Bereitstellung gentechnologisch oder aus Schweineinsulin heute kein Problem mehr darstellt. Bei hochgradiger Insulinresistenz müssen zusätzlich Glucocorticoide verabreicht werden.

Eine ernsthafte Bedrohung für den insulinpflichtigen Diabetiker stellt der *hypoglycämische Schock* dar, der alle Schweregrade vom einfachen Schwitzen und Herzklopfen bis zu tiefer Bewußtlosigkeit erreichen kann.

Die charakteristischen Symptome des Schocks sind in Tabelle 16.9 dem Coma diabeticum gegenübergestellt. Die Abgrenzung dieser beiden Comata ist in der Praxis besonders wichtig. Kann die Diagnose nicht sicher gestellt werden, so darf *kein Insulin* gegeben werden, sondern es muß stets zunächst *Glucose* (etwa 2 KHE entsprechen 20 g = 50 ml 40%iger Glucose) *intravenös* verabreicht werden. Bei schweren Schocks kommen längerdauernde Glucoseinfusion, Glucagon und Glucocorticoide zum Einsatz. Häufige und schwere Zuckermangelzustände können besonders im Kindesalter zerebrale Schäden setzen und bei älteren Menschen zu Herzinfarkt und apoplektischen Insulten führen. Der aufmerksame Diabetiker beobachtet die Vorboten des hypoglycämischen Schocks und trifft entsprechende Gegenmaßnahmen durch Einnahme von Zucker, Brot oder Keksen, die er immer mit sich führen soll.

Wegen der Schockgefahr sind insulinpflichtige Diabetiker von einigen Berufen wie Lokführer, Busfahrer, Dachdecker und Schornsteinfeger ausgeschlossen. Ob Hypoglycämien unter Humaninsulin häufiger vorkommen ist bisher nicht eindeutig geklärt.

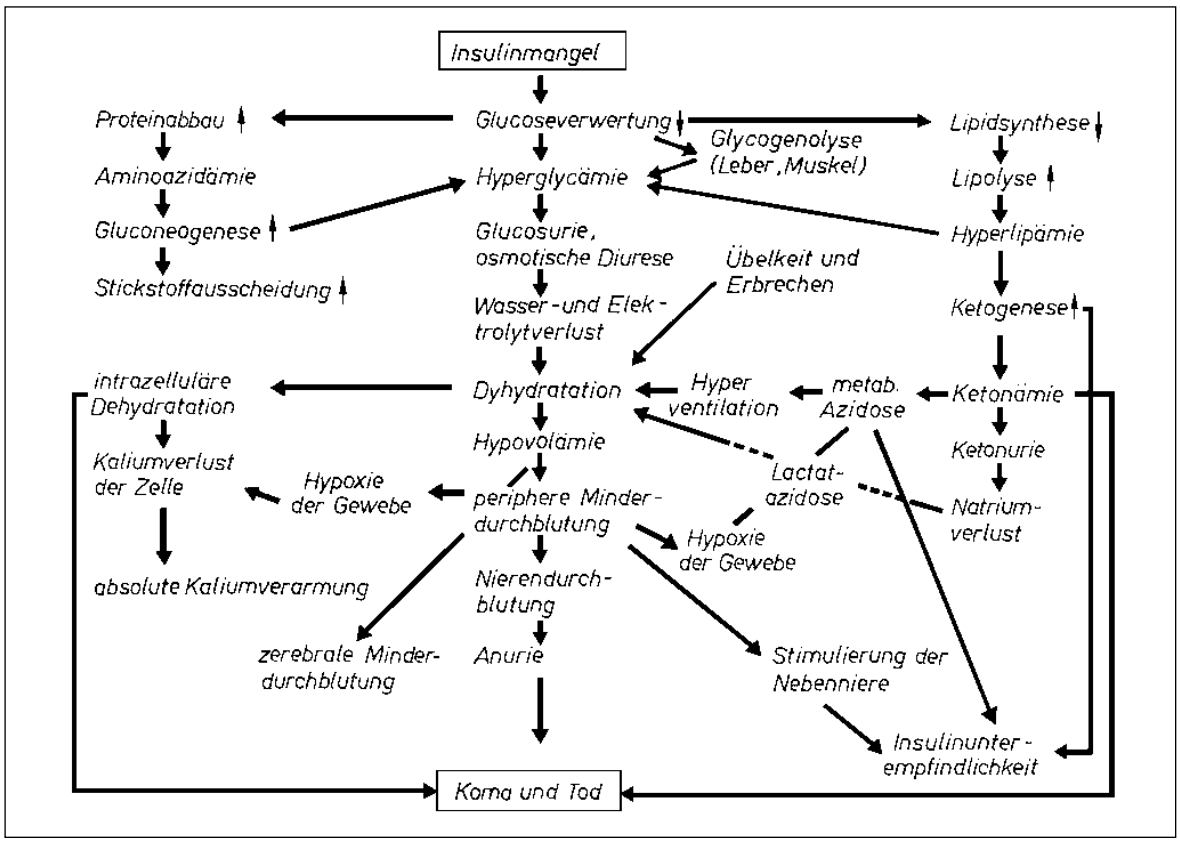


Abb. 16.10 Mechanismen der Komaentwicklung (nach Tepperman)

Zu den wichtigsten akuten Komplikationen des Diabetes mellitus zählt zweifellos das *Coma diabeticum*. Das *ketoazidotische Koma* kündigt sich durch Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Leistungsschwäche an. Hinzu treten die Zeichen der Stoffwechselentgleisung.

Das Koma tritt bisweilen (in etwa 20 %) bei noch unbekanntem Diabetes mellitus auf (Manifestationskoma), es kann sich vornehmlich bei Kindern und Jugendlichen innerhalb von Stunden bis Tagen ausbilden. Weitere Ursachen für die Komaentwicklung bilden schwere Diätverstöße (14 %), akute Infekte (47 %), Unfälle (8 %) und psychische Belastungen. Die Ursache für den Bewußtseinsverlust im diabetischen Koma bildet die Ketoazidose, die durch Insulinmangel ausgelöst ist, was zu schweren Störungen im gesamten Stoffwechselgeschehen führt (Abb. 16.10).

Bei der *klinischen Untersuchung* fallen auf: tiefe Bewußtlosigkeit (bei Vorliegen von Somnolenz, Stupor und Sopor sprechen wir von einem *Praecoma diabeticum*), große und tiefe Atemzüge (Kussmaul-Atmung), Acetongeruch in der Ausatmungsluft, deutliche Exsikkosezeichen (Haut, Zunge und Lippen) sowie weiche Bulbi, normale oder abgeschwächte Reflextätigkeit, niedrige Blutdruckwerte und schneller Puls, subfebrile Temperaturen, krampfartige Leibschmerzen (*Pseudoperitonitis diabetica*) und Erbrechen.

Zur *Standard-Labordiagnostik* gehören neben der Bestimmung von Blut- und Harnzucker der pH-Wert im Blut, Kalium, Natrium im Serum, Hämatokrit, Leukozyten, Hämogramm, Serumosmolarität und Kreatinin bzw. Harnstoff-N. Auch ein EKG sollte immer geschrieben werden.

Eine Sonderform stellt das *hyperosmolare nichtketoazidotische Koma* dar, das sich besonders bei älteren Menschen entwickelt. Bei fehlender Ketoazidose und auffällig starker Hyperglycämie (55,5 mmol/l = 10 g/l und mehr) kommt es infolge Blutzuckererhöhung und Hypernatriämie zur Hyperosmolarität. Der erhöhte Gradient zwischen Blut- und Liquorglucose führt zum osmolaren Ausgleich durch NaCl und zur Hyperelektrolytämie des Liquors. Folge ist eine zerebrale Exsikkose. Der Insulinbedarf ist beim hyperosmolaren nichtketoazidotischen Coma

Tabelle 16.9 Differentialdiagnose zwischen einem hypoglycämischen Schock und einem Coma diabeticum (nach Root u. White)

Schock	Koma
Ursache	
Zu geringe Nahrungsaufnahme	zu geringe Insulinzufuhr
Zu große Insulinzufuhr	vermehrter Insulinbedarf bei Infektionen
Zu starke körperliche Tätigkeit	
Beginn	
Plötzlich oder allmählich, einige Stunden nach der Insulininjektion	allmählich im Verlauf von Stunden bis Tagen
Verlauf	
Beklemmung	Polyurie
Schweißausbrüche	Polydipsie
Doppelsehen	Anorexie
Verwirrtheit	Übelkeit
Hunger	Erbrechen
Kopfschmerzen	tiefe und angestrengte Atmung
Zuckungen	Schwäche
Konvulsionen	Untertemperatur oder Fieber
„Koma“	Leibschmerzen
	„Koma“
Untersuchungsbefunde	
Bleiche und feuchte Haut	gerötete und trockene Haut
Voller und schneller Puls	flacher und schneller Puls
Normale Atmung, evtl. schnarchende Atmung	
normaler oder leicht erhöhter Blutdruck	Kußmaul-Atmung
Weite Pupillen	niedriger Blutdruck
Gesteigerte Reflexe	weiche Augen bulbi
Positiver Babinski	
Laborbefunde	
Harnzucker negativ	Harnzucker positiv
Aceton negativ	Aceton positiv
Acetessigsäure negativ	Acetessigsäure positiv
Niedriger Blutzucker	hoher Blutzucker
Normaler pH-Wert	verminderter pH-Wert

diabeticum trotz stark erhöhter Blutzuckerwerte in der Regel deutlich geringer als beim ketoazidotischen Koma.

Differentialdiagnostisch müssen komatöse Zustände anderer Genese ausgeschlossen werden. In seltenen Fällen tritt besonders bei biguanidbehandelten Diabetikern eine *Lactatazidose* ein. Abzugrenzen sind ferner Urämie, Kreislaufschock bei innerer Blutung und zentrales Koma sowie die selteneren endokrinen Krisen (Tab. 16.9).

Die *Behandlung* des Coma diabeticum setzt ein geschultes Ärzteteam und ein funktionstüchtiges Laboratorium voraus. Nach genügender Absicherung der Diagnose muß die Behandlung des Koma bereits vor der Klinikeinweisung von dem herbeigerufenen Arzt begonnen werden, weil die Prognose sich von Stunde zu Stunde nach Eintritt der Bewußtlosigkeit – besonders bei vorgeschädigtem Kreislauf – verschlechtern kann. Als Initialdosis sind 10–30 IE Normal-Insulin i.m. oder i.v. angemessen. Gleichzeitig sollte eine Infusion (Plasmaexpander, Elektrolytlösung E 75, Natriumbicarbonat oder Infukoll) angebracht, sowie ein Herzglycosid, Kreislaufmittel z. B. Dopamin und Wärme zu gegeben werden.

In der Klinik werden als wichtigste Maßnahmen die Insulinbehandlung, der Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, die Herzkreislauftherapie, die Kontrolle der Nierentätigkeit und die Bekämpfung der zugrunde liegenden Allgemeinerkrankung komplex eingeleitet.

Die anfängliche Insulindosis richtet sich nach der Ausgangsglycämielage und beträgt in den meisten Fällen 20–50 IE Normal-Insulin. Bevorzugt wird heute die Fortsetzung mit kleinen verzettelten Dosen zwischen 4–20 IE Normal-Insulin oder die kontinuierliche intravenöse Insulinzufuhr mit der Infusionspumpe.

Der hypertonen Dehydration des Komatösen wird durch die Zufuhr hypotoner Infusionslösungen nach Art der Rossier-Lösung: 300 ml physiologische NaCl-Lösung (9 g/l), 300 ml Natriumbicarbonatlösung (14 g/l) und 500 ml Aqua bidest. entgegengewirkt.

Bei allmählichem Blutglucoseabfall auf 16,5 mmol/l (3 g/l) werden Fructose- oder Glucoselösungen (50 g/l) infundiert. Die Gesamtflüssigkeitsmenge kann bei einem jüngeren Patienten 6 l/24 h betragen; sie sollte bei älteren Menschen 4 l/24 h nicht überschreiten, um ein Lungenödem zu vermeiden.

Da es mit Einsetzen der Insulinbehandlung zu einem Abstrom von Kalium in die Zelle kommt, müssen bei Hypo- oder Normokaliämie von Beginn an 20–40 mmol/Kalium/d infundiert werden (Gesamtdosis 200–300 mmol/24 h).

Bei Oligo-Anurie ist Vorsicht geboten. Zu den weiteren wichtigen Maßnahmen gehören die Behandlung mit Herzglycosiden, Antibiotika und gegebenenfalls Kreislaufmitteln wie Adrenalin und Angiotensin.

Bei der Sonderform des hyperosmolaren nichtketoazidotischen Koma sollte auf Natriumbicarbonat verzichtet werden. Im Vordergrund stehen die Insulintherapie sowie die Wiederauffüllung des Kreislaufs mit hypotonen Elektrolytlösungen und Plasmaexpandern.

Nach Abklingen des komatösen Zustandes sollte so früh wie möglich mit der oralen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr begonnen werden, und zwar zunächst mit kochsalzhaltigem Haferschleim, Obst und Obstsäften, danach mit einer fettarmen eiweißhaltigen Übergangskost. Um eine Wiederholung des Koma zu vermeiden, muß jeder Patient anschließend einer intensiven Schulung und fürsorgerischen Betreuung unterzogen werden. Zudem ist die Ursache der Komaentstehung zu klären.

Als Begleitkrankheiten sind bei ungenügend eingestelltem diabetischem Stoffwechsel bakterielle Infektionen und Mykosen häufiger anzutreffen als bei Nichtdiabetikern.

Die verminderte Widerstandsfähigkeit des Zuckerkranken äußert sich in hartnäckiger Furunkulose, Balanitis, Vulvovaginitis, Candida-Mykose, Erythrasma und Epidermophytie. Häufig kommt es zu Harnwegsinfektionen. Die Pyelonephritis ist die häufigste Nierenerkrankung des Diabetikers.

Sie beeinflußt die diabetische Angiopathie ungünstig und wird heute dem Begriff *diabetische Nephropathie* mit unterstellt. Die Behandlung der Harnwegserkrankungen bedarf der gleichen Konsequenz wie beim Stoffwechselgesunden. Die Lungentuberkulose spielt heute dank der generell erfolgreichen Zurückdrängung dieser Infektionskrankheit in Deutschland bei Diabetikern nicht mehr die große Rolle als gefährliche Doppelkrankheit. Für die spezialisierte Behandlung stehen Spezial-Sanatorien zur Verfügung.

In der Schwangerschaft kann eine latente Kohlenhydratstoffwechselstörung manifest und ein bereits bekannter Diabetes verschlechtert werden.

Durch die Konzentration der Betreuung in Zentren, in denen Geburtshelfer, Diabetologen und Pädiater gemeinsam über Schwangerschafts-, Geburtsverlauf und Aufzucht des Neugeborenen wachen und in denen alle apparativen Voraussetzungen (Kardiotokographie, B-Bild-Sonographie u. a.) gegeben sind, konnte die perinatale kindliche Mortalität auf 6–8 % gesenkt werden. Zu beachten ist jedoch, daß die Feten diabetischer Mütter zu hohen Geburtsgewichten (mehr als 4500 g) neigen und eine vermehrte Disposition zu Hydramnion und Mißbildungen gegeben ist. Zu fordern ist eine optimale Stoffwechseleinstellung schon zum Zeitpunkt der Konzeption.

Während der Schwangerschaft ist eine euglycämische Stoffwechsellage zu fordern bei intensiver Überwachung und Verwendung hochgereinigter Insuline. Die Entbindung zum Termin ist anzustreben, wenn durch Ultraschalluntersuchung eine unauffällige Gewichtsentwicklung des Feten gegeben ist und die Reifebestimmung des Muttermundes dem Termin entspricht.

Bei Verdacht auf Retardierung bzw. Fetopathie ist eine vorzeitige Entbindung angezeigt. Die Kaiserschnittrate ist bei diabetischen Schwangeren höher als bei nichtdiabetischen. Bei gut geführten diabetischen Schwangeren scheint die Gestoseneigung, die Frühgeburtenneigung und die Pyelonephritis nicht häufiger als bei Stoffwechselgesunden. Die relativ häufig vorkommende Schwangerschaftsglucosurie ist durch ein Absinken der Nierenschwelle bedingt und post partum reversibel. Zur Einordnung eines Gestationsdiabetes sollte nach der Entbindung stets ein Glucosebelastungstest durchgeführt werden.

Durch einen operativen Eingriff ist der Zuckerkranke stärker gefährdet als der Stoff-

wechselgesunde. Bei allen größeren Operationen muß daher in der Vorbereitungsphase unter Bettruhe auf Normal-Insulin übergegangen werden.

Am Operationstag erhält der Patient eine Infusion mit 5%iger Glucose (insgesamt zumeist 50–75 g Glucose). Die Insulindosierung in 3–4 Portionen/24 h wird aus den aktuellen Blutzuckerwerten abgeleitet, die während der Operation halbstündlich, später 2- bis 4stündlich vorgenommen werden müssen. Der Blutzucker sollte bei 11,0 mmol/l (2 g/l) gehalten werden.

Schwere Ketoazidosen oder drohende Comata sind absolute Kontraindikationen für chirurgische Behandlungsmaßnahmen.

Mit zunehmender Diabetesdauer stellen sich bestimmte Veränderungen am Gefäßsystem ein, die unter dem Begriff diabetisches Spätsyndrom zusammengefaßt werden. Es wird zwischen einer *Makroangiopathie* (Koronarerkrankungen, periphere und zerebrale arteriosklerotisch bedingte Durchblutungsstörungen) und einer *Mikroangiopathie* (Netzhautgefäße, glomerulärer Apparat der Nieren, peripheres und viszerales Nervensystem, periphere Gliedmaßenarterien) unterschieden.

Bei der *diabetischen Retinopathie* werden am Augenhintergrund Mikroaneurysmen und punktförmige Sanguinationen (RI), Exsudate und/oder Ödeme (RII) sowie Gefäßneubildungen und -proliferationen (RIII = Retinitis proliferans) gesehen. Durch Glaskörpereinblutungen und Netzhautablösung kann es zur Erblindung kommen (2% aller Diabetiker!). Die Therapie besteht in einem rechtzeitigen gezielten Einsatz von Licht- und Laser-Koagulationsverfahren, medikamentös hat Dobesilat-Calcium Bedeutung erlangt. Jährliche Untersuchungen des Augenhintergrundes sind bei Diabetikern erforderlich.

Eine weitere Augenkomplikation ist die *diabetische Katarakt*, die sich häufig bereits vor dem 40. Lebensjahr einstellt.

Die *diabetische Nephropathie* ist pathogenetisch durch eine noduläre oder diffuse Glomerulosklerose gekennzeichnet, die sich klinisch durch eine konstante Proteinurie von mehr als 0,5 g/24 h zu erkennen gibt und bei der es im weiteren Verlauf zu einem progredienten Abfall der glomerulären Filtrationsrate und schließlich im Verlauf von Jahren zur terminalen Niereninsuffizienz kommt. Neben dieser als Kimmelstiel-Wilson-Syndrom bezeichneten Nierenkomplikation wird die begleitende *Pyelonephritis* (mit besonderer Neigung zur *Papillennekrose*!) als die häufigste diabetische Nierenerkrankung sowie die Arterio- und Arteriolosklerose der Nieren heute in den klinischen Begriff der diabetischen Nephropathie einbezogen.

Hypertonie, Ödeme, Leukozyturie, Bakteriurie, Hämaturie und Zylindrurie ergeben ein buntes Symptomenbild. Die Häufigkeit der diabetischen Nephropathie wird mit etwa 30% der Typ-I-Diabetiker angegeben. Einer Mikroalbuminurie von 30–300 µ/min wird eine prognostische Bedeutung für das spätere Auftreten einer diabetischen Nephropathie beigemessen, ebenso die Rolle als prädiktiver Faktor von Varianten der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie.

Der *diabetische Fuß* auf dem Boden einer Mikrozirkulationsstörung hat eine multifaktorielle Genese.

Infolge trophischer Störungen bei diabetischer Neuropathie (Anhydrose, vermindertes Schmerzempfinden) kommt es über Mikroläsionen und Druckstellen zur superinfizierten Gangrän und zur Osteopathie. Eine Behandlung ist besonders im Frühstadium wichtig (Selbstkontrolle der Füße).

Die *diabetische Gangrän* („Zuckerbrand“) erfordert eine geduldige, möglichst konservative Therapie, solange nicht eine gleichzeitige Makroangiopathie zur Ablatio der entsprechenden Extremität zwingt. Systemische und lokale Antibiotikatherapie, Wundreinigung, Ruhigstellung und Durchblutungsförderung haben ansonsten Vorrang. Eine Überführung in Mumifikation und Demarkierung des betroffenen Abschnitts ist anzustreben (Abb. 16.11 a–d).

Metabolische Prozesse rufen Veränderungen der Achsenzylinder und der Myelinscheiden von Hirn- und Spinalnerven und damit das Bild der *diabetischen Neuropathie* hervor (Abb. 16.12). Hinzu treten mikroangiopathische Schädigungen der Vasa nervorum. Als Frühsymptom gilt eine Störung des Vibrationsempfindens.

Überdies treten Parästhesien, heftige Schmerzattacken sowie Muskelschwäche auf. Bei Beteili-

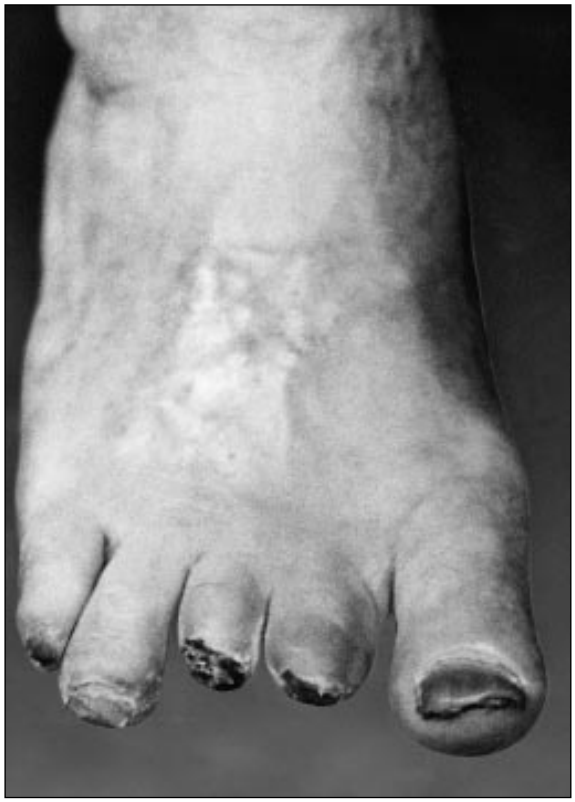


Abb. 16.11 a Diabetische Gangrän



Abb. 16.11 b Diabetische Gangrän



Abb. 16.11 c Diabetische Gangrän

gung vegetativer Nerven kommt es zu Blasen- und Mastdarmstörungen, verzögerter Magenentleerung, gestörter Orthostasereaktion, nächtlichen Durchfällen und beeinträchtigter Sexualfunktion. Die Behandlung besteht in einer Stoffwechseloptimierung, der Gabe der Vitamine B_1, B_6 und B_{12} sowie Thioctacid (Orotsäure) bei sensiblen Störungen.



Abb. 16.11 d Diabetische Gangrän



Abb. 16.12 Druckulzera bei diabetischer Neuropathie

16.3.3 Diabetes renalis und Melliturien im engeren Sinne

Der Diabetes renalis ist eine dominant vererbte Störung der Tubulusfunktion der Nieren mit konstanter Glucosurie bei Normoglycämie und unauffälligem Glucosetoleranztest, Die erworbene Form des Diabetes renalis ist gelegentlich bei organischen Nierenschädigungen anzutreffen.

Für die Pathogenese des Diabetes renalis ist bedeutsam, daß die Eintrittsschwelle für Glucose erniedrigt ist. Das tubuläre Transportmaximum für Glucose (TmG) kann dabei normal (Typ B) oder auch vermindert sein (Typ A).

Die Symptomatik fehlt bis auf gelegentliche Müdigkeit. Die Diagnose ist zumeist ein Zufallsbefund.

Differentialdiagnostisch sind Abgrenzungen von und Kombinationen mit dem Diabetes mellitus zu beachten. In der Gravidität liegt ebenfalls eine erniedrigte Nierenschwelle für Glucose vor.

Eine Behandlung entfällt.

Pentosen werden im Harn alimentär nach Genuß von Pflaumen, Kirschen oder Weintrauben bzw. im Rahmen einer autosomal rezessiv vererbbaren Stoffwechselanomalie auf dem Boden eines Xylitdehydrogenasemangels als L-Xylulose ausgeschieden (*Pentosurie*).

16.3.4 Hypoglycämien

Als nichtdiabetische Störungen des KH-Stoffwechsels können insulinproduzierende Inselzelltumoren, mesotheliale und Lebertumoren, Leberzirrhose und reaktive Hypoglycämien (Alkohol, Leucin, KH-reiche Mahlzeiten) zur Hypoglycämie führen.

Symptome: Nur die akuten Formen führen zur Bewußtlosigkeit. Chronische Zustände können unter dem Bild psychiatrischer Erscheinungen und zerebraler Anfälle verlaufen.

Untersuchungsgang und Befunde s. hypoglycämischer Schock, Abschn. 3.2.

Die Therapie unterscheidet sich in der akuten Phase nicht von dem im Diabeteskapitel skizzierten Vorgehen. Bei hypoglycämisierenden Tumoren ist Diazoxid 2 bis 8 mg/d angezeigt (Nebenwirkungen: Ödeme, Lanugo-Behaarung, Leukozytopenie, gastrointestinale Beschwerden). Bei Inoperabilität wird zusätzlich Streptozotocin verwendet.

16.3.5 Andere Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Bei der *Galactosämie* fehlt die Galactotransferase, wodurch sich Galactose-1-Phosphat aufstaut. Führende Schadenszeichen sind Leberzirrhose, Katarakt und Oligophrenie. Die frühzeitige Vermeidung von Galactose und Lactose in der Kost ist sehr wichtig; die Kinder müssen u. a. milchfrei ernährt werden.

Die *hereditäre Fructoseintoleranz* beruht auf einer Inaktivität der Phosphofructaldolase in Leber, Niere und Dünndarmepithel, wodurch das Fructose-1-Phosphat kumuliert. Wegen der sich entwickelnden Organstörungen mit Hypoglycämie sind Fructose (Obst, Rohrzucker, Honig) und Sorbit aus der Nahrung zu eliminieren. Die *Fructosurie* ist hingegen eine harmlose Anomalie. *Kohlenhydratdigestions-* und *-malabsorptionsstörungen* können Enzymdefekte (z. B. ein Saccharase- oder Lactasemangel) zugrunde liegen. Die Störungen können sich im Erwachsenenalter verlieren.

Schwere Hypoglycämien und Organschädigungen werden durch die rezessiv vererbbaren *Glycogenosen* (Glycogenspeicherkrankheiten) hervorgerufen. Beim Typ I (v. Gierke) fehlt die Glucose-6-Phosphatase. Es treten Kleinwuchs, Hepatomegalie, Ketose und Hyperlipämie auf. Glycogen wird in der Leber und in den Nieren ge-

speichert. Beim Typ II (Pompe) prävaliert die Einlagerung in Herz- und Skelettmuskulatur. Die Typen III-V (bzw. VIa bis X) weisen weitere unterschiedliche Enzymdefekte auf. Die den meisten Formen eigene Tendenz zur Hypoglycämie läßt sich durch reduzierte KH-Zufuhr verteilt über 8 und mehr Mahlzeiten abbauen. Phenytoin soll durch eine Enzyminduktion wirksam sein.

16.4 Störungen des Lipidstoffwechsels

16.4.1 Vorbemerkungen

Bei den Lipiden lassen sich folgende physiologisch wichtige Hauptgruppen unterscheiden: die *Fettsäuren*, die *Triglyceride* oder Neutralfette, das *Cholesterol* und die *Phospholipide*. Alle diese natürlich vorkommenden Substanzen sind mehr oder weniger wasserunlöslich und chemisch unterschiedlich aufgebaut.

Für eine krankhafte Vermehrung oder Verminderung der Blutfette werden folgende Bezeichnungen verwendet:

- *Hyperlipämie* (= lipidbedingte Trübung des Blutserums)
- *Hyperlipidämie* (= Vermehrung der Gesamtlipide des Blutes)
- *Hypertriglyceridämie* (= Vermehrung des Triglyceridgehalts des Serums)
- *Hypercholesterolämie* (= Vermehrung des Cholesterolgehalts des Serums)
- *Hyperlipazidämie* (= Vermehrung der Fettsäuren des Serums).

Eine Verminderung der Blutfette wird mit der Vorsilbe „Hypo-“ versehen.

Nach der Fettabsorption aus der Nahrung erfolgt der Lipidtransport im Blut als *Lipoprotein*.

Die Lipoproteinbildung vollzieht sich größtenteils in der Leber und teilweise im Dünndarm. Zur Darstellung der Fett-Eiweiß-Komplexe stehen die *Ultrazentrifugierung*, die *Elektrophorese*, die *Salzfällung* und *immunologische Tests* zur Verfügung. Klinisch sind die beiden zuerst genannten Verfahren von Bedeutung.

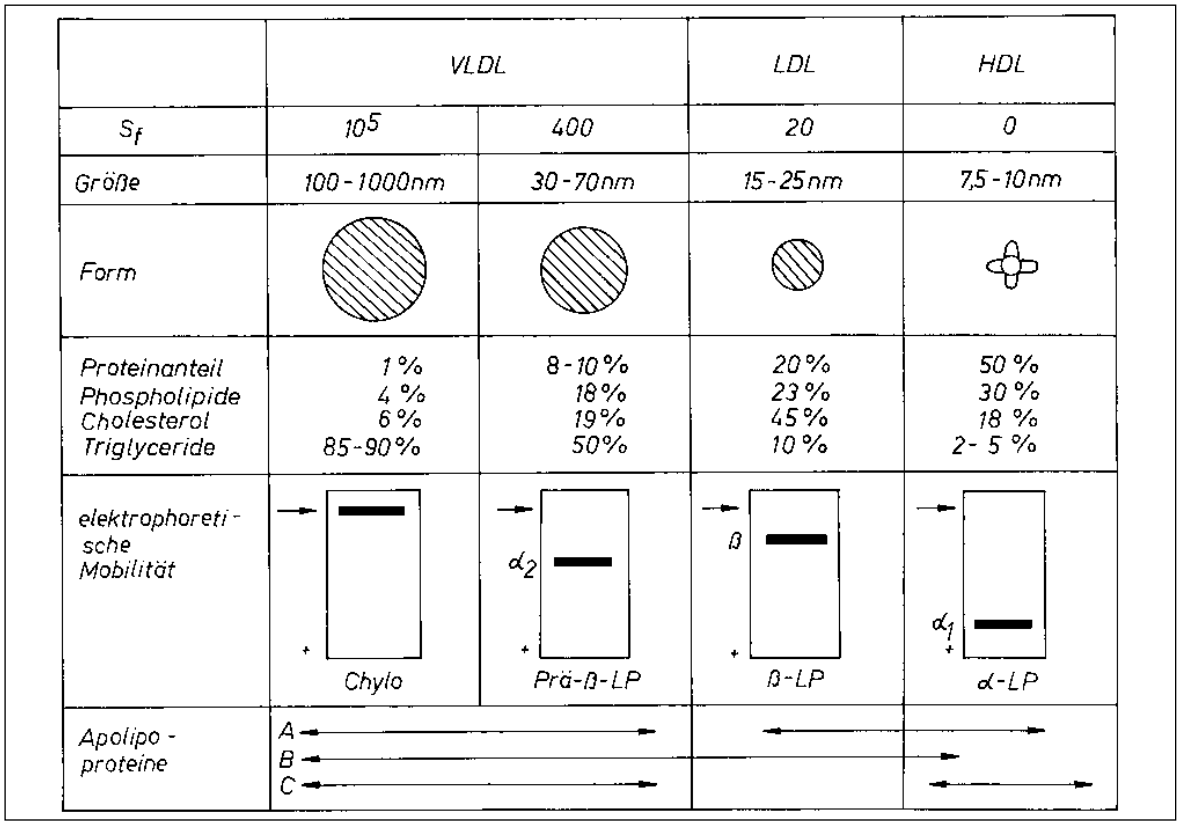


Abb. 16.13 Die Lipoproteine des menschlichen Blutes (nach Seidel)

Tabelle 16.10 Diagnostik und Einteilung primärer und sekundärer Hyperlipoproteinanämien

Primäre HLP	Sekundäre HLP
Genetische Verankerung Frühzeitige Arteriosklerose mit Komplikationen Xanthomatose Pankreatitis Pathologische Glucosetoleranz Fettleber Enzymdefekt (PHLA)	*endokrinologische Erkrankungen und Stoffwechselleiden* Diabetes mellitus Glycogenose Adipositas Hyperuricämie, Gicht Hypothyreose Morbus Cushing Akromegalie Gravidität Kontrazeptiva *Leber- und Pankreaserkrankungen* biliäre Zirrhose Cholestase ZIEVE-Syndrom Pankreatitis *Dys- und Paraproteinämie* nephrotisches Syndrom chronisches Nierenversagen Plasmazellen Makroglobulinämie *Nahrungseinflüsse* Hunger KH-reiche Kost, Fettbelastung Alkohol

Tabelle 16.11 Primäre Hyperlipoproteinämien (modifiziert nach Assmann, 1988)

	KHK-Risiko	Pankreatitisrisiko	Plasmacholesterol	Plasmatriglyceride	Lipoprotein-Phänotyp	Symptome (falls vorhanden)
Gewöhnliche („polygene") Hypercholesterolämie	+	–	↑	N	II a	Arcus corneae, Xanthelasma
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie	++	–	↑ oder N	↑ oder N	II a, II b oder IV	Arcus corneae, Xanthelasma
Familiäre Hypercholesterolämie	+++	–	↑↑↑	N oder ↑	II a oder II b	Tendinöse Xanthome (Fingerextensor, Achillessehnen), Arcus corneae, Xanthelasma, Aortenstenose
Remnant-Hyperlipidämie	+++	±	↑↑↑	↑↑	III	Tuberöse Xanthome, (Ellenbogen), Handflächenxanthome, Tendinöse Xanthome
Chylomikronämie-Syndrom	–	+++	↑	↑↑↑	I oder V	Eruptive Xanthome (Gesäß, Ellenbogen), Lipaemia retinalis, Hepatosplenomegalie
Familiäre Hypertriglyceridämie	?	++	↑	↑↑	IV oder V	Eruptive Xanthome (Gesäß, Ellebogen), Lipaemia retinalis, Hepatosplenomegalie
Hyper-α Lipoproteinämie	–	–	↑	N	(erhöhte HDL-Cholesterolwerte)	–
Hypo-α-Lipoproteinämie	++	–	↑	N	–	–

Es lassen sich 4 Lipoproteinklassen voneinander unterscheiden, die unterschiedliche Größe besitzen, deren Fett-Eiweiß-Relation verschieden ist und die verschiedene Apolipoproteine (Eiweißanteil des Lipoproteins) enthalten.

Einzelheiten sind Abbildung 16.13 zu entnehmen.

Den Dichteklassen der Ultrazentrifuge nach werden unterschieden:

- *very low density lipoproteins* (VLDL) = Lipoproteine mit sehr geringer Dichte
- *low density lipoproteins* (LDL) = Lipoproteine mit geringer Dichte
- *high density lipoproteins* (HDL) = Lipoproteine mit hoher Dichte.

Diesen Klassen entsprechen als elektrophoretisch charakterisierte Banden

- die *Chylomikronen* und *Prä-β-Lipoproteine*
- die β-*Lipoproteine*
- die α-*Lipoproteine*.

Die *Apolipoproteine A*, *B* und *C* werden durch immunologische und chemische Methoden erfaßt und lassen sich nach ihrer unterschiedlichen Polypeptidzusammensetzung weiter unterteilen.

Bei Störungen des Lipidstoffwechsels verwendet man häufig die Dachbezeichnungen *Hyper-* und

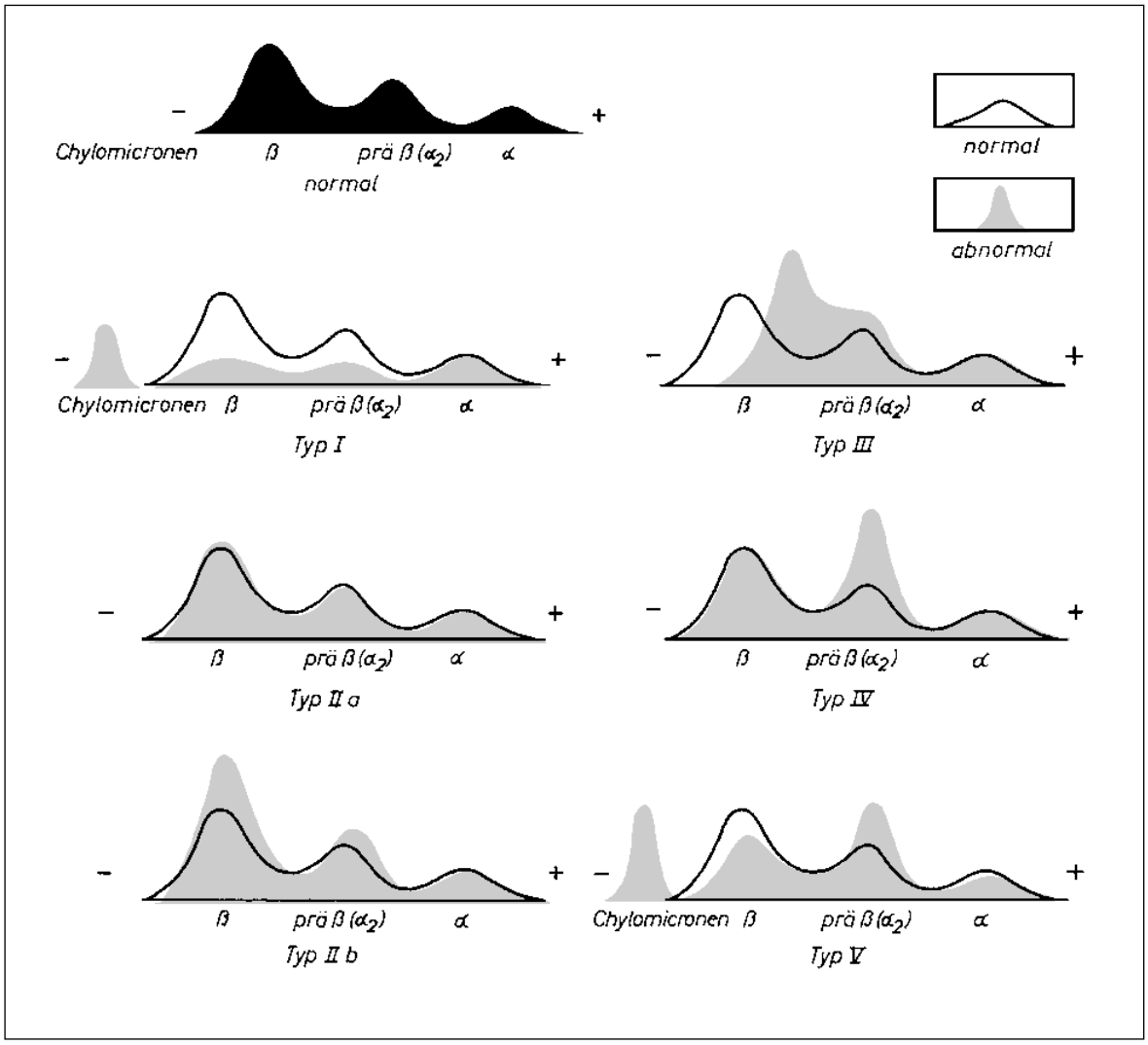


Abb. 16.14 Lipoproteinelektrophorese-Spektren bei primären Hyperlipoproteinämien



Abb. 16.15 a Xanthelasmata und tuberöse Xanthome bei familiärer Hypertriglyderidämie (a–c)

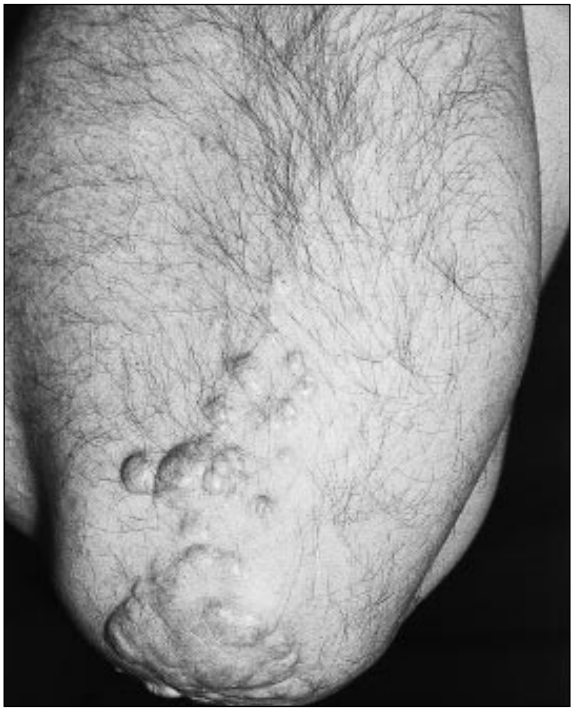


Abb. 16.15 b Xanthelasmata und tuberöse Xanthome bei familiärer Hypertriglyderidämie (a–c)



Abb. 16.15 c Xanthelasmata und tuberöse Xanthome bei familiärer Hypertriglyderidämie (a–c)

Hypolipoproteinämien, die mit charakteristischen Veränderungen einzelner Lipidfraktionen und Apoproteinanteile verknüpft sein können.

Eine zweite Gruppe von Erkrankungen des Lipidstoffwechsels sind die *Lipidspeicherkrankheiten* oder *Thesaurismosen*, die aber keine Abweichungen in den Blutlipidfraktionen aufweisen.

16.4.2 Hyperlipoproteinämien

Hyperlipoproteinämien (HLP) kommen bei 10–30 % der Kranken interner Kliniken und bei etwa 7 % unausgewählter Bevölkerungsgruppen (Dresdener Studie) vor.

Pathogenetisch lassen sich *primäre* und *sekundäre* HLP-*Formen* unterscheiden (Tab. 16.10).

Primäre Hyperlipoproteinämien sind nach der Häufigkeit geordnet in Tabelle 16.11 aufgeführt.

Für den praktisch-klinischen Gebrauch ist die von der elektrophoretischen Abtrennung pathologischer Lipoproteinmuster abgeleitete *Typendifferenzierung nach Fredrickson* noch immer anschaulich.

Anamnestisch sollte nach Stoffwechselstörungen beim Patienten und seiner Familie, besonders nach der Zuckerkrankheit, der Fettsucht und der Gicht gefragt werden. Hinweisend auf primäre Formen der Hyperlipoproteinämien kann auch das Auftreten von Infarkten und Angioorganopathien im jugendlichen Alter sein, ferner das wiederholte Auftreten pankreatitischer Schübe, die ursächlich nicht geklärt werden konnten. Einige Patienten klagen über Kopfdruck, Parästhesien der Gliedmaßen, Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden. Zumeist verlaufen die Hyperlipoproteinämien allerdings über Jahre hinweg symptomlos. Bei der klinischen Untersuchung weisen in 14 % der Fälle *Xanthome* und *Xanthelasmen* (Abb. 16.14 und 16.15) auf die Fettstoffwechselstörung hin. Dabei handelt es sich um rötlich-gelbe Einlagerungen von Cholesterol und Lipidsubstanzen, die tendinös, tuberös und eruptiv auftreten können. Darüber hinaus gibt es keinen obligaten klinischen Befund. Manche Patienten haben einen Arcus lipoides corneae, einige eine Hepatosplenomegalie als Ausdruck einer Organverfettung.

Richtungsweisend für die Diagnose sind Blutuntersuchungen.

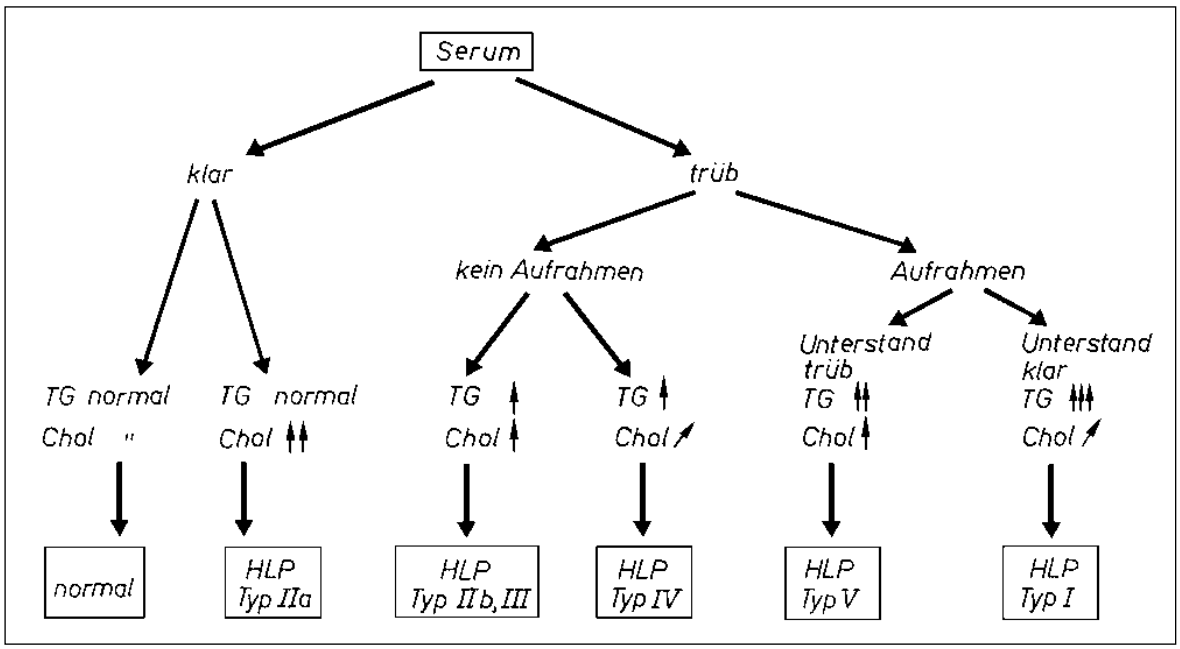


Abb. 16.16 Hyperlipoproteinämie-Vorfelddiagnostik (nach Havel)

Die Diagnostik verfolgt das Ziel, den atherogenen Risikofaktor HLP rechtzeitig zu erkennen und frühzeitig eine aussichtsreiche Behandlung einzuleiten, bevor bei dem Patienten Gefäßkomplikationen auftreten.

Vorrangig muß geklärt werden, ob eine primäre vererbte oder eine sekundäre Form vorliegt.

Zur *Standarddiagnostik* gehört die Inspektion des Blutserums. Daran schließen sich die Bestimmung der Triglyceride und des Cholesterols an. Serumtrübung (n. 24 Std. bei +4° C), Triglycerid- und Gesamtcholesterolgehalt gestatten eine grobe Unterteilung nach dem Havel-Schema (Abb. 16.16).

Als besonders atherogen gilt die LDL-Cholesterol-Fraktion, die mit Hilfe der Friedewald-Formel (bei Triglyceridwerten < 4,6 mmol/l = 400 mg/dl) ermittelt werden kann:

LDL-Chol. = Gesamtchol. – (Triglyceride/5 + HDL-Chol.)

Dem HDL-Cholesterol kommt in gewissem Umfang eine antiatherogene Wirkung zu. Der Quotient Gesamtcholesterol : HDL-Cholesterol soll möglichst den Wert von 5 unterschreiten.

Das Lipoprotein (a) = Lp(a) wird als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose diskutiert. Durch seine Homologie zum LDL und zum Plasminogen stellt es wahrscheinlich eine Verbindung zwischen dem Cholesterolstoffwechsel und dem Gerinnungssystem dar. Normalwerte 20–30 mg/dl.

Sowohl die Senkung des LDL-Cholesterols als auch eine Erhöhung des HDL-Cholesterols haben eine Verminderung der Infarktinzidenz zur Folge.

Remnant-Hyperlipidämie (Syn: Typ III-Hyperlipoproteinämie)

Bei trübem Serum sind Triglyceride und Cholesterol erhöht. Als charakteristisch gelten Hautxanthome in den Handflächenfalten und im Ellenbogenbereich.

Im Labor findet man in der Regel einen Apolipoproteinphänotyp E2/2.

Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie

Diese Hyperlipoproteinämieform wird autosomal-dominant vererbt und läßt unterschiedliche Hyperlipidämiemuster innerhalb einer Familie in Abhängigkeit von einer bevorzugten VLDL- oder LDL-Vermehrung zu. Pathogenetische Grundlage ist die Vermehrung des Apolipoprotein B. Mit der familiären kombinierten Hyperlipoproteinämie ist vor allem bei mäßiggradiger Triglycerid- bzw. Cholesterolvermehrung und vorhandener Anamnese einer koronaren Herzkrankheit beim Patienten oder seinen Familienangehörigen zu rechnen (Abb. 16.17 a–d).

Lipoprotein-Normwerte und Therapieziel

	Gesamt-Cholesterol (mg/dl) §	LDL-Cholesterol (mg/dl)	HDL*-Cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
Koronargesunde, keine AVK (keine Risikofaktoren, leere Familienanamnese)	bis 6,21 (240)	bis 4,66 (180)	über 1,03 (35–40)	bis 2,28 (200)
Koronargesunde, keine AVK (mit Risikofaktoren, positive Familienanamnese)	bis 5,18 (200)	bis 4,14 (160 (150)**)	über 1,03 (35–40)	bis 2,28 (200)
Koronarkranke oder Patienten mit AVK	bis 4,66 (180)	bis 2,59 (135**)	über 1,03 (35–40)	bis 1,71 (200)

Umrechnung in Stoffmengenkonzentration: Cholesterol: mg/dl × 0,0259 = mmol/l; Triglyceride: mg/dl × 0,0114 = mmol/l

AVK-arterielle Verschlußkrankheit

Risikofaktoren sind (u. a.): Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas, niedrige HDL-Spiegel, hohe Lp (a)-Spiegel, Cardio-/Cerebrovaskuläre Erkrankungen in der Familie.

* bei Frauen über 40–45 mg/dl (Absolutwerte variieren nach Methode)
** nach neueren Prospektivdaten und Ergebnissen von Regressionsstudien sind LDL-Richtwerte noch niedriger anzusiedeln bis max. 120 mg/dl, in der Tendenz sogar noch niedriger, bis 100 mg/dl, um Stillstand oder Regressionen der Arteriosklerose zu erreichen.

§ Entscheidend ist das LDL-Cholesterin. Bei hohem HDL-Cholesterin kann trotz hohem Gesamt-Cholersterin das LDL-Cholesterin normal sein.

Chylomikronensyndrom

Dieser seltenen Störung liegt ein Mangel an Lipoproteinlipase oder an Apo-CII zugrunde. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Zur Symptomatik gehören Abdominalkoliken und schubweise Xanthomeruptionen verbunden mit akuter Pankreatitis. Ein erhöhtes koronares Risiko besteht nicht. Ovulationshemmer können dieses Syndrom bei genetischer Belastung auslösen.

Die Triglyceride sind massiv vermehrt, die Chylomikronen flottieren im 24-Std.-Kühlschranktest in eine rahmige Oberschicht.

Familiäre Hypertriglyceridämie

Sie ähnelt im klinischen Bild der vorhergehenden Form. Bei reiner VLDL-Vermehrung (endogene Hypertriglyceridämie) ist sie leichter ausgebildet, bei der schweren Verlaufsform kommt die Chylomikronämie hinzu. Das atherogene Risiko dieser Störung ist mittelgradig, die größere Gefahr liegt in pankreatitischen Schüben. Häufig tritt auch ein Diabetes mellitus auf.

Hyper-α-Lipoproteinämie

Diese als „Langlebigkeitssyndrom“ bezeichnete Abweichung von der Norm hat keinen Krankheitswert. Neben dem familiären Auftreten wird der Estrogensubstitution bei postmenopausalen Frauen eine auslösende Bedeutung zuerkannt.

Die Behandlung primärer und sekundärer Hyperlipoproteinämien konzentriert sich zunächst auf folgende Punkte:

- Gewichtsnormalisierung
- Bemessung der Cholesterolzufuhr auf 300 mg täglich und des Fettanteils in der Nahrung auf 30 % der Kalorienzufuhr
- Fettzusammensetzung
  10 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren
  10 % einfach ungesättigte Fettsäuren
  10 % gesättigte Fette

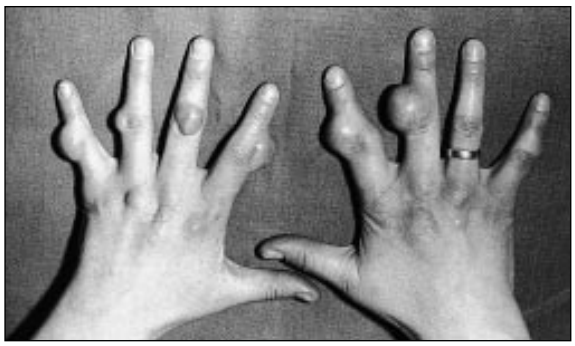


Abb. 16.17 a Homozygote familiäre Hypercholesterolämie (a–d) 32jährige Patientin. Cholesterol 26 mmol/l, stenosierende Koronarsklerose



Abb. 16.17 b Homozygote familiäre Hypercholesterolämie



Abb. 16.17 c Homozygote familiäre Hypercholesterolämie



Abb. 16.17 d Homozygote familiäre Hypercholesterolämie

▶ Zufuhr einer ballaststoffreichen Kost

Die medikamentöse Therapie erfolgt zweckmäßigerweise nach den Empfehlungen der Nationalen Cholesterin-Initiative 1990 (Tab. 16.12).

16.4.2.2 Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Als sekundär oder symptomatisch werden Lipidstoffwechselstörungen aufgefaßt, wenn die Behandlung einer bestehenden Grundkrankheit gleichzeitig die HLP bessert. Tabelle 16.10 gibt eine Übersicht der wichtigsten symptomatischen HLP-Formen.

16.4.3 Hypolipoproteinämien

Durch autosomal-rezessiv vererbten genetischen Mangel an Lipoproteinen werden die An-α–Lipoproteinämie (Tangier-Disease) und die A-β–Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom, Akanthozytose) verursacht. Die Tangier-Krankheit läßt sich elektrophoretisch durch ein *Fehlen von α-Lipoproteinen* im Serum nachweisen. Die Störung führt zu einer Speicherung von Cholesterolestern in verschiedenen Organen, besonders im Monozyten-Makrophagen-System. Charakteristisch ist eine Vergrößerung der Tonsillen, die gelblich-weiß verfärbt sind. Im Knochenmark sind Schaumzellen nachweisbar.

Das *Fehlen der β-Lipoproteine* beim Bassen-Kornzweig-Syndrom ist durch die Abwesenheit des mikrosomolen (Triglyzerid-)Transfer-Proteins bedingt. Die Kranken sind unfähig, Nahrungsfett zu absorbieren, es kommt zur Steatorrhoe. Außerdem führen tiefgreifende Störungen im Aufbau verschiedener Zellmembranen zu charakteristischen Veränderungen.

Die Erythrozyten nehmen eine „stachlige" Struktur an (Akanthozytose), ihre Überlebenszeit ist verkürzt. Sekundäre Veränderungen am Zentralnervensystem führen zu ataxieähnlichen neuromuskulären Symptomen, außerdem ist eine Retinitis pigmentosa festzustellen. Weniger ausgeprägt sind die Störungen bei der familiären Hypo-β-Lipoproteinämie.

Die beschriebenen Hypolipoproteinämien sind selten, eine kausale Therapie gibt es nicht.

Differentialdiagnostisch sind sekundäre Hypolipoproteinämien abzugrenzen, die durch verminderte Synthese, Malabsorption oder verstärkten Katabolismus entstehen.

Tabelle 16.12 Medikamentöse Therapie der Hyperlipoproteinämien (nach den Empfehlungen der Nationalen Cholesterin-Initiative 1990)

Ver fügbare Pharmaka	Ionenaustauscher HMG-CoA-Reduktasehemmer = Statine Nikotinsäure Fibrate		
Indikations-muster	Chol. ↑ TG ↔	Chol. ↑ TG ↑	Chol. ↔ TG ↑
	Statine Ionenaustauscher Nikotinsäure	Statine Ionenaustauscher Fibrate Fibrate + Ionenaust.	Nikotins. Fibrate
	familiäre Hypercholest.	Remnant-HLP	familiäre Hypertrigly-zerid.
	Ionenaustauscher Statine Nikotinsäure Statine + Ionenaust.	Nikotinsäure Fibrate Statine	Nikotinsäure Fibrate
	medikamentöse Therapieresistenz		
Plasmapherese	LDL-Apherese HELP-Methode		
Operative Verfahren	portocavaler Shunt Lebertransplantation partiell. intest. Bypass		

16.4.4 Lipidspeicherkrankheiten (Lipidosen)

Die Lipidspeicherkrankheiten beruhen auf einem genetischen Defekt, der zum Mangel eines lysosomalen Enzyms führt. Dadurch kommt es zur Ablagerung von abzubauendem Material in den sog. sekundären Lysosomen. Die Lipidosen sind fast ausnahmslos autosomal-rezessiv vererbt.

Die Diagnose wird aufgrund histologischer und histochemischer Untersuchungen bereits im Kindesalter gestellt (s. auch Lehrbücher der Pädiatrie). Eine perinatale Diagnose zur Erkennung homozygoter Formen ist durch Enzymbestimmungen in Amnionzellkulturen heute möglich.

Bei den bekannten normolipidämischen Lipidosen werden vorzugsweise Lipide im engeren Sinne gespeichert. Diese bilden eine chemisch uneinheitliche Stoffklasse, die hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften den Fetten nahesteht. Sie finden im Gegensatz zu den Neutralfetten keine Verwendung im Energiestoffwechsel, sind aber für physiologische Effekte an den Zellmembranen von großer Bedeutung, insbesondere auch innerhalb des Zentralnervensystems. Phosphatide und Zerebroside spielen offenbar im Nervenstoffwechsel eine Rolle.

Einige Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher und Morbus Niemann-Pick werden im Kapitel 11 behandelt.

Im folgenden wird eine Auswahl beschrieben.

16.4.4.1 Tay-Sachs-Krankheit (infantile amaurotische Idiotie)

Bei dieser Erkrankung häuft sich das GM2-Gangliosid infolge eines Defekts der Hexosaminidase vorwiegend in der Hirnrinde an. Bei Manifestation unmittelbar nach der Geburt wird das 1. Lebensjahr meistens nicht überlebt. Bei der juvenilen Form ist der Verlauf mehr chronisch. Die Kranken weisen eine geistige Unterentwicklung auf, erblinden durch Optikusatrophie und Degeneration der Sehzentren und ertauben durch Ausfall entsprechender Zentren. Extrapyramidale Störungen und eine progressive Muskelatrophie können sich ebenfalls einstellen.

Bei der *Pfaundler-Hurler-Krankheit (Gargoylismus, Lipochondrodystrophie)* erfolgt eine Gangliosidspeicherung in den Ganglienzellen.

Bei der *Globoidzell-Leukodystrophie (Morbus Krabbe)* liegt eine Galactocerebrosid-Speicherkrankheit bei β-Galactosidasemangel vor, die im 4. Lebensmonat beginnt, zu einer Degeneration der weißen Substanz im ZNS mit diffusen Symptomen führt und vor dem 2. Lebensjahr tödlich verläuft.

16.4.4.2 Refsum-Krankheit (Heredopathia atactia polyneuritiformis)

Abbaustörung einer verzweigten Fettsäure (Phytansäure) infolge Blockierung der α-Oxydation. Erbgang autosomal rezessiv. Das Auftreten der Erkrankung ist in jedem Lebensalter möglich.

Symptome. Polyneuritis, Ataxie, Retinopathia pigmentosa mit konzentrischer Gesichtsfeldeinengung, Muskelatrophie, Hör- und Riechstörungen; Eiweißkonzentration im Liquor erhöht.

Diagnose durch Phytansäurenachweis im Serum.

Therapie. Restriktion von Phytansäure bzw. phytolhaltiger Nahrung (z. B. Chlorophyll). Remissionen werden gehäuft beobachtet.

16.4.4.3 Fabry-Krankheit (Angiokeratoma corporis diffusum)

Diese Erkrankung wird geschlechtsgebunden (X-chromosomal) vererbt. Bei Frauen ist nur ein inkomplettes klinisches Bild nachweisbar. Es handelt sich um vermehrte Speicherung eines Galactocerebrosids infolge Blockade der α-Galactosidase.

Die Symptomatik tritt in der Pubertät in Form von dunklen hyperkeratotischen Papeln in der Genital- und/oder Lumbosakralregion auf. Später entwickelt sich eine Mediaverdickung der Gefäßwände an fast allen Organen. Schaumzellen mit doppeltbrechenden Substanzen werden nachweisbar. Das gespeicherte Lipid (Ceramidtrihexosid) ist im Harn, in Hauteffloreszenzen und in den Gefäßwänden nachweisbar. Auffällig sind Aneurysmen der Konjunktivalgefäße und Hornhauttrübungen. Im Vordergrund stehen häufig Nierenveränderungen, die zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr zur Urämie führen.

Therapie. Symptomatisch.

16.5 Störungen des Eiweißstoffwechsels

16.5.1 Vorbemerkungen

Polypeptide und Proteine bauen sich aus L-Aminosäuren auf. Die Primärstruktur der Eiweiße wird durch die Aminosäuresequenz, die Sekundärstruktur, die Anordnung der Polypeptidketten (spiralig = α-Helix, faltblattartig = β-Helix) und die Tertiärstruktur durch die räumliche Zusammenlagerung und Vernetzung mehrerer Polypeptidketten bestimmt.

Die hohe Variabilität der Polypeptidstrukturen beinhaltet auch das Risiko von Molekülfehlern bei der Determinierung der Proteinstruktur durch die in den Zellen enthaltenen, genetisch determinierten Ribonukleinsäurematrizen.

16.5.2 Störungen des Gewebeproteinstoffwechsels, Amyloidose

Die extrazelluläre Ablagerung von fibrillären Proteinen (Amyloid) in verschiedenen Organen ruft in Leber, Herz, Niere, Atemwegen, Knochenmark, ZNS und Haut Funktionsstörungen hervor (s. auch Kap. 11.5.6).

Mit einer 85 %igen Trefferquote sichert eine Rektumbiopsie die Diagnose. Das wechselhaft bunte klinische Bild kann bei entsprechendem Organbefund über eine Herz- bzw. Niereninsuffizienz zum Tode führen.

Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt.

Die Unterteilung in primäre (heredofamiliäre) und sekundäre Amyloidosen ist zugunsten der Artangabe des beteiligten Proteins verlassen worden.

Durch eine Anhäufung von PAS-positivem Material entsteht die pulmonale alveoläre Proteinose.

16.5.3 Störungen der Plasmaproteine

Als primäre Störungen ohne Grundkrankheit sind die *Defektproteinämien* zu nennen. Hierzu zählen

- die Analbuminämie (Ödemneigung, Transportstörungen für Calcium, Hormone und Enzyme)
- der α_1-Antitrypsinmangel (Hepatopathie, Atemwegsobstruktion)
- die primäre Hypoceruloplasminämie (Kupfergewebseinlagerung, hepato-lentikuläre Degeneration, Morbus Wilson)
- die primäre Hypotransferrinämie (sideroachrestische Anämie).

Defektdysproteinämie im Immunglobulinsystem (s. Kap. 11.5.4).

16.5.4 Störungen des Aminosäurestoffwechsels

Es handelt sich bei diesen Erkrankungen zumeist um Folgen eines vollständigen oder teilweisen Enzymausfalls.

Einerseits liegen Abbaustörungen vor mit Aufstau und vermehrter Ausscheidung bestimmter Metaboliten sowie Verminderung hinter dem Block. Andererseits betrifft die Störung den Rückresorptionsmechanismus für eine oder mehrere Aminosäuren in der Niere.

16.5.4.1 Phenylketonurie

Die Phenylketonurie (Oligophrenia phenylpyruvica, Fölling-Krankheit) ist die häufigste angeborene Aminosäurestoffwechselstörung. Sie wird durch das Fehlen des Enzyms Phenylalaninhydroxylase verursacht.

Hierdurch erfolgt ein Aufstau und eine vermehrte Ausscheidung an Phenylalanin und Phenylbrenztraubensäure. Bei den Trägern dieser Krankheit (etwa 1 von 18 000 Neugeborenen) finden sich schwere Intelligenzdefekte sowie neurologische Symptome.

Die Hemmung der Melaninsynthese läßt bei den betroffennen Kindern hellblondes Haar und blaue Augen vorherrschen.

Die Diagnose kann sehr früh durch die Benutzung der Fölling-Probe in dem eigenartig aromatisch riechenden Harn der Säuglinge gesichert werden.

Die Frühdiaganose (Guthrie-Test) ist außerordentlich wichtig, weil die sofortige Behandlung mit einer phenylalaninarmen Diät eine nahezu normale geistige Entwicklung der Kinder gewährleistet.

Je später eine solche Behandlung einsetzt, desto geringer sind die therapeutischen Erfolge.

In die Gruppe der Störungen im Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren gehören auch der *Albinismus* (Mangel an Tyrosinase) und die *Alkaptonurie*. Hierbei kommt es als Folge einer Abbaustörung der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin zu einem Aufstau mit vermehrter Ausscheidung von Homogentisinsäure im Harn, der sich beim Waschen der urinbenetzten Wäsche mit alkalischen Mitteln sowie an der Luft schwarz verfärbt.

Haut, Skleren und Nägel sowie Knorpel der Gelenke und Ohrmuscheln verfärben sich durch die Ablagerungen ebenfalls schwarz (*Ochronose*). Schwere degenerative Gelenkveränderungen sind häufig (Arthropathia alcaptonurica). Eine Kausaltherapie dieser seltenen Krankheit ist nicht bekannt.

16.5.4.2 Cystinurie (Cystin-Lysinurie)

Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv erbliche Störung des proximal-tubulären Rücktransports von Cystin zusammen mit den Aminosäuren Lysin, Arginin und Ornithin.

Ihre Blutspiegel werden infolge eines gleichzeitigen Transportblocks im Darm gering gehalten. Das schlecht wasserlösliche Cystin ruft Urolithiasis und Harnwegsinfekte hervor.

Die Patienten sind kleinwüchsig und erleben kaum das 50. Lebensjahr. Die Häufigkeit wird mit 1 : 20 000 bis 40 000 angegeben. Die Störung wird durch eine Nierentransplantation geheilt.

Weitere hereditäre Störungen des Aminosäurestoffwechsels in Tabelle 16.13.

16.5.5 Porphyrinkrankheiten (Porphyrinopathien)

16.5.5.1 Vorbemerkungen und Einteilung der primären Porphyrinopathien sowie Abhandlung der hepatischen Formen siehe Kap. 9.2.7.3 und der erythropoetischen Formen siehe Kap. 11.1.6

Tabelle 16.13 Hereditäre Störungen des Aminosäurenstoffwechsels (modif. nach Märki, H.H. 1987)

Krankheit	Biochemische Störungen	Symptome
GLYCINSTOFFWECHSEL		
Glycinose	Glycinanhäufung in Gehirn und Liquor cerebrospinalis	Schwachsinn, Krämpfe, Osteoporose, Leukopenie, Thrombopenie
Oxalose	Einlagerung von Oxalsäure in verschiedene Gewebe	Nephrolithiasis, Niereninsuffizienz
Glycinurie	vermehrte Glycinausscheidung	Nephrolithiasis
	VERZWEIGTKETTIGE AMINOSÄUREN	
Leucinose	Leucin-, Isoleucin- und Valinanhäufung und vermehrte Ausscheidung	Krämpfe, früher Tod oder Schwachsinn Urin riecht nach gebranntem Zucker
	SCHWEFELHALTIGE AMINOSÄUREN	
Homocystinurie	Homocystin- und Methioninspiegel in Plasma und Liquor erhöht	Schwachsinn, Arachnodaktylie, Linsenluxation, blonde Haare, Thromboembolien
Cystinose	Ablagerungen in Kornea, Konjunktiva und Knochenmark infantile Form Erwachsenenform	Zwergwuchs, Fanconi-Syndrom (Aminosäurediabetes + Rachitis + Hyperphosphatämie) Niereninsuffizienz keine Nerphropatie, Lebenserwartung nicht begrenzt
	HISTIDINABBAU	
	Blutspiegel erhöht Urinausscheidung erhöht	z. T. verzögerte Sprachentwicklung, z. T. Schwachsinn
	PROLIN- UND HYDROXYPROLINSTOFFWECHSEL	
Hydroxyprolinämie	freies Hydroxyprolin im Blut und Urin vermehrt	z. T. Schwachsinn
	ORNITHINZYKLUS UND LYSINSTOFFWECHSEL	
Citrulinämie	erhöhte Konzentration von Citrulin und NH_3 im Plasma, vermehrte Citrulinausscheidung im Urin	Schwachsinn, Krämpfe, NH_3-Intoxikation
Hyperammoniämie-Typ I	NH_3- und Glutaminspiegel im Plasma und Liquor erhöht	s. o.
Hyperornithinämie	Vermehrung des Ornithins	Hirn- und Leberfunktionsstörungen
Hyperargininämie	Vermehrung des Arginins	
Hyperlysinämie	Vermehrung des Lysins im Plasma Plasma	Schwachsinn
EHLERS-DANLOS-Syndrom-Typ V	Vernetzung der kollagenen Fibrillen gestört	Überstreckbarkeit der Gelenke
	KOMBINIERTE TUBULÄRE TRANSPORTSTÖRUNGEN	
HARTNUP-Syndrom	tubuläre Transportstörung für neutrale Aminosäuren: Serin, Glycin, Threonin, Histidin, Glutamin, Asparagin, Cystin usw.	Schwachsinn, zerebellare Ataxie pellagraähnliche Lichtdermatose
LOWE-Syndrom	tubuläre Transportstörungen für neutrale und basische Aminosäuren	Schwachsinn, Minderwuchs, tubuläre Azidose mit Hypophosphatämie
DIPEPTIDURIEN		
Karnosinurie Imidazolurie	tubuläre Transportstörung für Karnosin, Anserin und Histidin	juvenile amaurotische Idiotie
Iminodipeptidurie	Prolindipeptidmangel	Störungen im Skelett- und Kreislaufsystem sowie an Augen und Ohren
Cysteinpeptidurie	Ausscheidung eines Peptids mit Glycin und Cystin in Relation 2 : 1	Schwachsinn

16.5.5.2 Porphyria hepatica acuta (intermittierende akute Porphyrie, hereditäre Koproporphyrie, Porphyria variegata)

Bei der akuten Porphyrie handelt es sich um eine auf einem Enzymdefekt der Leber beruhende intermediäre Pyrrolstoffwechselstörung, die mit exzessiver Bildung von Porphyrinen und starker Porphobilinogenurie einhergeht.

Ätiologisch liegt eine hereditäre Erkrankung mit dominantem Erbgang vor, die sich im mittleren Lebensalter manifestiert, wobei Frauen häufiger als Männer befallen werden.

Im Vordergrund der Symptomatik stehen abdominelle Symptome wie Erbrechen, chronische Obstipation, Koliken und Subikterus. *Oft wird das Bild eines sog. akuten Abdomens vorgetäuscht*. Es verwundert nicht, daß die Hälfte aller dieser Patienten vor der richtigen Diagnosestellung eine (unnötige!) Laparotomie durchgemacht haben.

Paresen, Sensibilitätsstörungen, Ataxie, bulbäre Symptome, Atemlähmung und epileptiforme Anfälle sind für die Erkrankung typische neurologische Störungen. Neuritiden und Polyneuritiden mit Lähmungen verlaufen nicht selten passager und werden leicht fehlgedeutet. Depression und schwere „Psychopathie“ kennzeichnen das psychische Verhalten. Nicht selten werden eine Polyglobulie und eine Leukozytose festgestellt.

Für die Diagnose ist wesentlich, daß der frisch gelassene Urin fast farblos ist und erst unter Lichteinwirkung eine dunkelrote Farbe annimmt.

Der Watson-Schwartz-Test ist positiv (sog. „umgekehrte Aldehydreaktion“): Zu 2 ml Ehrlichs Aldehydreagens werden 2 Tropfen des zu untersuchenden Urins gegeben. Bei Anwesenheit von Porphobilinogen tritt eine intensive Rotfärbung an der Mischungsstelle auf. Der rote Farbstoff ist mit Chloroform nicht extrahierbar sondern wasserlöslich.

Im Verlauf ist das anfallsweise, intermittierende Auftreten typisch, wobei eine Reihe von Medikamenten, z. B. Barbiturate, Estrogene, Progestagene, sowie Gravidität, Infektionen, Abmagerung und Alkoholexzesse schubauslösend wirken können.

Die Behandlung verfolgt das Ziel der Anfallsprophylaxe durch Vermeidung der schubauslösenden Faktoren, der Kompensation der Wasserhaushalts- und Elektrolytstörungen und der Unterdrückung der δ-Aminolävulinsäuresynthese mittels Kohlenhydrat- (20%ige Glucoselösung) und Hämatininfusionen. Diazepam und Bromide scheinen im Anfall am wenigsten risikovoll.

16.5.5.3 Porphyria cutanea tarda

Die Erkrankung ist durch eine chronische, in Schüben verlaufende Photodermatose charakterisiert, die ohne abdominelle oder neurologische Symptome verläuft und mit einer starken Ausscheidung von Uro- und Koproporphyrinen im Urin einhergeht.

Ätiologisch handelt es sich um ein rezessiv vererbbares Leiden, das sich erst im 4. und 5. Lebensjahrzehnt manifestiert.

Die Symptomatik ist durch wechselnd starke Photosensibilität mit Blasenbildung und ekzematischen Veränderungen gekennzeichnet, wobei die Haut durch Melanin pigmentiert ist und eine Hypertrichose aufweist. Meistens liegt eine chronische Leberparenchymschädigung in Form einer Leberzirrhose vor.

Für die Diagnose sind ein hoher Eisen- und Uroporphyringehalt der Leber mit entsprechendem Ausfall der Funktionsproben und eine verstärkte Ausscheidung von Uro- und Koproporphyrinen hinweisend. In der Anamnese findet sich häufiger Alkoholgenuß. Bei der Differentialdiagnose ist in erster Linie die Hämochromatose zu erwähnen.

Manche dieser Kranken werden jahrelang von ihrem Arzt wegen „Ekzem“ behandelt. Nicht immer gelingt eine strenge Abgrenzung der Porphyrien, so daß Kranke mit akuter Porphyrie mit geringer Lichtsensibilität wie auch solche mit Porphyria cutanea tarda mit begleitenden Abdominalkoliken, Neuritiden oder Psychosen beobachtet werden (*gemischte Porphyrien*).

Als Behandlung haben sich wiederholt durchzuführende reichliche Aderlässe bewährt, die zu langen Remissionen führen. Alternativ kann Chloroquin zur Porphyrinmehrausscheidung eingesetzt werden. Der Urin ist im leicht alkalischen Milieu zu halten.

16.5.5.4 Sekundäre Porphyrinopathien (Porphyrinurien)

Die als Begleiterscheinung verschiedener Grundkrankheiten auftretende Ausscheidung von Porphyrinen beschränkt sich stets nur auf Koproporphyrin, niemals auf Uroporphyrin oder Porphobilinogen.

In der Ätiologie treten besonders Blutkrankheiten, speziell aus der Gruppe der sideroachrestischen Anämien, Lebererkrankungen, Intoxikationen durch organische und anorganische Gifte (u. a. Sulfonamide, Blei), Infekte und Avitaminosen hervor.

16.6 Störungen des Purinstoffwechsels (Gicht)

Die Gicht ist als klinische Manifestation eines angeborenen Stoffwechseldefekts, der zu einer chronischen (oder zeitweiligen) Hyperuricämie führt, anzusehen. Zur Gichtmanifestation bedarf es exogener Faktoren im Sinne einer Fehl- und Überernährung.

Neben destruierenden Gelenkveränderungen und Tophusbildungen schließt das Gichtsyndrom die Gichtnephropathie mit Hypertonie und Nephrolithiasis sowie metabolische Störungen der Lipide, Kohlenhydrate und weiterer biochemischer Systeme ein.

Als *primäre Gicht* werden alle Fälle mit ererbter Grundstörung (sog. Gichtfamilien) angesehen, als *sekundäre Gicht* Störungen des Purinstoffwechsels bei anderweitigen Grundkrankheiten oder als Folge von Intoxikationen bzw. Medikamenteneinflüssen.

Für die Ätiologie der primären Gicht wird heute wie beim Diabetes mellitus ein multifaktorieller Erbgang neben einem autosomal-dominanten Gendefekt mit geringerer Penetranz bei Frauen diskutiert.

Die primäre Gicht befällt überwiegend (zu 90 %) Männer, der Altersgipfel beträgt etwa 30 Jahre, die Häufigkeit belief sich in der Framingham-Studie auf 2,8 % Männer und 0,4 % Frauen.

Die Entstehung von Gichtveränderungen beim Menschen beruht darauf, daß Harnsäure als Endprodukt des Purinstoffwechsels im Gewebe abgelagert werden kann. Bildung und Ausscheidung stehen beim Gesunden in einem Gleichgewicht. Der austauschbare Harnsäurepool (900–1600 mg) bleibt konstant. Täglich werden 60 % dieser Menge durch Neubildung ersetzt, der endogene Anteil entstammt dem Nucleotidabbau, der Synthese N-haltiger Verbindungen und dem Abbau von Erythroblasten. Die Serumkonzentration beträgt normalerweise 140 bis 340 mmol/l bei der Frau und 200 bis 420 mmol/l beim Mann. Die renale Harnsäureausscheidung unterliegt einem Filtrations-Rückresorptionsmechanismus und einer zusätzlichen distaltubulären Sekretion.

Für die Pathogenese der Hyperuricämie wird ein verminderter endogener Harnsäureabbau heute als unbedeutend angesehen.

Demgegenüber ist eine verminderte renale Harnsäureausscheidung bei Gichtkranken gesichert, wobei insbesondere eine Sekretionsstörung im distalen Tubulussystem der Nieren diskutiert wird.

In etwa 75 % der *primären* Gichtfälle wird zudem eine gesteigerte De-novo-Purinsynthese angenommen, wobei zum Teil Bausteine aus dem Stoffwechsel der Eiweiße, Fette und Kohlenhydrate im Harnsäuremolekül angetroffen werden.

Bei der *sekundären* Gicht kommt es zu einer Vermehrung der Harnsäure im Rahmen der vorliegenden Grundkrankheit (z. B. gesteigerter Purinumsatz bei hämatologischen Erkrankungen, Strahlentherapie und Zytostatikabehandlung).

Pathologisch-anatomisch zeichnet sich die Gicht durch Uratablagerungen bevorzugt an den Gelenken, an den Knochen und Nieren aus. Dieser Vorgang setzt eine Hyperuricämie voraus und wird durch einen hohen Natrium- und Mucopolysaccharidgehalt der befallenen Gewebe begünstigt. Die nadelförmigen Mononatriumuratkristalle verursachen kalkspritzerartige Auflagerungen bis hin zu mörtelartigen Überzügen der Gelenkkapseln mit nachfolgenden Usurierungen und Destruktionen sowie reaktiven Begleitentzündungen. Die Uratablagerungen können sich zu Gichtknoten und Gichttophi zusammenballen, die nach außen durchbrechen und kreidig-breiige Massen entleeren. Diese ergeben eine positive Murexidprobe. Tophi entwickeln sich auch an Sehnenscheiden, Schleimbeuteln und an Knorpelgeweben (Ohrtophus). Seltenere Manifestationen von Uratablagerungen sind Larynx, Herz, Gefäße, Iris und Kornea (s. Abb. 16.18, 16.19 u. 16.20).

An den Nieren findet man die Mononatriumuratausscheidungen vor allem auf den Sammelröhren und Tubulusabschnitten und diskret auf

den Glomerula. In 10 bis 25 % der Fälle finden sich Uratsteinbildungen. Am Gefäßsystem bietet der Gichtkranke vorzeitige arteriosklerotische Veränderungen.

Die Symptomatik leitet sich von der Stadieneinteilung in den *akuten Gichtanfall*, das *anfallsfreie Intervall*, die *chronisch-tophische Gicht* sowie die *asymptomatische Hyperuricämie* ab.

Der *akute Gichtanfall* tritt zumeist nachts monoartikulär (*Podagra* bei mehr als 50 % der Gichtkranken sowie *Chiragra*) oder in mehreren Gelenken zugleich auf. Der Schmerz hat unerträglichen Charakter, das Gelenk ist stark berührungs- und bewegungsempfindlich, die Haut darüber nimmt einen dunkelroten bis violetten Farbton an, fühlt sich heiß an und ist durch die Schwellung stark gespannt. Unbehandelt kann sich die Entzündung auf die umgebenden Gewebe (Sehnenscheiden, Schleimbeutel und paraartikuläre Strukturen) ausdehnen. Eine begleitende Gichtphlebitis ist möglich. Fast regelmäßig sind Temperaturanstieg, Leukozytose und eine BSG-Beschleunigung anzutreffen. Der

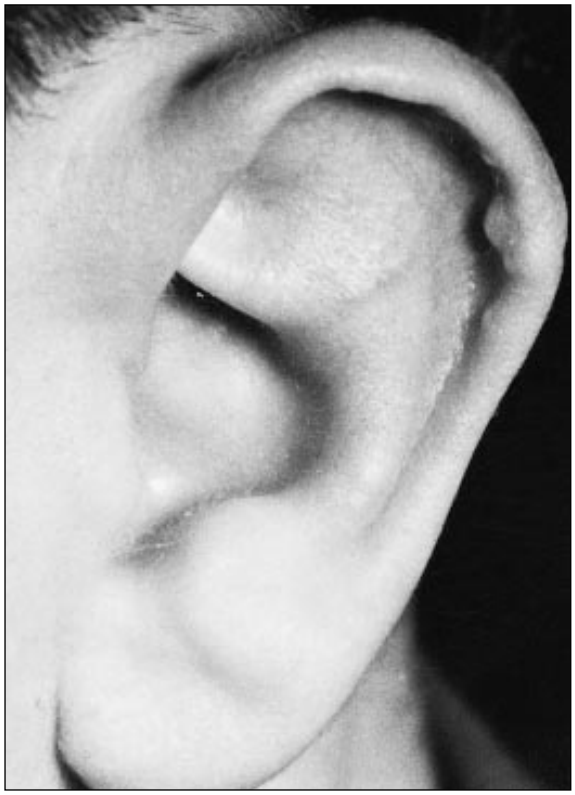


Abb. 16.18 Chronisch-tophische Gicht. 30jähriger Patient; Ohrtophus



Abb. 16.19 Chronisch-tophische Gicht. Tophi und Exulzerationen an den Händen



Abb. 16.20 Knochentophi (Lochdefekte) und ausgeprägte Destruktion der gelenkbildenden Knochenabschnitte

Serumharnsäuregehalt ist nicht immer erhöht. Der akute Anfall klingt ohne Therapie nach 1 bis 2 Wochen spontan ab, ohne Residuen zu hinterlassen. Die Anfallsauslösung ist vielgestaltig. In Betracht kommen Nahrungsexzesse mit übermäßigem Alkoholgenuß, Streßsituationen wie Traumen, Operationen, psychische Erregungen, ungewöhnliche körperliche Belastungen sowie Angina-pectoris-Anfälle. Auch ohne erkennbare Ursache treten Gichtanfälle auf.

Das *anfallsfreie Intervall* unterliegt großen zeitlichen Schwankungen. Durch die laufende Behandlung und entsprechende Lebensführung können die Abstände vergrößert und die Anfälle gemildert werden.

Das *chronische Stadium* ist durch artikuläre und extraartikuläre Uratablagerungen gekennzeichnet.

Bis zum Nachweis von Knochen- (Lochdefekte!) und Gelenktophi verstreichen in der Regel 5 bis 12 Jahre. Die Tophi sind schmerzlos, können aber auf Druck oder mechanische Belastung Beschwerden verursachen. Weichteil- und Knochentophi tendieren zur spontanen Perforation, Ulzeration und Sekundärinfektion. Gichtgeschwüre werden an den Händen sowie an den Ohren, seltener an den Füßen gesehen. Chirurgische Revisionen sind gelegentlich erforderlich. Im chronischen Stadium sind akute Arthritisanfälle selten.

Von den Organmanifestationen des Gichtsyndroms haben die *Gichtniere* und die *Harnsäure-Nephrolithiasis* überragende Bedeutung, starben doch bisher 20–30 % aller Gichtpatienten an einer Urämie.

Die *Urat-Nephropathie* wurde bisher nur bei etwa 30 % der Gichtpatienten erkannt. Sie entwickelt sich schleichend in Form einer interstitiellen Nephritis mit Übergang in eine Schrumpfniere. Zudem werden durch intratubuläre Harnsäureausfällung die Harnsäure-Nephrolithiasis und die chronische Pyelonephritis herbeigeführt und unterhalten. Überdies wirkt das Gichtsyndrom fördernd auf die Glomerulo-, Arterio- und Arteriolosklerose der Nieren.

Differentialdiagnostisch sind eine Reihe von Erkrankungen wie die *Pseudogicht* (Ablagerung von Calciumpyrophosphatkristallen in der Synovialis), die *Polyarthrose* der Fingergelenke (*Heberden-Knötchen*), die *Rheumatoidarthritis*, die *Calcinosis circumscripta (Kalkgicht)*, die *Lipoidgicht* (subkutane und tendinöse Cholesterolablagerungen) sowie die *Arthropathia psoriatica* abzugrenzen.

Beweisend für Arthritis urica ist die polarisationsoptische Sicherung von Uratkristallen in den Leukozyten der Gelenkflüssigkeit (Kristallphagozytose).

Die Prognose der Gicht ist vor allem vom Ausmaß und der Progredienz der Nierenveränderungen abhängig, ferner vom Lebensalter zur Zeit der Gichtmanifestation, von den begleitenden Stoffwechselstörungen, dem Körpergewicht, der Qualität einer entsprechenden Dauertherapie und der Compliance des Patienten.

Die Therapie des *akuten Gichtanfalls* konzentriert sich auf Schmerzbeseitigung, Rückbildung der entzündlichen Gelenkveränderungen und Rezidivprophylaxe.

Angezeigt sind Bettruhe, Gelenkruhigstellung (Bogen zur Vermeidung des Bettdeckenauflagedrucks), Versuch mit kalt-feuchten Umschlägen (essigsaure Tonerde), evtl. Eispackungen.

Medikamentöse Therapie: Colchicin (stündlich 0,5–1 mg, Tagesmaximaldosis am 1. Tag 8 mg).

Als *Nebenwirkungen* sind gastrointestinale Erscheinungen zu beachten. Zudem werden analgetisch-antiphlogistisch wirkende Rheumapharmaka (Indometacin) eingesetzt.

Harnsäure mobilisierende Medikamente wie Urikosurika, Allopurinol und Diuretika sind anfallsauslösend und dürfen in der akuten Phase keinesfalls verabreicht werden.
Ziel der *Dauertherapie der Arthritis urica* ist eine Normalisierung des Serumharnsäuregehalts entweder durch Verringerung der Harnsäurebildung, durch Beschränkung der Purinzufuhr oder durch Hemmung der Harnsäuresynthese.

Eine *Förderung der Harnsäureausscheidung* erreicht man durch Diuretika oder Urikosurika. Eine *Diätbehandlung*, die infolge der heute sehr wirksamen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten oft vernachlässigt wird, muß Fleisch und Fleischprodukte einschränken und die Aufnahme verschiedener Gemüsesorten (Rosenkohl, Rhabarber, Spargel, Spinat, Hülsenfrüchte) begrenzen.

In der *medikamentösen Therapie* stellt *Allopurinol* heute das Mittel der ersten Wahl dar. Die mittlere Dosierung beträgt 300 mg täglich.

Harnsäurekontrollen in halbjährlichen Abständen sind während der *Langzeittherapie* ausreichend. Gegenüber den Urikosurika hat Allopurinol mehrere Vorzüge: es ist bei eingeschränkter Nierenfunktion wirksam, es hemmt die Bildung von Nahrungspurinen und gleichfalls die Harnsäurebildung bei Hämoblastosen. Als Urikosurika sind *Probenecid* (0,5–2 g/d) und *Benzbromaron* (etwa 80 mg/d) im Einsatz. Wegen der Gefahr der Anurie in der Initialphase und der Harnsäuresteinbildung sind *reichliche Flüssigkeitszufuhr* und die *Neutralisierung des Urins* (Eisenberg-Lösung) erforderlich. Vom Probenecid und Benzbromaron sind gastrointestinale Nebenwirkungen und Exantheme bekannt. Allopurinol ruft in seltenen Fällen Leukozytopenie bzw. Hypersensivitätsreaktionen hervor.

Weiterführende Literatur

Assmann, G. (Hrsg.): Fettstoffwechselstörungen und koronare Herzkrankheit. MMV Medizin Verlag, 2. Aufl., München 1988

Autorenkollektiv: Nationale Cholesterin-Initiative. Dtsch. Ärztebl. 87 (1990) 1358–1382

Barnell, M.: Diabetes instant instructor. Mosby, St. Louis 1995

Bibergeil, H. (Hrsg.): Diabetes mellitus – Ein Nachschlagewerk für die diabetologische Praxis. 3. Aufl., Fischer, Jena 1989

Doss, M. O.: Porphyrie. In: Thomas, L.: Labor und Diagnose. Medizinische Verlagsgesellschaft, 4. Aufl., Marburg 1992

Haire-Joshu, D.: Management of Diabetes mellitus. Mosby, St. Louis 1996

Haller, M., Hanefeld, M. Jaross, W.: Lipidstoffwechselstörungen. Diagnostik, Klinik und Therapie. 2. Aufl., Fischer, Jena 1978

Huether, S. E.: Understanding Pathophysiology. Mosby, St. Louis 1995

Ketz, H. A.: Grundriß der Ernährungslehre. 2. Aufl., Fischer, Jena 1984

Kominsky, S. J.: Medical and Surgical Management of the Diabetic Foot. Mosby, St. Louis 1994

Kobayashi, R. H., Mellion, M. B.: Office Handbook of Allergic Diseases. Mosby, St. Louis 1995

Mehnert, H., Förster, H.: Stoffwechselkrankheiten – Grundlagen, Diagnostik, Therapie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1990

Mehnert, H., Schöffling, K., Standl, E. (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis. 3. Aufl., Thieme, Stuttgart – New York 1994

Meng, W., Knappe, G., Dabels, J.: Klinische Endokrinologie. Fischer, Jena 1985

Schulz, B., Ratzmann, K.-P.: Adipositas. Reihe „Für die medizinische Praxis“. Fischer, Jena 1985

Schwandt, P., Richter, W. O. (Hrsg.): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer, Stuttgart – New York 1995

Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie.7. Aufl. Thieme, Stuttgart 1994

Steinmetz, A., Kaffarnik, H.: Medikamentöse Therapie der Hyperlipoproteinämien. Internist, 33 (1992) 44–53

Steinmetz, A., Utermann, G.: Lipoprotein (a) als Risikofaktor für Atherosklerose. Internist 33 (1992) 24–31

Zöllner, N.: Klinik und Therapie der Gicht. Dtsch. Ärztebl. 91 (1994) 1462–1469

17 Infektionskrankheiten

R. BAUMGARTEN

17.1 Einführung ... 915
17.1.1 Aktuelle Infektiologie - Stand, Entwicklung, Probleme ... 915
17.1.2 Grundbegriffe der Infektionslehre ... 916
17.1.3 Prophylaktische Möglichkeiten der Infektionsverhütung und -bekämpfung ... 918
17.1.4 Chemotherapeutische Prinzipien bei Infektionskrankheiten ... 923

17.2 Infektionen durch Viren ... 926
17.2.1 Infektionen durch DNA-Viren ... 926
17.2.1.1 Infektionen durch Viren der Herpesgruppe ... 926
17.2.1.2 Infektionen durch Adenoviren ... 930
17.2.1.3 Pocken (Variola major) und andere durch Pockenviren bedingte Infektionen ... 930
17.2.2 Infektionen durch RNA-Viren ... 931
17.2.2.1 Virusgrippe (Influenza) ... 931
17.2.2.2 Masern (Morbilli) ... 933
17.2.2.3 Mumps (Parotitis epidemica) ... 933
17.2.2.4 Infektionen durch Respiratory-Syncytial-(RS)-Viren ... 934
17.2.2.5 Poliomyelitis ... 934
17.2.2.6 Infektionen durch Coxsackieviren ... 935
17.2.2.7 Infektionen durch ECHO-Viren ... 937
17.2.2.8 Infektionen durch Rhinoviren ... 937
17.2.2.9 Infektionen durch Rotaviren ... 937
17.2.2.10 Infektionen durch Arbo-, Arena- und unklassifizierte Viren ... 937
17.2.2.11 Tollwut (Lyssa, Rabies) ... 941
17.2.2.12 Hepatitis infectiosa (s. Kapitel 9) ... 943
17.2.2.13 Röteln (Rubeola) ... 943
17.2.2.14 Erythema infectiosum acutum (Ringelröteln) und andere Parvovirus-Erkrankungen ... 944
17.2.2.15 Infektionen durch Retroviren ... 944
17.2.3 Infektionen mit wahrscheinlich viralen Erregern ... 952
17.2.3.1 Lymphocytosis acuta infectiosa ... 952
17.2.4 Infektionen durch Prionen ... 952

17.3 Infektionen durch Rickettsien ... 953
17.3.1 „Klassisches“ Fleckfieber ... 955
17.3.2 Q-Fieber ... 955
17.3.3 Zeckenfieber ... 956

17.4 Chlamydien-Infektionen ... 956
17.4.1 Psittakose, Ornithose ... 956
17.4.2 Chlamydia-pneumoniae-Infektion ... 957
17.4.3 Unspezifische nichtgonorrhoische Urethritis ... 957
17.4.4 Lymphogranuloma inguinale (Lymphopathia venerea) ... 957

17.5 Mycoplasma-Infektionen ... 958
17.5.1 Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae ... 958
17.5.2 Infektionen mit Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum ... 959

17.6 Bakterielle Infektionen ... 959
17.6.1 Salmonella-Infektionen ... 959
17.6.1.1 Typhus abdominalis ... 960
17.6.1.2 Paratyphus abdominalis ... 962
17.6.1.3 Salmonella-Enteritis ... 962
17.6.2 Bakterienruhr (Shigella-Infektionen) ... 963
17.6.3 Escherichia coli-Infektionen ... 964
17.6.4 Infektionen durch seltene, fakultativ pathogene Enterobacteriaceae ... 965
17.6.5 Infektionen durch seltene, Salmonella-ähnliche Enterobacteriaceae ... 965
17.6.6 Proteus-Infektionen ... 965
17.6.7 Klebsiella-Infektionen ... 966
17.6.8 Infektionen durch Yersinia, Yersiniosen ... 966
17.6.8.1 Infektionen durch Yersinia enterocolitica und Yersinia pseudotuberculosis ... 966

17.6.8.2 Pest ... 968
17.6.9 Erkrankungen durch Campylobacter (Campylobakteriosen) ... 969
17.6.9.1 Erkrankungen durch Campylobacter jejuni ... 969
17.6.9.2 Erkrankungen durch C. fetus ssp. fetus ... 969
17.6.10 Erkrankungen durch Helicobacter pylori ... 969
17.6.11 Rattenbiß-Erkrankungen ... 970
17.6.11.1 Erkrankung durch Streptobacillus ... 970
17.6.11.2 Erkrankung durch Spirillum minus ... 970
17.6.12 Erkrankungen durch Pseudomonas ... 970
17.6.12.1 Erkrankungen durch Pseudomonas aeruginosa ... 970
17.6.12.2 Melioidose ... 970
17.6.12.3 Rotz (Malleus) ... 971
17.6.13 Katzen-Kratz-Krankheit ... 971
17.6.14 Brucella-Infektionen ... 971
17.6.15 Tularämie (Hasenpest) ... 972
17.6.16 Diphtherie ... 973
17.6.17 Erysipelothrix-Infektionen (Erysipeloid) ... 974
17.6.18 Listeriose ... 974
17.6.19 Milzbrand (Anthrax) ... 975
17.6.20 Leptospira-Infektionen ... 976
17.6.21 Borreliosen ... 977
17.6.21.1 Läuse- und Zeckenrückfallfieber ... 978
17.6.21.2 Borrelia-burgdorferi-Infektionen ... 978
17.6.22 Clostridia-Infektionen ... 979
17.6.22.1 Botulismus ... 979
17.6.22.2 Wundstarrkrampf (Tetanus) ... 980
17.6.22.3 Gasbrand ... 980
17.6.22.4 Antibiotikainduzierte pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile ... 981
17.6.23 Streptokokken-Infektionen ... 981
17.6.23.1 Scharlach (Scarlatina) ... 982
17.6.23.2 Wundrose (Erysipel) ... 982
17.6.23.3 Tonsillitis, Pharyngitis ... 982
17.6.23.4 Sensibilisierung durch Streptococcus pyogenes ... 983
17.6.23.5 Streptococcus-pneumoniae-Infektionen ... 983
17.6.24 Staphylokokken-Infektionen ... 984
17.6.24.1 Staphylococcus-aureus-Infektion ... 984
17.6.24.2 Staphylococcus-epidermidis-Infektionen ... 985
17.6.25 Meningokokken-Erkrankungen ... 985
17.6.26 Infektionen mit Haemophilus influenzae ... 987
17.6.27 Keuchhusten (Pertussis) ... 987
17.6.28 Lepra (Aussatz) ... 987
17.6.29 Cholera ... 988
17.6.30 Angina Plaut-Vincent (Fusospirochätose) ... 990
17.6.31 Frambösie (Treponema-Infektion) ... 990
17.6.32 Legionellosen ... 991

17.7 Aktinomykose, Nokardiose ... 992

17.8 Mykosen ... 993
17.8.1 Vorbemerkungen ... 993
17.8.2 Candidose ... 993
17.8.3 Kryptokokkose (Torulose) ... 994
17.8.4 Aspergillose, Mucormykose ... 994
17.8.5 Viszerale, nicht einheimische Mykosen ... 994
17.8.6 Toxomykosen, mykogene Allergien ... 995

17.9 Protozoen-Infektionen ... 995
17.9.1 Toxoplasmose ... 995
17.9.2 Lamblia-Infektionen (Giardiasis, Lambliose) ... 996
17.9.3 Balantidium-Infektion (Balantidiose) ... 997
17.9.4 Amöben-Infektionen ... 997
17.9.4.1 Amöbiasis ... 997
17.9.4.2 Primäre Amöben-Meningoenzephalitis ... 998
17.9.5 Plasmodium-Infektionen (Malaria) ... 999
17.9.6 Leishmania-Infektionen ... 1003
17.9.7 Trypanosoma-Infektionen ... 1004

17.9.7.1 Chagas-Krankheit ... 1004
17.9.7.2 Schlafkrankheit ... 1004
17.9.8 Pneumozystose ... 1005
17.9.9 Kryptosporidiose ... 1005
17.9.10 Isospora-belli-Infektionen ... 1006
17.9.11 Sarcosporidiose ... 1006

17.10 Helminthosen (Wurmbefall) ... 1006
17.10.1 Zestoden-Infektion (Bandwurmbefall) ... 1008
17.10.1.1 Täniose ... 1008
17.10.1.2 Zystizerkose ... 1008
17.10.1.3 Echinokokkose, Alveokokkose ... 1009
17.10.1.4 Diphyllobothriose (Fischbandwurmbefall) ... 1010
17.10.2 Trematoden-Infektion (Saugwurmbefall) ... 1010
17.10.2.1 Fasziolose ... 1010
17.10.2.2 Paragonimose (Paragonimiasis) ... 1011
17.10.2.3 Schistosomatose (Bilharziose) ... 1012
17.10.3 Nematoden-Infektionen (Fadenwurmbefall) ... 1013
17.10.3.1 Trichinellose (Trichinose) ... 1013
17.10.3.2 Askaridose (Spulwurmbefall) ... 1013
17.10.3.3 Enterobiose (Oxyuriasis) ... 1015
17.10.3.4 Ankylostomatidose (Hakenwurmbefall) ... 1015
17.10.3.5 Infektionen mit Nematodenlarven ... 1015
17.10.3.6 Strongyloidose (Zwergfadenwurmbefall) ... 1015
17.10.3.7 Trichuridose (Peitschenwurmbefall) ... 1016
17.10.3.8 Filaridose (Befall mit Filarien) ... 1016

Weiterführende Literatur ... 1016

17.1 Einführung

17.1.1 Aktuelle Infektiologie – Stand, Entwicklung, Probleme

Unter Infektiologie versteht man die in Klinik und Praxis angewandte Mikrobiologie, Epidemiologie und Hygiene. Auf keinem anderen Gebiet der Medizin sind im 19. und 20. Jahrhundert Erfolge so deutlich erkennbar geworden.

Es ist im wesentlichen der konsequenten *Impfstrategie* und der Anwendung hochwertiger *Antibiotika* zu verdanken, daß Infektionskrankheiten in den entwickelten europäischen Industriestaaten auf Grund der günstigen epidemiologischen Situation in den letzten zwei Jahrzehnten als ein überwundenes bzw. beherrschbares Problem angesehen wurden.

In dieser Zeit hat sich jedoch fast unbemerkt eine *Entwicklung* vollzogen, die zu einem großen Teil mit der Entwicklung der modernen Medizin und ihren Erfolgen verküpft ist.

Mit der Möglichkeit, unter den Bedingungen einer veränderten Immunbalance mit Tumorkrankheiten, unter immunsuppressiver Therapie und funktionierendem Organtransplantat zu leben oder ein außerordentlich hohes Lebensalter zu erreichen, fanden viele bisher nichtpathogene Mikroorganismen die „ökologische Nische“, um einen Pathogenitätswandel zu vollziehen. Dabei wurden die Möglichkeiten ihrer Invasion durch invasive diagnostische und therapeutische Techniken begünstigt. Opportunistische Infektionen, die durch ein ungewöhnliches Erregerspektrum, aber auch durch eine abweichende klinische Symptomatik gekennzeichnet sind, sollten deshalb nicht ausschließlich mit dem erworbenen infektiösen Immunmangelsyndrom (AIDS) assoziiert, sondern bei jeder erregerbedingten Erkrankung bedacht werden.

Es tauchten jedoch auch Infektionskrankheiten bei immunkompetenten Personen auf, die mit dem Terminus „neu“ versehen wurden. Dabei handelte es sich im wesentlichen um Erreger, die sich bei bekannter klinischer Symptomatik bisher der Entdeckung entzogen hatten. Es begann mit *Legionella pneumophila* im Jahre 1965, die auf Grund ihres bevorzugten Vorkommens bei älteren oder abwehrgeschwächten Personen auch als ein opportunistischer Keim angesehen werden kann. Fortgesetzt wurde die Reihe bisher unerkannter Erreger 1978 mit *Borrelia burgdorferi*, dem Erreger der Lyme-Krankheit bzw. der Borreliose, und 1986 mit dem *Parvovirus B19*, dem Erreger des traditionell bisher generell für harmlos angesehenen Erythema infectiosum. Auch die in unserer Region epidemiologisch bedeutsamen Enteritiserreger mit häufiger diffe-

rentialdiagnostisch zu beachtender extraintestinaler Manifestation *Yersinia enterocolitica* und *Campylobacter jejuni* sollten in diesem Zusammenhang erwähnt werden.

Eine ernste Problematik stellt auch das unerwartete Wiederauftauchen alter Infektionskrankheiten dar. *Typhus abdominalis* und *Diphtherie* seien hier besonders genannt. Die lebensrettende Soforttherapie bei der Diphtherie hat die klinische Diagnose zur Voraussetzung. Sie erfolgt bei mangelnder Erfahrung und dem „Nicht-daran-denken" oft verzögert, wodurch sich für den Patienten fatale Folgen ergeben können.

Auch Haemophilus influenzae, Chlamydien, Mycoplasma pneumoniae und Beta-hämolytische Streptokokken zeichnen sich durch eine neue klinische Signifikanz aus.

Die großzügige Anwendung von Antibiotika führte als Folge eines hohen Selektionsdrucks auf die Erreger zu wachsenden Antibiotikaresistenzen, die bedrohlichen Charakter annehmen und Anlaß sein sollten, auf jeder Betreuungsebene die bisherige Antibiotikastrategie verantwortungsvoll zu überdenken.

Durch die Ausweitung des internationalen Verkehrs bedingt, sind Tropenkrankheiten keine extrem seltenen Importkrankheiten mehr. Die differentialdiagnostische Einordnung der Symptome gewinnt deshalb auch für den Arzt in der Grundbetreuung zunehmend an Bedeutung.
AIDS findet als neues infektiologisches Problem zweifellos die meiste Beachtung. Die bisher therapeutisch nicht beherrschbare, prognostisch fatale Erkrankung mit ihrer Vielfalt opportunistischer Infektionen aller Organsysteme verdeutlicht, daß die Infektiologie ein interdisziplinäres Fach ist und deshalb für Ärzte vieler Fachrichtungen, spezialisiert oder in der Grundbetreuung, wichtig ist.

17.1.2 Grundbegriffe der Infektionslehre

Unter einer Infektion ist die Übertragung, das Haftenbleiben und Eindringen (inficere = hineingelangen) von Mikroorganismen wie Viren, Rickettsien, Bakterien, Pilze, Protozoen in den Makroorganismus Mensch und die Vermehrung der Mikroorganismen in diesem zu verstehen. Eine Infektionskrankheit liegt erst vor, wenn die Infektion mit einer Reaktion des Gesamtorganismus oder seiner Einzelorgane beantwortet wird, d. h. die Mikroorganismen den physiologischen Ablauf im Makroorganismus stören und sich somit pathogen verhalten (s. Abb. 17.1).

Dabei kann die Störung des Makroorganismus von den Mikroorganismen selbst, durch deren Bausteine oder bestimmte Stoffwechselprodukte mit giftiger Wirkung (Toxine) hervorgerufen werden. Ektotoxine diffundieren aus der Mikrobenzelle heraus (z. B. Tetanus-, Diphtherie-, Gasbrand-Toxin); sie stellen nicht selten Proteine mit Enzymcharakter dar. Endotoxine werden beim Zerfall von Mikroben frei; es handelt sich hierbei meist um Phospholipoid-Polysaccharid-Komplexe (z. B. Zellwände gramnegativer Bakterien), die Allgemeinreaktionen des Gesamtorganismus auslösen können (Pyrogene u. a.).

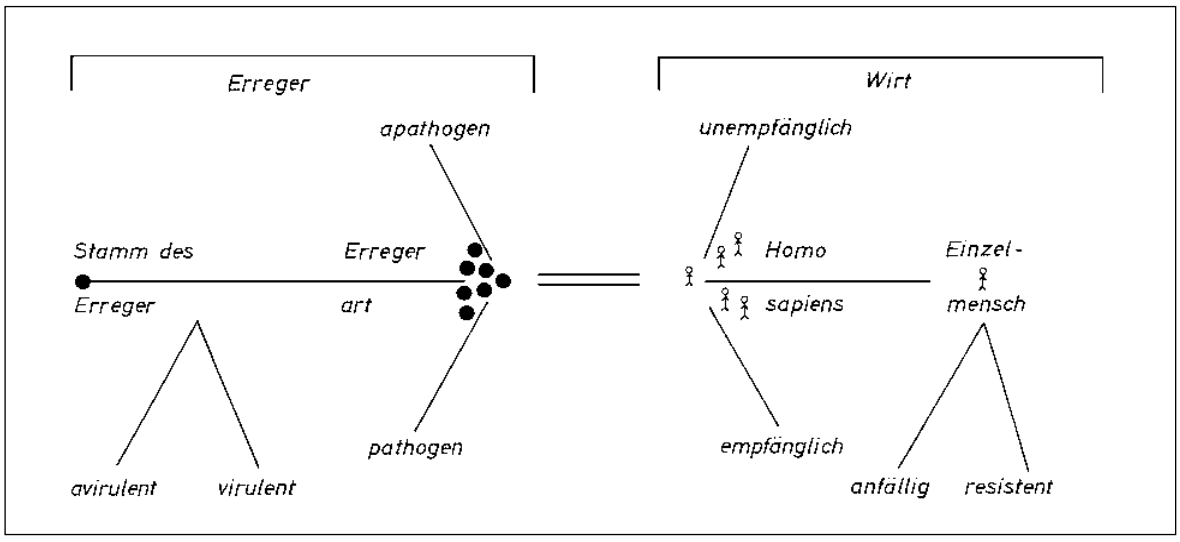


Abb. 17.1 Wesentliche Faktoren bei Erreger und Wirt für die Entwicklung einer Infektionskrankheit

Unter *Infektiosität* versteht man eine Summe qualitativer Eigenschaften von Mikroorganismen, die Übertragbarkeit, Haftfähigkeit, Eindringungsvermögen in den Makroorganismus sowie ihre Vermehrungsfähigkeit umfassen.

Der Begriff der *Pathogenität* beschreibt die prinzipielle Fähigkeit von Mikroorganismen, eine krankheitserzeugende Wirkung im Wirtsorganismus zu entfalten.

Die *Kontagiosität* ist ein quantitativer Ausdruck der Ansteckungskraft (Übertragbarkeit plus Haftfähigkeit) des Krankheitserregers.

Damit wird eine Korrelation zwischen Erkrankten und exponierten Personen beschrieben. Gebräuchlich ist die Angabe eines *Kontagionsindex* in Prozent oder als Dezimale (100 % = 1). Der *Manifestationsindex* gibt die Korrelation zwischen Erkrankten und Infizierten an.

Die Begriffe *„Empfänglichkeit“* bzw. Unempfänglichkeit gegenüber einer Infektion sind auf den Makroorganismus (Wirt) bezogen und kennzeichnen spezieseigene, genetisch determinierte Eigenschaften. Anthroponosen sind Infektionskrankheiten, die nur beim Menschen vorkommen, Zooanthroponosen betreffen sowohl Tiere als auch Menschen.

Die *Disposition* bringt die Anfälligkeit eines Makroorganismus zum Ausdruck, der Gegensatz wird durch den Begriff der Resistenz beschrieben.

Unter *Resistenz* verstehen wir unspezifische Mechanismen der Infektionsabwehr, an der zahlreiche zelluläre und humorale Komponenten mitwirken (Epithelien, Drüsensekrete, Komplement- und Properdinsystem, Opsonine, Tuftsin, Interferon u. a.).

Die spezifische Infektionsabwehr *(Immunität)* wird vor allem durch Antikörper (Immunglobuline) realisiert, die gegen bestimmte Antigene wie Bausteine von Bakterien, Viren, Protozoen, Pilzen bzw. Toxine gerichtet sind.

Die Wechselwirkungen zwischen Infektion und Abwehr bedingen verschiedene *Grundtypen* der Infektionskrankheiten.

Lokale Infektionen bleiben auf die Eintrittspforte der Erreger und deren nähere Umgebung beschränkt. Durch eine entzündliche Reaktion versucht der Organismus, die Infektion zu begrenzen.

Gelingt dies nicht, so kann eine *Sepsis* entstehen, die man auch als eine „entgleiste“ Lokalinfektion auffassen kann. Von einem Sepsisherd kann sporadisch oder ständig eine Erregeraussaat in das Blut und die Ausbildung septischer Sekundärherde erfolgen. Als Erreger einer Sepsis kommen vor allem Bakterien in Betracht. Nach den Eintrittspforten der Bakterien in den Blutkreislauf kann man eine thrombophlebitische, eine lymphangitische und eine Sepsis aus Körperhöhlen bzw. Hohlräumen (Nierenbecken, Gallenwege usw.) unterscheiden.

Die Symptomatik der typischen Sepsis weist hohes Fieber mit relativ niedrigen Frühtemperaturen, Kopfschmerzen und Druckschmerz der Muskulatur auf. Milztumor, rheumatoide Gelenkerscheinungen, Exantheme unterschiedlicher Morphologie sind bereits richtungsweisende Symptome der Bakteriämie (s. Abb. 17.2 im Farbteil).



Abb. 17.2 Hautmetastasen bei Meningokokken-Sepsis

Punktförmige, gelegentlich makulöse Blutungen auf der Haut weisen auf Bakterienembolien hin. Septische Augenveränderungen treten als Uveitis, Retinochorioiditis oder auch als metastatische Ophthalmie auf.

Auf der Suche nach dem Primärherd (wichtige Voraussetzung für die Therapie !) sind häufige *Ausgangspunkte der septischen Streuung:*

- Karbunkel, seltener Furunkel, vorwiegend durch Streptokokken verursacht
- Thrombophlebitiden im Extremitätenbereich, im Pfortaderbereich (Pylephlebitis), als posttonsillitische Phlebitis der V. jugularis
- akute oder subakute Anginen

- Einschmelzungen im Nierenbereich (pyelonephritische Prozesse meist durch gramnegative Erreger)
- pulmonale Herde als Abszesse oder infizierte Bronchiektasen
- Cholangitiden, seltener Cholezystitiden (meist gramnegative Keime)
- eitrige Sinusitiden
- osteomyelitische Prozesse (dentogen im Kieferbereich, an den Extremitäten)
- das Endokard (akute Fälle meist durch Staphylococcus aureus, subakute und Lenta-Sepsis durch Streptococcus viridans und Enterokokken).

Septische Infektionen durch toxinbildende Erreger weisen als Initialsymptome bereits den Kreislaufschock auf, während der explosive Krankheitsbeginn und die klassischen septischen Temperaturen in der Regel vermißt werden.

Zyklische Infektionskrankheiten sind durch einen normierten Verlauf, d. h. zeitlich mehr oder weniger begrenzte Stadien gekennzeichnet. Die Stadienbildung ist gegeben durch Inkubation (Zeit von der Infektion bis zur Ausbildung von Krankheitserscheinungen), Generalisation (hämatogene Streuung) und Organmanifestation (s. Abb. 17.2).

An der Eintrittsstelle der Erreger kann sich ein sog. „Primäraffekt“ ausbilden. Während der Inkubationszeit können uncharakteristische Krankheitserscheinungen auftreten (Prodromi, Prodromalstadium).

Die Ausbildung der verschiedenen Stadien variiert bei zyklischen Infektionskrankheiten stark. Die Verläufe können akut, subakut, chronisch und rezidivierend sein.

17.1.3 Prophylaktische Möglichkeiten der Infektionsverhütung und -bekämpfung

Als hauptsächliche vorbeugende Maßnahmen gegen den Ausbruch bzw. die Weiterverbreitung infektiöser Erkrankungen können gelten:

- passive Immunisierung
- aktive Immunisierung
- Chemoprophylaxe
- Ausschaltung von Infektionsquellen durch Isolierung und/oder Quarantäne
- Unterbrechung der Infektionswege durch Desinfektion, Sterilisation, Entwesung.

Passive wie auch aktive Immunisierung sind als Individualschutz, als Schutz größerer Bevölkerungskreise und Schutz im Notfall, insbesondere bei Katastrophensituationen, anwendbar. Ihr Unterschied besteht in der Auswahl und dem Umfang der zu erfassenden Personenkreise (siehe auch Kap. 27).

Die *passive Immunisierung* stellt die nahezu ausnahmslos parenteral erfolgende Applikation von präformierten Antikörpern dar, die von einem Tier heterolog oder einem Menschen homolog gebildet worden sind. Der Vorteil dieser Methode liegt in der sofortigen protektiven Wirksamkeit, ihr Nachteil im zeitlich begrenzten Impfschutz, der sich je nach Spezifität der Infektion zwischen wenigen Wochen und 3 Monaten bewegt.

Nach Applikation homologer Immunseren ist in der Regel ein relativ längerer Impfschutz zu erwarten. Heterologe Immunseren bieten die Voraussetzung zur fakultativen Sensibilisierung und im Falle der Wiederholungsinjektion mit Serum der gleichen Tierart die Gefahr der Antigen-Antikörper-Reaktion vom Soforttyp *(anaphylaktische Reaktion)*. Eine pathogenetisch andere Komplikation nach heterologer Serumgabe stellt die *Serumkrankheit* dar, bei der der menschliche Organismus Antikörper gegen die Fremdproteine bildet, die nach einer Latenzzeit von durchschnittlich 6–7 Tagen mit noch verbliebenen Resten an Fremdprotein reagieren. Das klinische Bild umfaßt eine breite Skala der allergischen Reaktionsformen vom urtikariellen Exanthem bis zu ausgedehnten Ödemen mit Oligurie und evtl. lebensbedrohlicher Beteiligung von Leptomeninx und Hirn.

Heterologe Seren sind vorwiegend als antitoxische Präparationen, z. B. gegen Tetanus, Gasbrand, Botulismus, Diphtherie und Schlangenbisse, in Gebrauch. Die Dringlichkeit einer passiven Protektion mit heterologem Serum vom Pferd bzw. Maulesel ist besonders für das Immunglobulin Antirabies trotz gelegentlicher Risikofaktoren seitens des Impflings gegeben.

Homologe Immunseren sind zur postexpositionellen Prophylaxe von Hepatitis B, Zytomegalie, Röteln und Tetanus im Gebrauch.

Das Prinzip der *aktiven Immunisierung* beruht auf der Induktion des menschlichen oder auch tierischen Organismus zur Produktion spezifischer Antikörper nach Zuführung eines Antigens.

Solche Antigene können als lebende abgeschwächte Erreger, abgetötete Erreger oder abgeschwächte Toxine zugeführt werden. Ihre spezielle Präparation ist auf eine Infektion mit weitgehender Reduzierung der klinischen Auswirkungen bei Erhaltung der Immunogenität abgestimmt. Aktive Impfungen stellen dabei echte prophylaktische Maßnahmen dar, bedürfen sie doch des zeitlichen Vorlaufs von minimal 2–4 Wochen bis zur Bildung schutzwirksamer Antikörper. Lediglich aktive Impfungen gegen Tollwut können noch nach erfolgter Exposition durchgeführt werden.

Chemoprophylaxe ist die Verwendung von Chemotherapeutika in Fällen, in denen spezifische Exposition und eine begrenzte Dauer dieser Prophylaxe kalkulierbar sind.

Besonders indiziert erscheint eine Chemoprophylaxe, die sich gegen einen bestimmten Erreger richtet. Typische Beispiele sind die INH-Gaben zur Rezidivprophylaxe bei der Tuberkulose (siehe Kap. 18) und die Penicillinprophylaxe des rheumatischen Fiebers. Eine Malariaprophylaxe wird bei Reisen in Endemiegebiete mit Chlorochin, bei territorial zu fürchtender Chlorochinresistenz der Plasmodien auch mit Mefloquin (Lariam®) oder Halofrantin (Halfan®) durchgeführt. Für die Chemoprophylaxe von Viruserkrankungen stehen bisher nur einzelne Präparate von begrenzter Wirkung zur Verfügung. Dazu gehört das Amantadin, das bei rechtzeitiger Gabe prophylaktisch gegen eine Influenza-A2-Virus-Infektion wirken kann.

Zur *Ausschaltung von Infektionsquellen* und Verhinderung der Weiterverbreitung ausgeschiedener Krankheitserreger dient die Isolierung des Patienten.

Die dafür als optimal anzusehende Krankenhauseinweisung ist gesetzlich für einen Teil der infektiösen Erkrankungen festgelegt.

Gleichzeitig muß eine Keimverschleppung nach außen durch Pflegepersonen, Besucher oder auch unbelebte Gegenstände ausgeschlossen werden. Partielle Absonderung ist durch Beschränkung der Bewegungsfreiräume infektiös Erkrankter zu erreichen, wie sie gelegentlich gegenüber Dauerausscheidern erfolgt.

Internationale Anzeigepflicht mit Quarantäne von Verdachtsfällen 1. und 2. Ordnung besteht nach den Empfehlungen der WHO derzeit für Gelbfieber, Pest, Cholera und Pockenverdacht. Isoliert werden Erkrankte, Krankheitsverdächtige und mit Erkrankten in Kontakt gekommene Personen.

Die Dauer einer Quarantäne richtet sich nach der bei der betreffenden Infektion bekannten Inkubationszeit.

Eine *Unterbrechung der Infektionswege* (s. Tabelle 17.1) läßt sich im einzelnen durch Keimzahlverminderung, Desinfektion, Sterilisation und Entwesung realisieren.

Keimzahlvermindernde Maßnahmen stellen alle Wasch- und Reinigungsvorgänge sowohl bei Personen als auch bei toten Gegenständen – u. a. bei Textilien und Räumlichkeiten – dar. Als Sonderform der Keimzahlverminderung ist auch die Pasteurisierung von Milch in Milchhöfen anzusehen sowie die Konservierung zur Herstellung haltbarer Nahrungsmittel.

Unter *Desinfektion* verstehen wir die Beseitigung der Infektiosität durch Abtötung aller Krankheitserreger mit Ausnahme von Bakteriensporen.

Die *Entwesung* hat die Vernichtung von gesundheitsschädlichen Kleintieren zum Ziel.

Die *Sterilisation* findet ihre vorrangige Anwendung gegenüber dem Instrumentarium für ärztliche Eingriffe und Injektionslösungen. Sterilisieren heißt, alle lebensfähigen Vegetativ- und Dauerformen pathogener und apathogener Mikroorganismen abzutöten oder zu entfernen.

Die gesetzlich geforderten Maßnahmen zur Entseuchung von Gegenständen enthält der § 10 des Bundesseuchengesetzes.

Die *Meldepflicht* ist eine wichtige Voraussetzung für die Beherrschung und Einschränkung von Infektionskrankheiten.

Neben nicht-medizinischen Personen, die zur Pflege oder gesundheitlichen Betreuung, für die Erziehungs- oder Sorgeberechtigung Minderjähriger, als Leiter von Gemeinschaften, als verantwortliche Personen an Bord von Schiffen oder Flugzeugen, nicht zuletzt als Mitglied einer Wohngemeinschaft eingesetzt sind, hat besonders jeder in der medizinischen Betreuung be-

Tabelle 17.1 Keimzahl vermindernde Maßnahmen durch Desinfektion

Hygienische Händedesinfektion

Propanololhaltige Präparate

Präparat	Menge	Einwirkzeit
z. B. Sterillium®	3 ml	1/2 Min.
z. B. Spitaderm®	3 ml	1/2 Min.
	Handwaschlotion	

Chirurgische Händedesinfektion

Polyvidon-Jodlösung

Präparat	Menge	Einwirkzeit
z. B. Beaisodoma-Flüssigseife®	5 ml	mindestens 3 Minuten
oder Waschlotion z. B. Esemtan®		mindestens 3 Minuten

Propanololhaltige Präparate

Präparat	Menge	Einwirkzeit
z. B. Sterillium®	3 × 5 ml	mindestens 5 Minuten
oder Spitaderm®	3 × 5 ml	mindestens 5 Minuten

Flächendesinfektion

Stufe	Art d. Desinfektion	Desinfektionsmittel	Umfang der Desinfektion
I keine Infektion	desinfizierende Reinigung: Scheuer-/Wischdesindektion	z. B. Incidin® perfekt 0,5 %	Fußboden im patientennahen Umfeld (sichtbar)
II „septisch“	desinfizierende Reinigung: Scheuer-/Wischdesinfektion	z. B. Incidin® perfekt 0,5 %	gesamter Fußboden patientennahe Flächen (z. B. OP.-Lampe) (sichtbar) kontaminierte Flächen außerhalb des patientennahen Umfeldes

	Präparat	Bemerkungen
Propanololhaltige Präparate	Desinfektionsmittel	
bei Infektionskrankheiten	z. B. Incidin® perfekt 0,5 %	desinfizierende Reinigung: Scheuer/Wischdesinfektion
		oder
	Incidin® perfekt 3,0 %	Desinfektion nach BGA
hochkontaginöse aerogen übertragbare Infektionskrankheit	5 g Formaldehyd/m3 6 Stunden Einwirkzeit	Desinfektion nach BGA 1. Raumdesinfektion
	oder	
	z. B. Incidin® perfekt 0,5 %	2. Scheuer-/Wischdesinfektion

Instrumentendesinfektion

Endoskope, die nicht in sterilen Körperhöhlen angewendet werden, (einschließlich Tbc und HBV)
z. B. flexible Gastroskope

Präparat	Konzentration	Einwirkzeit
z. B. Aldehydpräparate Sekusept forte® oder	 1,5 % 4 % (im Ultraschallbad: 4 %	 1 Stunde 20 Minuten 10 Minuten)
+ bei Bedarf z. B. Sekusept® Reinigungsverstärker	 1–1,5 % (je nach Verschmutzung)	
Aseptisol® oder + Bodoplen®	1 % 2,5 % 1 % (Reinigungsverstärker)	1 Stunde 15 Minuten
z. B. Sekusept forte® oder Aseptisol®	1,5 % 1 % 2,5 %	1 Stunde 1 Stunde 15 Minuten

Schleimhautdesinfektion

Anwendungsbereich	Präparat	Einwirkzeit
vor Legen eines Blasenkatheters	z. B. Jodlösung Braunol® 2000 wässrige PVP-Jodlösung	mindestens 2 Minuten
präoperativ im Schleimhautbereich	z. B. Jodlösung Braunol® 2000 wässrige PVP-Jodlösung	mindestens 5 Minuten
alternativ bei Jodunverträglichkeit	z. B. Ethanolpräparate Octenisept®	s. o.

Stuhl-, Harn- und Auswurfdesinfektion

Nach BGA-Liste	(d. h. genügen den Anforderungen für Krankheiten, die nach BuSeuch.Ges. meldepflichtig sind und für die Amtsärzte Desinfektionssonderverfahren anordnet!) § 10c BuSeuch.Ges.

– Desinfektionsmittel = Phenol oder Phenolderivate

Chemothermische Verfahren in Wäschereien

z. B. Aldehyde Phenole Chlor	50–60°C

Sammlung und Transport von infektiöser Wäsche

in Plastiksäcken mit textilem Übersack (weiß mit gelbem Streifen)

Tabelle 17.2 Meldepflichtige Erkrankungen (Bundesseuchengesetz § 3)

(A) Zu melden ist der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an

1. Botulismus,
2. Cholera,
3. Enteritis infectiosa,
   a) Salmonellose,
   b) übrige Formen einschließlich mikrobiell bedingter Lebensmittelvergiftung,
4. Fleckfieber,
5. Lepra,
6. Milzbrand,
7. Ornithose,
8. Paratyphus A, B und C,
9. Pest,
10. Pocken,
11. Poliomyelitis,
12. Rückfallfieber,
13. Shigellenruhr,
14. Tollwut,
15. Tularämie,
16. Typhus abdominalis,
17. virusbedingtem hämorrhagischem Fieber.

(B) Zu melden ist die Erkrankung sowie der Tod an

1. angeborener
   a) Cytomegalie,
   b) Listeriose,
   c) Lues,
   d) Toxoplasmose,
   e) Rötelnembryopathie,
2. Brucellose,
3. Diphtherie,
4. Gelbfieber,
5. Leptospirose
   a) Weil'sche Krankheit,
   b) übrige Formen,
6. Malaria
7. Meningitis/Enzephalitis
   a) Meningokokken-Meningitis,
   b) andere bakterielle Meningitiden,
   c) Virus-Meningoenzephalitis,
   d) übrige Formen,
8. Q-Fieber,
9. Rotz,
10. Trachom,
11. Trichinose,
12. Tuberkulose (aktive Form)
    a) der Atmungsorgane,
    b) der übrigen Organe,
13. Virushepatitis
    a) Hepatitis A,
    b) Hepatitis B,
    c) nicht bestimmbare und übrige Formen,
14. anaerober Wundinfektion
    a) Gasbrand/Gasödem,
    b) Tetanus.

(C) Zu melden ist der Tod an

1. Influenza (Virusgrippe),
2. Keuchhusten,
3. Masern,
4. Puerperalsepsis,
5. Scharlach.

(D) Zu melden ist jeder Ausscheider von

1. Choleravibrionen,
2. Salmonellen
   a) S. typhi,
   b) S. paratyphi A, B und C,
   c) übrige,
3. Shigellen.

(E) Zu melden ist die Verletzung eines Menschen durch ein tollwutkrankes oder -verdächtiges Tier sowie die Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers.

schäftigte Bürger über das Vorliegen einer Infektionskrankheit oder deren Verdacht an die für den Aufenthaltsort zuständige Kreishygieneinspektion zu berichten. Der *Begriff der Infektionskrankheit* umfaßt den Nachweis eines übertragbaren Krankheitsgeschehens, die Feststellung einer Infektion oder ihre mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegende Annahme. *Ansteckend* ist eine Person, die Krankheitserreger ausscheidet oder so beherbergt, daß sie zur Ansteckungsquelle werden können. Ansteckungsgefahr besteht unabhängig vom Vorliegen entsprechender Krankheitserscheinungen. Der Todesfall an übertragbarer Krankheit setzt voraus, daß diese als unmittelbare oder mitwirkende Todesursache erwiesen oder den Umständen nach anzunehmen ist.

Die *Meldung über eine Infektionskrankheit* hat unverzüglich, spätestens aber 24 h nach erlangter Kenntnis zu erfolgen. In der Liste der meldepflichtigen übertragbaren Krankheiten ist im einzelnen aufgeführt, bei welchen Ätiologien lediglich *Erkrankung* und *Tod* und bei welchen auch der *Verdacht* meldepflichtig ist.

Meldepflichtig sind auch *klinisch gesunde Ausscheider* von Choleravibrionen, Salmonellen und Shigellen.

17.1.4 Chemotherapeutische Prinzipien bei Infektionskrankheiten

Antibakterielle Chemotherapie. Die Chemotherapeutika umfassen zwei Gruppen von Wirkstoffen: Die synthetischen Chemotherapeutika, die nicht durch biosynthetische Vorgänge entstehen (Sulfonamide, Trimethoprim u. a.) sowie die Antibiotika, die Stoffwechselprodukte von Pilzen u. a. Mikroorganismen sind. Antibiotika sind in ihrer chemischen Struktur bekannt und können z. T. synthetisch hergestellt oder mit chemischen Methoden abgewandelt werden (semisynthetische Präparate).

Der allgemeine *Wirktyp der Chemotherapeutika* kann bakteriostatisch oder bakterizid sein.

Bei der *Bakteriostase* wird das Keimwachstum reversibel gehemmt. Für eine Erregerelimination ist die Mitwirkung immunologischer Funktionen des Wirtsorganismus erforderlich. Die *Bakterizidie* führt zur irreversiblen Abtötung des Mikroorganismus.

Es lassen sich drei Gruppen von Chemotherapeutika unterscheiden:

- rein bakteriostatisch wirksame Substanzen (Sulfonamidtyp),
- in therapeutisch erreichbaren Konzentrationen bakterizid wirksame Substanzen (Penicillintyp) und
- Substanzen, bei denen in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration und dem Erregertyp beide Wirkmechanismen möglich sind.

Zu der Verordnung von Antibiotika gehört primär die gründliche Überlegung, ob der Zustand des Patienten eine Antibiotikatherapie unbedingt erforderlich macht. So sind Darmlumeninfektionen selbstlimitierende Erkrankungen, die bei einem primär gesunden, nicht immunsupprimierten Patienten durch die körpereigene Abwehr beherrscht werden. Mehr als 80 % der Infektionen der oberen Atemwege sind virusbedingt und können nicht durch Antibiotika beeinflußt werden. Tumoren, Kollagenerkrankungen und Arzneimittel können Fieber und Leukozytose induzieren und sind nicht erregerbedingt.

Erfordert der Allgemeinzustand des Patienten eine sofortige Antibiotika-Therapie, sollte nach Möglichkeit, versucht werden, eine Kultur anzulegen und/oder durch Gramfärbung bei vorhandenem Exsudat die in Frage kommenden Erreger zumindest einzugrenzen.

Bei der Entscheidungsfindung zur Wahl des anzuwendenden Antibiotikums ist auch zu bedenken, ob es sich um einen durch Alkohol oder Vorerkrankung vorgeschädigten Patienten handelt, bei dem man opportunistische Erreger als Verursacher mit in Erwägung ziehen muß, oder ob durch zahlreiche Krankenhausbehandlungen präexistente Resistenzmechanismen zu berücksichtigen sind.

Auch das Lebensalter spielt bei der Einschätzung der in Frage kommenden Erreger eine nicht unwesentliche Rolle. So wird die Meningitis im Neugeborenenalter bevorzugt durch Streptokokken der Gruppe B verursacht. Bei Kindern unterhalb des 2. Lebensjahres muß Haemophilus influenzae neben Pneumo- und Meningokokken als Erreger mit in Betracht gezogen werden. Die Meningitiden im Erwachsenenalter werden bevorzugt durch Meningo- und Pneumokokken verursacht.

Bei der Auswahl des Antibiotikums stehen bakterizid und bakteriostatisch wirksame Substanzen zur Verfügung.

Bakteriostatisch wirksame Substanzen (Erythromycin, Clindamycin, Tetracykline, Sulfonamide und Chloronitrin) hemmen das bakte-

rielle Wachstum. Die Abtötung oder Elimination ist abhängig von den Abwehrfunktionen des Wirtes. Es erscheint deshalb logisch, daß man sich bei Patienten, die mit Steroiden behandelt oder in anderer Form iatrogen immunsupprimiert werden, nicht für eine bakteriostatisch wirksame Substanz entscheidet.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen (bakterizide Substanzen beeinflussen sich replizierende Bakterien) behindern sich bakterizid und bakteriostatisch wirksame Substanzen. Eine Kombination ist kontraindiziert.

Darüber hinaus gibt es für die Kombination von Antibiotika wenige gerechtfertigte Indikationen, deren geringe Häufigkeit leider in einem groben Mißverhältnis steht zu der Frequenz, mit der solche Kombinationen verordnet werden.

Bei septischen Zuständen unklarer Ätiologie und fieberhaften Zuständen leukämischer Patienten soll man durch eine Antibiotikakombination versuchen, ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Antibiotika zu erfassen.

Bei der kalkulierten Chemotherapie schätzt man entsprechend der Entzündungslokalisation die in Frage kommenden Erreger nach Erfahrung und Standortflora ab und verordnet danach empirisch ein oder mehrere Antibiotika. Eine synergistische Interaktion zwischen den Antibiotika ist erwünscht. Eine solche besteht z. B. zwischen Penicillin und Aminoglycosiden. Dabei erleichtern Penicilline das Eindringen von Aminoglycosiden in das Bakterium. Bei Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination werden sukzessive Schritte in der Folsäuresynthese behindert.

Die Kombination von Tuberkulostatika wirkt der Entwicklung von Resistenzen präventiv entgegen.

In der Mehrzahl der Fälle sind Antibiotikakombinationen jedoch nicht erforderlich. Sie erhöhen nicht unwesentlich die Kosten und induzieren nicht selten ein Gefühl falscher Sicherheit.

Trifft das Antibiogramm ein, sollte man sich aus Gründen einer zu vermeidenden Resistenzinduktion für das Medikament mit dem engsten Wirkungsspektrum entscheiden und die laufende Therapie entsprechend modifizieren. Dadurch wird das Risiko einer Kolonisation oder einer möglichen Superinfektion mit einem resistenten Keim erheblich vermindert. Sind die Kulturen wiederholt negativ, sollte auch an andere Erreger wie Mykoplasmen, Legionellen, Chlamydien oder tuberkulöse Mykobakterien als Verursacher gedacht und die Kulturbedingungen entsprechend verändert werden.

Bei der *Auswahl des bestgeeigneten Therapeutikums* muß bedacht werden, ob die zu erwartenden Nebenwirkungen den Einsatz eines bestimmten Chemotherapeutikums rechtfertigen (Risiko-Nutzen-Abwägung). Soweit vertretbar sind Wirkstoffe zu verwenden, die möglichst geringe Schäden hervorrufen.

Nebenwirkungen von Antibiotika bestehen in direkter Toxizität, in indirekten Wirkungen oder in Überempfindlichkeitsreaktionen.

Toxische Wirkungen sind vor allem bei Hoch- und Überdosierung zu erwarten. Sie bestehen z. B. bei Tetracyklinen in Ablagerungen in wachsenden Knochen und Zähnen mit reversibler Knochenwachstumshemmung, Panzytopenie durch Chloramphenicol, Oto- und Nephrotoxizität durch Aminoglykosidantibiotika und Nephrotoxizität bei Cephaloridin. Bei Penicillinen, die weitgehend atoxisch sind, können *Überempfindlichkeitserscheinungen* aller Schweregrade auftreten. Bei Cephalosporinen besteht in 7–10 % der Fälle eine Kreuzallergie zu Penicillin. Indirekte Wirkungen können durch Schädigung der Normalflora entstehen und zur Überwucherung resistenter Keime führen (P. aeruginosa, S. aureus, Candida u. a.).

Außer den Nebenwirkungen sind bei der Wahl eines Antibiotikums die Dosierung und Applikationsart, die pharmakokinetischen Parameter (Resorption, Metabolisierung, Diffusion an den Infektionsherd, Ausscheidung) und der Zustand des Patienten (Nierenfunktionsstörungen, Lebererkrankungen) zu berücksichtigen.

Antivirale Chemotherapie. Die Anzahl von Substanzen mit virostatischer Wirkung, die klinische Anwendung finden, ist gegenwärtig noch sehr begrenzt.

Aciclovir (9-[2-Hydroxyethoxymethyl]guanin) ist ein hochwirksamer Inhibitor der DNS-Polymerasen von Herpes-simplex- (HSV) und Varizella-Zoster-Viren (VZV), ohne die zellulären Polymerasen zu hemmen. Die Infektion von Zellen mit HSV führt zu einer Induktion der viralen Thymidinkinase, die für die Phosphorilierung des Aciclovir zu Aciclovirmonophosphat verantwortlich ist. Diese Substanz wird selektiv in infizierte Zel-

len aufgenommen. Dort erfolgt über zelluläre Enzyme der Umbau zum therapeutisch wirksamen Aciclovirtriphosphat. Die Toxizität ist gering. Nebenwirkungen sindnicht bekannt. Zu den eindeutigen Indikationen gehört die generalisierte Herpesinfektion, die Herpesenzephalitis, der Herpes corneae und die genitale Primärinfektion.

Da Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren nicht über den gleichen Thymidinkinasemechanismus verfügen wie Herpes-simplex-Viren, ist Aciclovir gegen diese Viren unwirksam.

Seit 1989 ist mit dem Ganciclovir (9-[1-3 dihydioxy-2-propoxy-methyl]guanin) das erste gegen schwere Zytomegalieinfektionen wirksame Virostatikum verfügbar. Die Konzentration in infizierten Zellen ist 10fach höher als in anderen Körperzellen. Der Wirkungsmechanismus wird mit der Hemmung der viralen DNA-Polymerase begründet. Etwa 40 % der behandelten Patienten entwickeln schwere Knochenmarkschäden. Die klinische Anwendung ist deshalb beschränkt auf schwere Krankheitsbilder wie die CMV-Chorioretinitis bei AIDS.

Weniger myelodepressiv, dafür jedoch nephrotoxisch ist Foscarnet (Trisodiumphosphonoformat), das noch nicht in allen Ländern registriert worden ist. Es hemmt selektiv die virusspezifische DNA-Polymerase und soll gegen alle Herpesviren wirksam sein. Auch bei HSV-1- und HSV-2-resistenten Mutanten wirkt es virostatisch.

Da es auch die reverse Transkriptase hemmen soll, wird ein virostatischer Effekt auch für das human immune deficiency virus (HIV) beschrieben.

Für die antiretrovirale Therapie haben Hemmer der reversen Transkriptase bisher die besten Ergebnisse gebracht. 3-Acido-2, 3-Didesoxythymidin (Acidothymidin, AZT [Retrovir®]) war die erste Substanz, die zur Behandlung von AIDS zugelassen wurde. AZT wirkt 100mal stärker gegen die reverse Transkriptase des HIV als gegen körpereigene DNA-Polymerasen. Die Nebenwirkungen beruhen auf der Hemmung der humanen DNA-Polymerase. Es kommt zu transfusionsbedürftigen Anämien und Thrombozytopenien.

Die Nachfolgepräparate DDI (Videx®) und DDC (Hivid®) haben in der Kombination additive Effekte, obwohl sie den gleichen Wirkungsmechanismus aufweisen. Mehrfachkombinationen sollen die Herausbildung von Resistenzen verzögern.

Antimykotische Therapie.

Zur Behandlung systemischer Mykosen stehen gegenwärtig drei Substanzen zur Verfügung: Amphotericin B, Flucytosin und Imidazole (Azolen und Triazolen). Als erste Substanz wurde 1956 Amphotericin B zur Behandlung von Systemmykosen eingeführt.

Eine neue Ära der Chemotherapie zeichnete sich durch die Einführung von Flucytosin im Jahre 1972 ab. 1969 erfolgte die Einführung der neuen Generation der Imidazole, zunächst von Azolen, und in den letzten Jahren von Triazolen.

Als Therapie der Wahl hat sich seit Jahren die Kombination von Amphotericin B und Flucytosin bewährt.

Amphotericin B weist das weiteste Wirkungsspektrum auf, ist aber mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet, so daß laufend Blutbild und Nierenparameter überwacht werden müssen. Das Wirkungsspektrum von Flucytosin ist weniger breit, umfaßt aber die in Mitteleuropa häufigsten pathogenen Erreger. Die Nebenwirkungen sind relativ gering, doch ist auf die Resistenzentwicklung zu achten, so daß vor (Primärresistenz) und während der Therapie (Sekundärresistenz) wiederholt Antibiogramme anzufertigen sind. Die Empfindlichkeit der Pilze gegenüber den Imidazolderivaten ist sehr unterschiedlich. Die Serumkonzentration liegt meist nur für kurze Zeit im wirksamen Bereich. Die Verträglichkeit der Azol-Präparate ist gut, die Nebenwirkungen gering. Es scheint, daß eine neue Generation der Azole (Ersatz des Imidazolringes durch Triazol) zu neuen Hoffnungen Anlaß gibt. Besonders Itraconazol, das allerdings nur parenteral verabreicht werden kann, hat bei der Erhaltungstherapie bestimmter Mykosen bei AIDS-Patienten einen Platz erobert. Die optimale Therapie der Systemmykosen ist die Kombination von Amphotericin B in niedriger und von Flucytosin in voller Dosierung. Von dieser Dosierung ist ein Synergismus zu erwarten, wenn die Keime gegen beide Substanzen sensibel sind. Diese Therapie ist gegen die meisten der einheimischen Systemmykosen wirksam, also gegen die Hefepilze (Candida-Torulopsis, Cryptococcus) sowie gegen einige Schimmelpilze, d. h. verschiedene Aspergillusarten und Mucoreceen.

Fluconazol (Diflucan®) hat sich zur Behandlung von Candida- und Kryptokokken-Infektionen bewährt. Der Vorteil des Fluconazols liegt

in der oralen Applikation und der vergleichsweise niedrigen Nebenwirkungsrate.

Antiprotozoen-Therapie. Die häufigste Indikation stellen gegenwärtig Toxoplasmose und Amöbiasis dar. Für die Behandlung der Toxoplasmose wird Pyrimethamin (Tindurin®, Daraprim®) in Kombination mit einem Sulfonamid verwendet. Pyrimethamin richtet sich gegen Dihydrofolsäurereduktase. Da die Hemmkonzentrationen des menschlichen Enzyms jedoch kaum 2000fach höher liegen als die des Enzyms der zu treffenden Erreger, ist die therapeutische Breite relativ gering. Insbesondere sind Beeinträchtigungen des hämatopoetischen Systems durch engmaschige Überwachung zu vermeiden.

Eine Therapie gegen Entamoeba histolytica, und zwar sowohl ihrer Darmlumeninfektionen als auch der extraintestinalen Formen, erfolgt mit Metronidazol (Vagimid®, Clont®). Mit einer Versagerquote zwischen 5 und 10 % muß gerechnet werden. Auch die Lambliose spricht auf Metronidazol an. Ein massiver Befall mit Balantidien, der klinische Erscheinungen hervorruft, ist symptomatisch zu behandeln.

17.2 Infektionen durch Viren

Viren bestehen aus einem aus mehreren Proteinen zusammengesetzten Kapsid, das eine kutische, helikale oder komplexe Symmetrie aufweist. Darin eingeschlossen ist ein RNA- oder DNA-Genom von unterschiedlicher Konfiguration. Je nach Art können sie von einer Hülle aus Zellmembran umgeben sein und einzelne Enzyme besitzen. Sie verfügen über keinen eigenen Stoffwechsel, sondern werden auf Grund der im Virusgenom festgelegten Information durch wirtseigene Zellen repliziert.

Das genetische Material der Viren unterliegt der Veränderung durch Mutation und Rekombination. Letztere ist zwischen verschiedenen Viren, aber auch zwischen Wirtszellen und Viren möglich, ein Faktor, der in der viralen Tumorinduktion und in der Gentechnologie eine Rolle spielt.

Die Wechselwirkungen zwischen Viren und Wirtszellen bedingen nach stattgehabter Infektion die Beeinträchtigung des Makroorganismus. Sie umfassen die Virusvermehrung mit Zellzerstörung (zytopathogener Effekt), die latente Infektion ohne Virusvermehrung, die Virusreplikation ohne direkte Zytopathologie mit wirtsinduzierter Immunpathogenese und die Tumorinduktion mit oder ohne Virusreplikation. Das Ausmaß der Virusreplikation am befallenen Organ und/oder die Immunreaktivität des Wirtsorganismus bestimmen das Krankheitsgeschehen.

Die *wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen* bei Virusinfektionen sind Schutzimpfungen.

Die virologische Labordiagnose kann mit der Virusanzüchtung des Erregers in einem empfindlichen Wirt (Zellkultur), mit dem direkten Virusnachweis, der die Viren physikalisch (Elektronenmikroskopie) oder als antigene Partikel (Hybridisierungstechnik, Immunfluoreszenz) nachweist und mit der Serodiagnose, bei der die Antikörper der IgG- und IgM-Klassen mit Patientenserum bestimmt werden, erfolgen.

17.2.1 Infektionen durch DNA-Viren

17.2.1.1 Infektionen durch Viren der Herpesgruppe

Zu den Infektionen durch Viren der Herpesgruppe zählen

- das Herpes-simplex-Virus mit den Serotypen 1 und 2
- das Varizella-Zoster-Virus (VZV)
- das Epstein-Barr-Virus (EBV)
- das Zytomegalievirus (ZMV) und das
- humane Herpesvirus 6 (HHV6)

Infektionen durch Herpes simplex

Ätiologie. Die Primärinfektion beginnt nach dem Eindringen der Erreger in kleinste Haut- und Schleimhautrisse durch örtliche Multiplikation, die Verbreitung erfolgt über den Blutweg und die Lymphbahnen. Der Serotyp 1 ruft vorwiegend eine akute Stomatitis und Gingivo-Stomatitis mit Lymphknotenschwellungen, gelegentlich eine Tracheobronchitis hervor; der Serotyp 2 führt zu progenitalen oder perianalen Effloreszenzen.

Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt oder Schmierinfektion.

Ansteckend ist der Patient solange Haut- und/oder Schleimhauteffloreszenzen vorhanden sind. Die Neigung der Herpes-simplex-Viren zur Persistenz nach Erstinfektion im menschlichen Organismus ist die Grundlage für individuell und dispositionell unterschiedlich häufige endogene Rezidive. Exogene und endogene Stimuli wie immunsuppressive Therapie, interkurrie-

rende Infekte, Traumen, mechanische, vorwiegend thermische Reize und psychische Faktoren, können das endogene Rezidiv auslösen.

Im Rahmen der Symptomatik entwickelt sich am Ort der Infektion zuerst die Herpesblase. Durch partielle Nekrose dieses Bläschens kommt es zur Kammerung, schließlich zu einem flachen Ulkus, das in der Mundhöhle (als Stomatitis herpetica) außerordentlich schmerzhaft ist.

Als gefürchtete Manifestation gilt die *Herpes-Enzephalitis*. Eine Herpesätiologie weisen 20 bis 75 % der nekrotisierenden Enzephalitiden und bis zu 25 % aller Enzephalitiden auf.

Die diagnostische Wahrscheinlichkeit einer Herpes-simplex-Enzephalititis ist gegeben, wenn Kriterien der Virusinfektion, fehlende Hautbeteiligung und eine zerebrale Herdsymptomatik vorliegen.

Letztere ist bei über 50 % der Fälle unilateral und temporal lokalisiert.

Morphologisch treten besonders in Frontal- und Temporallappen hämorrhagisch-nekrotische Herde auf. Die auffälligsten klinischen Zeichen der HSV-Enzephalitis sind akut einsetzendes hohes Fieber und fokale neurologische, insbesondere Temporallappen-Symptome. Stauungspapille und zunehmende Somnolenz stellen sich frühzeitig ein. 60 % der Patienten sterben; bei mindestens der Hälfte der Überlebenden werden funktionelle Residuen beobachtet.

Die Diagnose der Herpes-simplex-Infektion ist elektronenmikroskopisch möglich und kann mit großer Sensitivität und Spezifität mittels Immunfluoreszenzmikroskopie (IFT) erfolgen. Kulturell ist sie aus Bläscheninhalt, Krusten, Konjunktivalabstrichen, Rachenspüle und Liquor cerebrospinalis zu stellen. Serologisch wird in zunehmendem Maße der Antikörpernachweis durch die indirekte Hämagglutination geführt. Der Titeranstieg als Bestätigung der Diagnose sollte keinesfalls erst abgewartet werden. Die morphologischen Veränderungen im Gehirn sind zeitig durch MRT nachweisbar, während dies durch CT erst später möglich ist.

Da bei im MRT sichtbaren Veränderungen bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorhanden sein kann, bei dem Komplikationen und Defektheilungen zu erwarten sind, besteht bereits *bei Verdacht* auf Herpes-Enzephalitis *die Indikation für die Einleitung einer Chemotherapie mit Aciclovir*.

Es muß dreimal täglich intravenös gegeben werden. 50 % der Plasmakonzentration ist im Liquor erreichbar. Aciclovir hat sich auch bei abwehrgeschwächten Personen bewährt. Bei nur begrenztem Befall ist die topische Anwendung ausreichend (z. B. Keratitis).

Varizellen, Zoster

Die Infektion mit dem ausschließlich menschenpathogenen Varizellen-Zoster-Virus ruft entsprechend dem unterschiedlichen Immunitätsstatus zwei klinisch differente Bilder hervor. Die Primärinfektion führt zum Bild der Varizellen (Windpocken), deren Exanthem Ausdruck der Generalisation ist, während das Rezidiv (Virus-Reaktivierung) in der Regel lokalisiert als Zoster (Gürtelrose) auftritt.

Ätiologie. Varizellen werden aerogen als hochkontagiöse „fliegende Infektion“ übertragen. Infektionsquelle ist der Mensch. Ansteckungsfähig ist der an Varizellen Erkrankte einen Tag vor der klinischen Manifestation bis eine Woche nach Erscheinen der letzten Bläschen.

Die Symptomatik entwickelt sich nach einer Inkubation von 11 bis 16 Tagen in Form eines Exanthems, das aus roseolenähnlichen Maculae und anschließender Bläschenbildung besteht (s. Abb. 17.3). Fieber ist nicht obligat.

Typische Lokalisationen des Exanthems sind die behaarte Kopfhaut, das Gesicht und der Rumpf; Fußsohlen und Handflächen bleiben frei. Die Bläschen treten in mehreren Schüben auf, so daß differente Entwicklungsstadien nebeneinander zu sehen sind.

Die Schleimhaut der Mundhöhle ist meist mit befallen, gelegentlich finden sich regionale *Lymphknotenschwellungen*. Die oberflächlich sitzenden einkammrigen und mit serösem Inhalt gefüllten Bläschen trocknen nach 2–3 Tagen ein. Sie hinterlassen keine Narben. Die paraklinischen diagnostischen Kriterien sind spärlich, meist liegt eine Leukozytopenie vor. An Komplikationen sind die Varizellen-Pneumonie und als neurotrope Manifestation abakterielle Meningitiden bzw. Enzephalitiden zu nennen. Sie werden meist 5 Tage nach Exanthemausbruch beobachtet.

Die Differentialdiagnose erstreckt sich vorwiegend auf Herpes-simplex-Infektionen, allergische, besonders urtikarielle Exantheme.

Die Reaktivierung latenter Varizellenviren im menschlichen Organismus führt zum Krankheitsbild des *Zoster*, der Gürtelrose.



Abb. 17.3 Ausgedehntes Varizellen-Exanthem mit typischen Effloreszenzen

Nach kurzzeitigen Prodromi kommt es in der Regel unilateral im Versorgungsgebiet einer oder mehrerer sensibler Nerven zu brennenden Empfindungen und gelegentlich zu Parästhesien. In den nächsten Tagen entwickeln sich hier Bläschen, die von teilweise heftigen, über Monate anhaltenden Neuralgien begleitet sind. *Bevorzugte Lokalisationen* sind die Interkostalregionen und der Lumbalbereich.

Unter den besonderen *Verlaufsformen* ist beim Zoster oticus auf Hördefekte, beim Zoster ophthalmicus auf Keratitis und Retinitis sowie beim Zoster im Trigeminusbereich auf die bis zur Unerträglichkeit steigerungsfähigen Kopfschmerzen zu achten. Ernste *Komplikationen* sind:

- die Generalisierung des Zoster (Abb. 17.4)
- hämorrhagisch-nekrotisierende lokale Entwicklungen und
- die Zoster-Meningitis/Meningoenzephalitis.

Die Therapie des Zoster besteht aus einer Lokalbehandlung der Effloreszenzen mit Prednisolon- und Antibiotikasalben, Analgetika und hohen Dosen von Vitamin B_{12}. Zoster ophthalmicus und Zoster oticus gehören in die Überwachung der entsprechenden Fachdisziplinen.

Bei schweren Verläufen muß Aciclovir angewendet werden. Die Anwendung von Aciclovir verkürzt deutlich die postherpetische Neuralgiephase.
Die Reaktivierung einer latenten Varizellen-Zoster-Infektion ist immer als Ausdruck einer Immuninsuffizienz zu werten (alte Menschen, Tumorkrankheiten). Tritt ein Herpes zoster bei einem Jugendlichen ohne apparente Grundkrankheit auf, muß nach der Ursache des Immundefektes gesucht werden (u. a. M. Hodgkin, Leukämie, AIDS).

Mononucleosis infectiosa

Ätiologie. Das Epstein-Barr-Virus (EBV) wird mit dem Speichel ausgeschieden und dementsprechend durch direkten oder indirekten Speichelkontakt übertragen. Zielzellen sind die



Abb. 17.4 Primär typischer einseitiger lumbal-segmentaler Herpes zoster, hier anschließende Generalisierung bei chronischer lymphatischer Leukämie

B-Lymphozyten. In den infizierten B-Lymphozyten gelangen die Viren in die lymphatischen Organe, wo sie sich unter Zerstörung vermehren.

Es werden aber auch virusinduzierte Antigene in die Zellwand der Lymphozyten eingebaut, die zu einer Stimulierung von zytotoxischen T-Zellen führen, die die infizierten B-Lymphozyten zerstören.

Die hochgradig aktivierten T-Lymphozyten entsprechen morphologisch den mononukleären Zellen, deren Vermehrung im Differentialblutbild diagnoseweisend ist. Die infizierten B-Zellen produzieren eine Vielzahl von Antikörpern im Sinne einer Fehlregulation. Eine Defizienz des Suppressormechanismus macht diesen Prozeß zeitweilig unkontrollierbar und erklärt auch die häufigen Arzneimittelnebenwirkungen.

Die Symptomatik wird beherrscht von einer Lymphknotenschwellung hinter dem M. sternocleidomastoideus, Tonsillitis und Pharyngitis.

Die Hepatitis ist milde und selten ikterisch. Diagnoseweisend ist dabei die hohe alkalische Phosphatase (virusinduzierte Enzyminduktion). Die Milzruptur ist eine seltene Komplikation.

Die Diagnose stützt sich auf den Nachweis der o. g. Lymphoidzellen, auf die Bestimmung von Heterohämagglutinen, die nur im positiven Fall beweisend sind (Paul-Bunnel-Test) und wird gesichert durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen drei virale Antigene: IgG und IgM gegen VCA (virales Kapsid-Antigen), EA (early antigen), die nur während der aktiven Krankheitsphase nachweisbar sind und Antikörper gegen EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen), die erst 2–4 Wochen nach Krankheitsausbruch auftreten und lebenslänglich persistieren.

Das Virus selbst persistiert latent lebenslänglich in den lymphatischen Organen. Chronisch rezidivierende Verläufe werden vermutet.

Die Entstehung des Burkitt-Lymphoms und des nasopharyngealen Karzinoms wird auf die onkogene Potenz des Virus bei bestehender Immuninsuffizienz zurückgeführt.

Die Differentialdiagnose erstreckt sich auf andere Tonsillitiden, auf die unreifzellige Leukämie und auf die Virushepatitis.

Eine Therapie ist selten erforderlich. Erfahrungen mit Chemotherapie liegen noch nicht vor.

Zytomegalie

Ätiologie. Das Zytomegalievirus ist für Menschen und verschiedene Tierarten pathogen. Die Erstinfektion verläuft meist inapparent, auch wenn die Infektion peri- oder postnatal erfolgt. Zielzellen sind lymphatische Zellen, in denen das Virus persistiert.

Das Krankheitsbild beim Immuninkompetenten führt, unabhängig von Primärinfektion oder Reaktivierung, zu mononukleoseartigen Krankheitsbildern.

Die Diagnose wird gesichert durch den Nachweis der virusspezifischen IgG- und IgM-Antikörper.

Bei Transplantations-, Malignom- und AIDS-Patienten kann das Virus zu schweren fieberhaften Krankheitsbildern mit Befall fast aller Organe führen. Intrauterine Infektionen können Mißbildungen bewirken (Therapie s. a. AIDS, Abschnitt 2.2.15).

Erkrankungen durch Humanes Herpesvirus 6

Ätiologie. Das humanpathogene Herpesvirus 6 (HHV 6) wurde 1986 aus peripheren Lymphozyten eines Patienten mit einer lymphoproliferativen Erkrankung isoliert. Inzwischen ist es eindeutig als humanpathogenes Virus identifiziert und den fünf bekannten Herpesviren als sechstes Herpesvirus zugeordnet worden. Es ist der Erreger des Exanthema subitum („kritisches Dreitagefieber“ der Kleinkinder).

Symptomatik. Charakteristisch ist ein plötzlicher Beginn nach grippeartiger Vorerkrankung mit Fieber, Nachtschweiß, Lymphknotenschwellungen und gelegentlich auch neurologischen Symptomen.

Darüber hinaus ist eine breite Skala weiterer Krankheitserscheinungen möglich. Zu den häufigeren Erscheinungsformen gehören: untypische Exantheme bzw. ein uncharakteristischer „Rash“ (mit und ohne Fieber), akute respiratorische Erkrankungen, akute Gastroenteritis sowie Fieberkrämpfe (mit und ohne Exanthem).

Als Herpesvirus neigt auch das HHV 6 zur Viruspersistenz und wird intermittierend oder chronisch von Normalpersonen ausgeschieden, so daß die ungewöhnlich frühe Infektion der Kinder (Serokonversion im ersten Lebensjahr bis zu 80 % aller Kinder) verständlich wird.

Nach seiner Erstbeschreibung wurde es auch mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom in Zusammenhang gebracht. Dieses wird mit endogener Reaktivierung der latenten Virusinfektion

erklärt und ist abhängig vom Alter und den Abwehrkräften der Infizierten. Die folgenden *Symptome* stehen dabei im Vordergrund:

	Häufigkeit (%)
▶ Schwere chronische Müdigkeit (bis zur Arbeitsunfähigkeit)	85–90
▶ Chronische Pharyngitis, Lymphadenopathie, Kopf- und Muskelschmerzen, Fieber (zeitweise)	50–90
▶ Nachtschweiß, schwere Abgeschlagenheit auch nach geringer Anstrengung	20–50
▶ Andere häufige Symptome: Depressionen (bis 60 %), Konzentrationsschwäche und Vergeßlichkeit, Morgensteife und Arthralgien, Schlafstörungen, Schwindelgefühl und Parästhesien, allgemeine Reizbarkeit,	
▶ Seltene Erscheinungen: anfallsweise Krampfneigungen oder Ataxien, vorübergehende Erblindung, umschriebene Muskelschwächen.	

Die Diagnose kann mittels indirektem Immunfluoreszenztest (IgG- und IgM-Titer) bestätigt werden.

Eine adäquate Therapie der akuten oder persistierenden Infektion ist nicht bekannt.

17.2.1.2 Infektionen durch Adenoviren

Adenoviren umfassen 32 menschenpathogene Serotypen. Außer den Menschen sind Hunde, Rinder, Schweine und einige Geflügelarten als Wirte für Adenoviren bekannt.

Ätiologie. Die Infektionsquelle für humane Infektionen ist der akut kranke und latent infizierte Mensch. Übertragung und in den ersten Tagen gleichzeitig eine Ausscheidung erfolgen durch Tröpfchen sowie über Bindehaut, Mundhöhle und Nase. Die Erreger können sich in befallenen Zellen – vorwiegend des lymphatischen Systems – latent halten. Die Wirtszelle bleibt funktionstüchtig. Stimuli führen zur endogenen Reaktivierung.

Pathologisch-anatomisch entstehen bei der Infektion hyperämische Entzündungen an den Schleimhäuten, Sekretion bis zur membranösen Auflagerung und regionaler Lymphadenitis.

Die Symptomatik der meist gutartigen klinischen Bilder besteht aus plötzlichen Kopf- und Halsschmerzen, Jucken und Drücken an den Konjunktiven. Nach einer Inkubation von 5 bis 7 Tagen ist die granulierte Schleimhaut des Pharynx meist mit grau-weißen bis weißgelblichen Stippchen belegt.

Die Tonsillen sind vergrößert und der Zungenrand ist stark gerötet. Selten treten Durchfälle und ein Exanthem auf.

Sonderformen der Infektion treten als epidemischer Befall der Konjunktiven (vorwiegend durch den Typ 8) unter dem Bild der Keratokonjunktivitis mit meist einseitigen Hornhauttrübungen und als grippeähnliche Erkrankung (Typ 4 und 7 bevorzugt) mit häufig wochenlang anhaltenden Schleimhautirritationen des Respirationstraktes in Erscheinung. Pneumonische Infiltrationen neigen zur bakteriellen Superinfektion. Eine seltenere Verlaufsform stellt die abakterielle Meningitis ohne erregerspezifische Charakteristika dar.

Für die Diagnose ist die Komplementbindungsreaktion (KBR) am wenigsten aufwendig. Da sie eine Gruppenspezifität besitzt und die zahlreich vorkommenden anamnestischen Titer mit erfaßt, ist sie nur bei vierfachem Titeranstieg im aktuellen Fall verwertbar. Die Virusisolierung ist aus Rachenspüle, Stuhl, Liquor cerebrospinalis und Konjunktivalabstrichen möglich. Eine Immunität ist beim Menschen kaum länger als ein Jahr zu erwarten. Sie ist infolge der vorhandenen Antigengemeinschaften gruppenspezifisch.

Für die Differentialdiagnose sind andere respiratorische Infektionen, insbesondere auch die Virusgrippe, das Q-Fieber, Parainfluenza-Infektionen, Ornithose und Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae zu berücksichtigen.

Die Therapie weist kein Spezifikum auf. Aktive Oralimpfungen mit attenuierten Viren sind möglich. Bei gehäuftem Auftreten von Pharyngokonjunktivitiden ist die Schließung kontaminierter Schwimmbäder zu erwägen.

17.2.1.3 Pocken (Variola major) und andere durch Pockenviren bedingte Infektionen

Menschenpathogen sind unter den Pockenviren das

- ▶ Variola-Virus
- ▶ Kuhpockenvirus
- ▶ Virus der Pseudokuhpocken (Melkerknoten) und
- ▶ Molluscum-contagiosum-Virus.

1980 konnte die Weltgesundheitsorganisation die endgültige Ausrottung der Variola major, dieser hochkontagiösen, gefährlichen Infektionskrankheit verkünden.

Die *Kuhpocken* werden von infektiösen Eutern der Kühe auf die Hand des Menschen übertragen. Die entstehenden Hautulzera bleiben lokalisiert.

Der *Melkerknoten* kommt in Kuhherden vor und wird beim Melken auf die Hände übertragen. Die entstehenden Hautulzera bleiben lokalisiert.

Molluscum contagiosum ist auf den Menschen beschränkt. Die Viren werden durch engen Kontakt übertragen. Die Hauteffloreszenzen heilen ohne Narben ab. Bei AIDS-Kranken treten sie gehäuft auf.

17.2.2 Infektionen durch RNA-Viren

17.2.2.1 Virusgrippe (Influenza)

Die Grippe ist eine akute respiratorische Infektionskrankheit, die endemisch, epidemisch und pandemisch auftreten kann.

Berichte über Erkrankungen, die als Grippeepidemien zu werten sind, gibt es bereits aus dem 12. Jahrhundert. Die größte Pandemie der jüngeren Geschichte im Jahre 1918 hat im Weltmaßstab mindestens 20 Millionen Todesopfer bei einer anzunehmenden Morbidität von 500 Millionen Menschen gefordert. Staatliche Grippe-Aktionsprogramme sind nach den Gesichtspunkten des interepidemischen, präepidemischen und des epidemischen Status gegliedert.
In der interepidemischen Phase kursieren humane Grippeviren in der Population mit einzelnen Erkrankungen, in der präepidemischen Phase ist das Vorkommen von Grippeinfektionen um das Mehrfache gesteigert, und in der epidemischen Phase sind massive Krankheitsausbrüche herdförmig oder generell erfolgt.

Ätiologie.

Infektionsquelle ist der Mensch. Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt vorwiegend durch Tröpfcheninfektion beim Niesen und Husten.

Auch indirekte Übertragungen sind möglich, da die Viren unter normalen Umweltbedingungen 1–2 Wochen lebensfähig bleiben.

Die Determinierung der humanen Influenza-Viren erfolgt nach dem Ribonukleoprotein-Antigen im Virusinneren, das serologisch eine Trennung in die konstanten Typen A, B und C zuläßt, sowie nach der Zusammensetzung der Hüllenantigene H (= Hämagglutinin) und N (= Neuraminidase). Damit sind bisher die Typen H_0 bis H_3 sowie die Typen N_1 und N_2 zu differenzieren. Chronologisch sind seit dem Jahre 1934 folgende Antigenmuster gefunden worden:

A/H_0N_1	ab 1934
A/H_1N_1	ab 1947
A/H_2N_1	ab 1957 (asiatische Grippe)
A/H_3N_2	ab 1968 (Hong-Kong-Grippe).

Veränderungen in der Antigenstruktur der Influenzaviren können entweder für nur eine der beiden Antigendeterminanten (H, N) oder auch für beide zugleich erfolgen.

Antigenetisch vorwiegend quantitative Wandlungen der antigenetischen Komponenten werden als *Antigendrift*, qualitative als *Antigenshift* bezeichnet.

Gleichzeitige antigenetische Veränderungen in beiden Hüllenantigenen stellen für die Bevölkerung einen hohen Grad epidemiologischer Gefährdung dar. Protektive Potenzen der einzelnen Individuen aus der Auseinandersetzung mit dem Grippevirus aus früheren Infektionen werden auf eine meist unbedeutende Restimmunität gegenüber den neu aufgetretenen Antigenen reduziert.

Symptomatik.

Nach einer Inkubationszeit von 1 bis 3 Tagen setzen plötzlich hohes Fieber und ausgeprägtes Krankheitsgefühl ein. Gliederschmerzen, Augen- und Kopfschmerzen fehlen selten.

Ein *Psychosyndrom* mit Depression und Angstzuständen wird häufig als schwerste Beeinträchtigung empfunden, ehe die typische Entzündung der Atemwege einsetzt. Frühzeitig kann eine *Bronchitis* hämorrhagisch werden. Auch bedrohliche *Epistaxis* ist Ausdruck der zumindest lokalen hämorrhagischen Diathese. Primäre virusbedingte *Pneumonien* werden in etwa 10% der Grippen gefunden und sind meist symptomatologisch diskret. Bei einem kleineren Anteil der Virusgrippen führt eine *Myokarditis* zu Störungen der Erregungsrückbildung, zu Rhythmusstörungen und Blockbildung. Albuminurie und Mikrohämaturien werden bei toxischer *Nierenschädigung*, Vergrößerungen der Leber mit meist geringen Aktivitätssteigerungen der Transaminasen bei interstitieller Hepatitis gefunden. Unkomplizierte Verläufe der Infektion gehen gewöhnlich um den 6.–8. Krankheitstag in

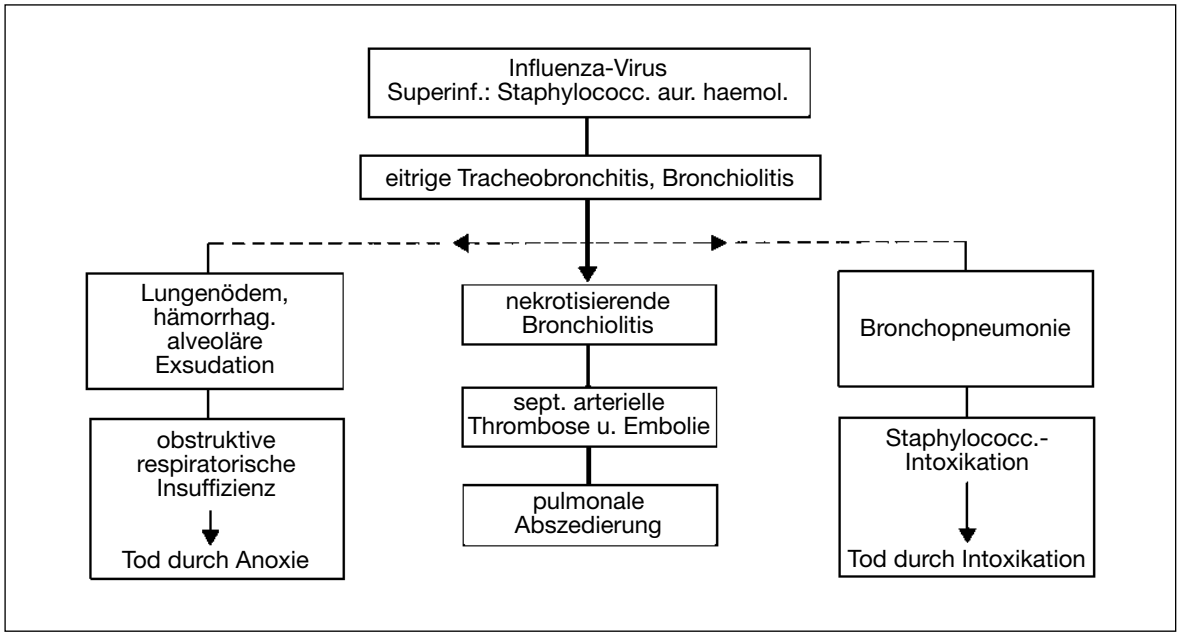


Abb. 17.5 Pathogenetische Varianten einer mit Staphylokokkus superinfizierten Grippepneumonie

die Rekonvaleszenz über, die bei Virusgrippen mindestens 10–14 Tage in Anspruch nimmt. Prognostisch *ungünstige Verlaufsformen* der Grippe sind die primär hämorrhagische Pneumonie, die perakute Infektion und ein Teil der neurotropen Manifestationen.

Primär hämorrhagische Pneumonien weisen bereits im Initialstadium hämorrhagische Schleimhäute in der Trachea und in den Bronchien auf. Blutungen werden auch in den Lymphknoten und subpleural gefunden.

Toxische Verläufe gehen mit schweren hypotonen Kreislaufstörungen (Schockgefahr!) einher.

Allgemein steht bei perakuten Verlaufsformen die toxisch allergische Schädigung der Gefäße mit Diapedese im Vordergrund. Der Pathologe weist häufig eine Purpura cerebri als Todesursache nach.

Die *neurotrope Manifestation* der Influenzaviren wird in ihrer leichtesten Form des Psychosyndroms in etwa 35 % aller Grippefälle gefunden. Eine Meningoenzephalitis ist bei 18 % zu erwarten. Die direkte virale Aggression gegen die Ganglienzellen führt nicht zu ihrer Zerstörung, so daß in der Regel mit der Wiederherstellung der zerebralen Funktionen gerechnet werden kann. Die seltene Manifestation der Grippe im Intestinum weist eine katarrhalische, evtl. auch hämorrhagische Enteritis mit hämorrhagischer Adenitis der mesenterialen Lymphknoten auf.

Während die Prognose der unkomplizierten Grippe gut ist, hat die häufige Komplikation der bakteriellen Superinfektion (Haemophilus influenzae, Staphylokokken, Pneumokokken) maßgebenden Einfluß auf den Krankheitsverlauf, bei entsprechenden Patientengruppen auf den evtl. letalen Ausgang (Abb. 17.5).

Als bakterielle Herdbildungen sind neben der Pneumonie Pleuraempyeme und die Otitis media anzusehen. Klinisch kündigen sich solche Komplikationen meist durch den Wiederanstieg des Fiebers nach bereits erfolgter Entfieberung an. Hohe Leukozytenzahlen mit deutlicher Linksverschiebung und toxische Granulation sind richtungweisend für die bakterielle Superinfektion.

Diagnose. Die Verdachtsdiagnose Virusgrippe ist in Epidemiezeiten relativ leicht zu stellen. Zu ihrer Bestätigung und für unklare sporadische Infektionen bestehen Möglichkeiten der Frühdiagnose. Als Maßnahme mit dem kürzesten Arbeitsgang steht der direkte Immunfluoreszenznachweis des Erregers aus der Nasenschleimhaut zur Verfügung. Auch die Schnellanreicherung in Mäuseaszites-Tumorzellen mit anschließender fluoreszenzimmunologischer Darstellung der Erreger ist möglich. Maximale Ausbeuten zum frühzeitigen Erregernachweis sind nur in den ersten Krankheitstagen erfolgversprechend. *Anzüchtungsversuche* sind aus Rachenspülflüssigkeit, *serologische Bestimmungen*

aus zwei Serumpaaren im Abstand von 10 bis 14 Tagen vorzunehmen.

Die Differentialdiagnose umfaßt eine Vielzahl akuter respiratorischer Infektionen durch virale Erreger. Besonders sind dabei solche durch Mycoplasma pneumoniae, Chlamydien, Rickettsien sowie Adeno- und Enteroviren zu berücksichtigen. Schwere toxische Verläufe können sepsisähnliche Bilder hervorrufen, die auch zum Ausschluß des Typhus abdominalis veranlassen.

Bei *Infektion durch Parainfluenzaviren* besteht eine Organotropie zur Schleimhaut des Respirationstraktes. Die Erkrankung ist bei Erwachsenen leicht, uncharakteristisch und in der Regel auf die oberen Luftwege beschränkt.

Für eine Prophylaxe besteht die Möglichkeit der Schutzimpfung, derzeit mit abgetöteten Viren, in Zukunft vermutlich mit abgeschwächten Lebendviren.

Trotz nicht voraussehbarer Veränderungen im Antigenmuster des aktuellen Erregers ist zu hoffen, daß regelmäßige Wiederholungen von Grippe-Schutzimpfungen im Verlaufe der Zeit beim Impfling zu einer soliden Immunbarriere gegen eine ganze Reihe von unterschiedlichen Antigenkombinationen führen.

Die Therapie der unkomplizierten Grippe ist symptomatisch. Analgetika und Antipyretika reichen meist aus.

Schwere Verläufe sollten mit Immunglobulin oder Hyperimmunglobulin-Antiinfluenza versorgt werden. Ein kausales Therapeutikum gegen das Grippevirus gibt es noch nicht (s. auch „Antivirale Chemotherapie“, Abschnitt 1.4). Bei bakterieller Superinfektion ist möglichst frühzeitig und in ausreichender Dosierung mit Antibiotika zu behandeln, bei noch unbekanntem bakteriellem Erreger als Kombinationstherapie mit breitem Spektrum, nach Erregerisolierung jeweils gezielt.

17.2.2.2 Masern (Morbilli)

Masern sind eine weltweit verbreitete akute exanthematische Viruskrankheit, die vor allem im Kindesalter auftritt (s. deshalb Lehrbücher der Kinderheilkunde).

Auf Grund der Masernschutzimpfung ist die Morbidität erheblich zurückgegangen. Besonders im Erwachsenenalter können *atypische Masern* auftreten. Sie entwickeln sich bei Personen, die mit Masernvirus-Totvakzine geimpft und später mit Wildvirus infiziert wurden oder bei sog. Impfversagen.

Die Symptomatik umfaßt hohes Fieber, Kopf-, Brust-, Muskel- und Leibschmerzen sowie allgemeine Abgeschlagenheit. Zwei bis vier Tage nach Beginn der Krankheitssymptome kommt es zu einem atypischen Exanthem, das die Handteller und Fußsohlen einschließt (siehe Abb. 17.6). Die Schuppung in diesem Bereich erfolgt großlamellig. Pneumonien sind häufig. Das Krankheitsbild führt zu einer ausgeprägten Immunreaktion gegen Masernvirus. Die Infektiosität ist gering.

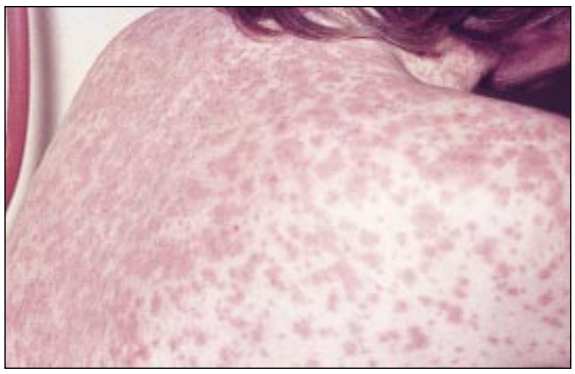


Abb. 17.6 Masernexanthem

17.2.2.3 Mumps (Parotitis epidemica)

Mumps („Ziegenpeter“) ist eine akute virale Infektionskrankheit, die mit Entzündungen drüsiger Organe (vor allem der Parotis) sowie der Meningen, selten des Gehirns einhergeht.

Ätiologie. Der Erreger der Parotitis epidemica ist das Mumpsvirus, das im Speichel nachweisbar ist.

Übertragungen erfolgen im allgemeinen durch Tröpfcheninfektion, mit der die Erreger aus dem infektiösen Speichel des Erkrankten auf die Schleimhaut von Nasen- und Rachenraum des Gesunden treffen. Von da aus gelangen sie in die Speicheldrüsen.

Bei einem Kontagiositätsindex von 50 % kommt es in kleineren Gemeinschaften wie Kindergärten, Schulen und Anstalten nicht selten zu plötzlichen Ausbrüchen. Der Erkrankungsgipfel liegt in den Monaten Dezember und Januar.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubation von 18 bis 21 Tagen mit Ohren- und Nackenschmerzen, die von meist hohen, mehrere Tage anhaltenden Temperaturen begleitet sein können. Die Parotisschwellung behindert den Kau- und Sprechakt und dauert durchschnittlich eine Woche.

Bei der Mehrzahl der Mumpskranken stellt sich nach 2 Tagen eine Schwellung der anderen Parotis ein, so daß die Erkrankung dann 14 Tage dauert. Das abgehobene Ohrläppchen ist ein diagnostisch typisches Kriterium der Mumpserkrankung. Eine Mumpsinfektion ohne Parotitis kommt vor. Eine Mitbeteiligung von Hoden, Eierstöcken und/oder Pankreas ist zu vermuten, wenn nach Abklingen der Parotisschwellung keine Entfieberung eintritt.

Etwa 25% der männlichen Infektionen zeigen eine Orchitis.

Oophoritiden sind seltener. Die *Pankreasbeteiligung* kündigt sich subjektiv durch Oberbauchschmerzen an und läßt sich durch erhöhte Diastasewerte verifizieren. Die Beteiligung des ZNS kann der Parotisschwellung vorausgehen und tritt meistens in Form einer Meningoenzephalitis mit häufig monatelanger Persistenz der EEG-Veränderungen auf.

Bleibende Schädigungen des N. statoacusticus sind bei Enzephalitiden eine häufige Komplikation.

Die Diagnose ist klinisch zu stellen. Serologisch kann sie mit dem Nachweis der IgG- und IgM-Antikörper mittels ELISA gesichert werden. Die mit der Komplementbindungsreaktion erfaßbaren Antikörper verschwinden in der Rekonvaleszenz bald wieder, während neutralisierende und hämagglutinationshemmende Antikörper über Jahre persistieren.

Für die Therapie stehen keine kausal wirkenden Mittel zur Verfügung. Komplikationen wie Orchitis oder Pankreatitis sollten antibiotisch abgedeckt werden.

Bei Schwangeren mit Mumpsinfektion besteht besonders im ersten Trimenon die Gefahr der Embryopathie.

17.2.2.4 Infektionen durch Respiratory-Syncytial-(RS-)Viren

Ätiologie.

Das Virus stellt einen der wichtigsten Erreger respiratorischer Infektionen vorwiegend bei Kindern im 1. und 2. Lebensjahr dar.

Da Infektionen beim Erwachsenen schwer erkennbar sind, wird er zur okkulten Verbreitungsquelle. Infektionsquelle ist immer der Mensch. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Die Infektion hinterläßt beim Menschen keine tragfähige Immunität.

Die Symptomatik entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von 3 bis 7 Tagen und besteht beim Erwachsenen in der Regel aus einer Bronchitis. Bei Risikopatienten mit chronisch obstruktiven oder restriktiven Bronchitiden werden deren Verläufe protrahiert. In Einzelfällen kann es bei Infektionen mit dem RS-Virus zu letalen Verläufen kommen.

Ältere Säuglinge und Kleinkinder sind besonders gefährdet, da Pneumonien (insbesondere nach erfolgter Superinfektion) und die für RS-Viren in hohem Maße spezifische Bronchiolitis bei ihnen sehr rasch lebensgefährliche Zustände herbeiführen können.

Die Diagnose ist durch serologische Untersuchungen mit dem Nachweis neutralisierender und komplementbindender Antikörper wie auch durch Anzüchtung des Virus aus Rachenspülflüssigkeit zu unterstützen.

17.2.2.5 Poliomyelitis

Die Poliomyelitis (epidemische Kinderlähmung) ist eine virale Allgemeininfektion, wobei die Neurotropie der Erreger zu paralytischen Verläufen führen kann.

Ätiologie. Es lassen sich 3 Erregertypen unterscheiden. Infektionsquelle ist der Mensch. Die Übertragung erfolgt als Tröpfchen- oder Schmierinfektion. Auch Wasser bzw. Abwässer können Poliomyelitisviren enthalten.

Erkrankungen sind aufgrund der systematischen oralen Poliomyelitisschutzimpfung sehr selten geworden.

Da die drei Poliomyelitissubtypen immunologisch spezifisch sind, besteht eine Impfserie aus drei antigenetisch unterschiedlichen Vakzinen. Es werden dazu attenuierte Poliomyelitis-Lebendviren verwendet.

Das Einfließen natürlicher Infektionen in sanierte Länder aus Gebieten, in denen Poliomyelitisimpfungen nicht oder nur unzureichend stattfinden, ist auch durch die Schutzimpfung nicht zu verhindern. In einer Reihe

von afrikanischen Ländern ist die Poliomyelitis noch immer eine häufige und gefürchtete Infektionskrankheit.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubationszeit von 1 bis 2 Wochen mit einer uncharakteristischen Vorphase, in deren Verlauf die Virämie stattfindet. Der überwiegende Anteil der Poliomyelitisinfektionen ist mit diesem etwa 2 bis 3 Tage andauernden, lediglich durch Kopfschmerzen und uncharakteristische Allgemeinsymptome ausgezeichneten Stadium überstanden. Ist die Infektion nicht erloschen, folgt nach einem maximal 4 Tage andauernden Latenzstadium mit Afebrilität unter erneutem Fieberanstieg das Stadium der Organmanifestation. Sie äußert sich in der Regel unter dem klinischen Bild der abakteriellen Meningitis.

Auch jetzt kann noch ein Stillstand der Infektion ohne funktionelle Residuen eintreten. Das eigentlich paralytische Stadium ist den nächsten 5–6 Tagen vorbehalten. Nach der Lokalisation einer im ZNS erfolgenden Gewebezerstörung ist ein spinaler von einem bulbopontinen Typ zu unterscheiden. Spinale Prozesse sind häufiger und führen zu asymmetrischen schlaffen, proximal anfänglich stärker ausgebildeten Paresen, die durch Parästhesien und Muskelschmerzen eingeleitet werden. Aszendierende Formen der spinalen Typen werden durch Ausfall der Atemmuskulatur lebensbedrohlich, während beim bulbopontinen Typ plötzliche Todesfälle mit hyperpyretischen Temperaturen infolge Ausfalls vitaler Zentren gesehen werden.

Für Poliomyelitis ist die Irreversibilität der eingetretenen Lähmungen charakteristisch.

Die Diagnose kann bei paralytischen Fällen bereits durch das klinische Bild weitgehend gestellt werden. Abortive Verlaufsformen lassen sich serologisch durch neutralisierende oder komplementbindende Antikörper nachweisen.

Aus dem Stuhl gelingt in den ersten Tagen der Erkrankung die Erregerisolierung zu 80 %.

Differentialdiagnose. Poliomyelitisähnliche Infektionen mit paretischen Symptomen können ausnahmsweise auch durch Viren der Coxsackie-Gruppen A und B sowie durch Echoviren ausgelöst werden. Infektionen durch Enterovirus 71 riefen (erstmals 1975 in Bulgarien) poliomyelitisähnliche Krankheitsbilder hervor, wobei in 20 % der Erkrankungen Paresen auftraten. Wertvolle differentialdiagnostische Hilfe kann die Verlaufsbeobachtung leisten, da Infektionen durch Echoviren und Coxsackie-B-Viren sowie durch Enterovirus 71 innerhalb weniger Wochen in der Regel einen Rückgang der Paresen vorweisen und bei einem Teil solcher Fälle auch sensible nervale Veränderungen zu beobachten sind. Bei einem größeren Anteil der paretischen Formen durch Coxsackie-A-Viren sowie bei einigen durch Enterovirus 71 gilt dieser diagnostische Hinweis jedoch nicht, ein Teil dieser Fälle ging sogar letal aus.

Die Therapie kennt kein spezifisches Arzneimittel. Die Behandlung ist pflegerisch außerordentlich aufwendig, bedarf besonderer Lagerung der Gliedmaßen und bei aszendierenden paralytischen Fällen der Bereitstellung von maschinellen Beatmungsmöglichkeiten. Auf Steinbildungen in den ableitenden Harnwegen und einen paralytischen Ileus ist besonders zu achten. Eine orthopädische Nachbehandlung mit operativer Korrektur kann in einigen Fällen funktionelle Besserungen herbeiführen.

Meldepflichtig sind der Verdacht, die Erkrankung und der Tod an Poliomyelitis. Eine Krankenhauseinweisung muß bereits im Verdachtsfall erfolgen.

17.2.2.6 Infektionen durch Coxsackieviren

Der Name dieser Viren ist abgeleitet von dem Ort der Erstisolierung im Jahre 1947 im Staat New York. Die Unterscheidung in Gruppen A und B entspricht unterschiedlichen pathobiologisch-anatomischen Befunden nach Infektion von Saugmäusen. Infektionsquelle, Übertragung und Ausscheidung entsprechen den Eigenschaften der Poliomyelitisviren.

Die Symptomatik der Coxsackievirus-Infektion ist vielfältig.

Neben poliomyelitisähnlichen Krankheitsbildern imponiert die ausgeprägte Neurotropie der Coxsackie-B-Gruppe besonders in den Herbst- und Wintermonaten durch gelegentlich hohe Erkrankungshäufigkeit für abakterielle Meningitiden und seltener Meningo-Enzephalitiden.

Die Liquorzellzahlen bewegen sich dabei im Mittel zwischen 500 und $1\,000 \times 10^6$/l. In der Zytomorphologie des Liquorsediments findet man anfangs einen Anteil von 30 % an polynukleären, meist übersegmentierten Granulozyten. Vom Ende der ersten Krankheitswoche an kommt es zunehmend zur Entwicklung eines

Zellbildes aus kleinen Lymphozyten. Myositiden, ebenfalls vorwiegend durch Coxsackie-B-Viren, führen im Extremitätenbereich meist infolge des begleitenden Muskelschmerzes zu ausgeprägten Schonstellungen, die nicht selten als paretische Veränderungen gedeutet werden.

Die Prognose dieser neurotropen und myotropen Coxsackie-B-Infektionen ist überwiegend gut.

Bei spontaner *Myokarditis* bei bisher Gesunden unter 40 Jahren, nicht selten begleitet von einer *Perikarditis* (in der Regel einer P. sicca), sollte immer an eine Coxsackievirus-Infektion gedacht werden. Febriler Zustand, plötzlicher Abfall der physischen Leistung, Schmerzen in der Herzregion, evtl. diffuser Thoraxschmerz, Dyspnoe, Tachykardie und wechselnde Myalgien bestärken den Verdacht. Kardiotrope Infektionen sind vorwiegend den Coxsackie-B-Viren zuzuordnen, wenn auch einige Serotypen der Coxsackie-A-Viren schwere Myokarditiden verursachen können.

Pathologisch-anatomisch führen Coxsackievirus-Infektionen in der Regel zur Schädigung der kontraktilen Herzsubstanz unter Bevorzugung der Herzspitze. Die EKG-Veränderungen beginnen fast ausnahmslos mit einer T-Negativität. Zeichen eines Außenschichtschadens sind auch bei auskultatorischem Nachweis der Perikarditis ungewöhnlich. Da die anatomischen Veränderungen bei Coxsackievirus-Infektionen über das Stadium der interstitiellen Myokarditis laufen, gelingt im Frühstadium und bei leichterem Verlauf der Myokarditis ihr elektrokardiographischer Nachweis keineswegs regelmäßig. Diese Fälle stellen dann infolge Nichteinhaltung der gebotenen Schonung des Myokards einen Teil der Quote von überraschenden und scheinbar unerklärlichen Todesfällen besonders bei Jugendlichen. Die Prognose der Coxsackie-Myokarditis ist bei rechtzeitiger Erkennung in der Regel zufriedenstellend, wenn auch bei 5–20 % der Fälle ein nicht selten unerkannter Dauerschaden bleibt.

Der kausale Zusammenhang zwischen nicht erkannter viraler Myoperikarditis und ätiologisch unklaren Fällen von späterer augenscheinlich primärer Kardiomyopathie gilt als gesichert. Die Dauer der funktionellen Beeinträchtigung des Patienten durch die akute Myokarditis bewegt sich zwischen 2 und 9 Monaten. Letale Ausgänge sind selten.

In der Differentialdiagnose sind Myokarditiden durch Viren zu berücksichtigen, deren klinisches Bild gelegentlich der eigentlichen erregerspezifischen Symptome entbehrt. Es sollte dabei an Echo-, Zytomegalie-, Mumps-, Grippe-, Adeno-, Arboviren und das Epstein-Barr-Virus gedacht werden.

Ein weiteres durch Coxsackie-B-Viren verursachtes Krankheitsbild ist die epidemische *Pleurodynie (Bornholmer Krankheit)*. Sie weist das recht krankheitsspezifische Syndrom aus Allgemeininfekt, stechenden Schmerzen der seitlichen Brustwand, disseminierten und vorwiegend in den Oberschenkeln lokalisierten Myalgien auf.

Typische Verläufe zeigen an Intensität kontinuierlich abnehmende und durch symptomfreie Intervalle von 2 bis 3 Tagen getrennte Schübe. Abdominale Lokalisationen werfen differentialdiagnostisch chirurgische Probleme auf, akute Brustschmerzen fordern den Ausschluß des Myokardinfarktes, der Koronarinsuffizienz sowie ausgedehnterer Wirbelsäulenveränderungen.

Erkrankung und Tod an Coxsackievirus-Infektionen sind *meldepflichtig*.

Durch *Coxsackie-A-Viren* verursachte Krankheitsbilder:

- *Herpangina* ist eine in den Sommer- und Herbstmonaten in der Mundhöhle auftretende Infektion. Am hinteren Gaumen und auf den Tonsillen bilden sich vesikuläre Effloreszenzen, reifen in den nächsten Tagen zu Bläschen und ulzerieren. Die Bläschen sind von gelblich-weißer Farbe, nach 10 Tagen erfolgt spontan Abheilung.
- *Sommergrippen* stellen eine durch Coxsackie-A21-Viren hervorgerufene gutartige respiratorische Infektion dar. Das Virus ist in der Rachenspülflüssigkeit häufiger als im Stuhl nachweisbar.
- Das *Hand-, Fuß-, Mundexanthem* ist eine Infektion, an der vorwiegend die Coxsackieviren A5,10,16 beteiligt sind. Die Bläscheneruptionen an Händen, Füßen und auch an der Mundschleimhaut sind symmetrisch angeordnet, während Rachen und Tonsillen üblicherweise freibleiben. Gelegentlich wird die Zunge betroffen. Prädilektionsstellen sind Gaumen und Großzehe. An Händen und Füßen folgen die Effloreszenzen weitgehend den Papillarlinien. Nach durchschnittlich 10 Tagen erfolgt narbenlose Abheilung. Im Bläscheninhalt ist das Virus nachweisbar.

17.2.2.7 Infektionen durch ECHO-Viren

Die klinische Bedeutung solcher Infektionen wird durch uncharakteristische, nicht selten mit Exanthemen verbundene fieberhafte Infekte, akute Durchfälle und vor allem Meningitiden und seltener Meningoenzephalitiden bestimmt.

Ätiologie. Häufig werden Echo-6-Viren und besonders bei Meningitiden Echovirus 30 isoliert. Erregerisolierungen bei enteralen Infektionen machen 4% aller Nachweise aus. Es besteht ein Häufigkeitsgipfel an Erkrankungen zwischen Juli und Anfang Oktober.

Symptomatik. Ein eigenes, spezifisches Krankheitsbild bietet das durch Echovirus 16 hervorgerufene *Boston-Exanthem*: Unter Kopfschmerzen, Schüttelfrost und initialem Fieber kommt es nach 1–2 Tagen zu teilweise ausgedehnten makulo-papulösen Ausschlägen an Rumpf und Gesicht. Der Befall der Extremitäten ist seltener, dennoch kommen Effloreszenzen auch an Handflächen und Fußsohlen vor.

Infektionen durch Echovirus Typ 19 und 20 führen in der Regel zu Vergrößerungen der zervikalen Lymphknoten, zur Beteiligung des Respirationstraktes und zu begleitender Enteritis mit meist wäßrigen eiweißarmen Stühlen.

Erkrankung und Tod an Echovirusinfektionen mit meningo- und meningo-enzephalitischer Organmanifestation sind meldepflichtig.

17.2.2.8 Infektionen durch Rhinoviren

Ätiologie. Von den weltweit verbreiteten Rhinoviren sind über 90 Serotypen bekannt. Nach Eintritt in den Nasen-Rachen-Raum erfolgt ihre Vermehrung in den Epithelzellen. Zur Ausscheidung gelangen die Viren wieder vorwiegend über den Nasen-Rachen-Raum. Kleine Mengen verlassen den Organismus mit dem Stuhl. Infektionsquelle ist der erkrankte oder infizierte Mensch. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Höchste Viruskonzentrationen werden am ersten Krankheitstag erreicht.

Erkrankungen an Rhinoviren haben Saisoncharakter mit einem kleineren Frühjahrsgipfel und dem Hauptanfall in den späten Herbstmonaten.

In Ballungsgebieten erkrankt jeder Bürger durchschnittlich 2–3mal im Jahr an respiratorischen Infekten, wovon 50% durch Rhinoviren hervorgerufen werden.

Eine tragbare Immunität nach der Infektion entwickelt sich nicht. Kurzfristig aufeinanderfolgende Infektionen mit dem gleichen Serotyp sind bei einer Person möglich.

Die Symptomatik zeigt nach einer Inkubation zwischen Stunden und maximal 3 Tagen Schwellungen der Nasenschleimhaut, Kopfschmerzen, Husten und das Gefühl des wunden Halses, Niesen und Brustschmerzen folgen. Manchmal tritt eine Bronchitis auf, selten eine Brochopneumonie. Die Infektion dauert im Mittel 7 Tage, in einem Teil der Fälle kommt es zur bakteriellen Superinfektion, die als Sinusitis oder eitrige Bronchitis klinisch evident wird.

Diagnose. Der Erreger kann bis zum dritten Tag der Erkrankung aus der Nasenschleimhaut isoliert werden. Eine serologische Diagnostik ist infolge der vielen spezifischen Serotypen zu aufwendig.

Differentialdiagnostisch sind Virusgrippe, Infektionen durch Adeno- sowie Reoviren, bei Kindern das RS-Virus und Coxsackie-A21-Viren auszuschließen.

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Prophylaktische Maßnahmen bestehen maßgeblich aus einem disziplinierten Verhalten beim Niesen, Husten und Sprechen.

17.2.2.9 Infektionen durch Rotaviren

Ätiologie. Rotaviren sind die Erreger etwa der Hälfte aller Fälle von Gastroenteritiden bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren. Die Infektion erfolgt per os. Das Virus vermehrt sich in den Zotten von Duodenum und Jejunum. Für das Erwachsenenalter hat der Erreger insbesondere als nosokomiale Infektion im höheren Lebensalter Bedeutung.

Die Symptomatik besteht bevorzugt aus wäßrigen Durchfällen, die 3–5 Tage anhalten.

Diagnostisch erfolgt der Nachweis mittels Gegenstromelektrophorese oder Enzymimmunoassay aus dem Stuhl. Ein Antikörpernachweis ist ebenfalls möglich.

17.2.2.10 Infektionen durch Arbo-, Arena- und unklassifizierte Viren

Ätiologie. An Arboviren sind bisher insgesamt 300 verschiedene Serotypen mit 28 serologisch

unterscheidbaren Gruppen bekannt. Unter ihnen sind 70–80 Viren menschenpathogen. Die Differenzierung ist im Neutralisationstest möglich. Bei der Komplementbindungsreaktion und besonders im Hämagglutinationshemmtest stören mannigfaltige Kreuzreaktionen.

Die Erhaltung des Virus ist nur durch Wirtswechsel zwischen dem eigentlichen Virusreservoir im animalen Bereich und einer Reihe von Arthropoden wie Stechmücken, Zecken und Sandfliegen möglich, die gleichzeitig als Vektoren bei der Übertragung der Erreger auf den Menschen wirksam werden. Dann erfolgt eine weitere Vermehrung in den Lymphknoten, im Knochenmark und in der Leber des Menschen. Noch nicht infektiöse Arthropoden infizieren sich bei der Blutmahlzeit, wenn diese während der virämischen Phase eines infizierten Wirbeltieres einschließlich des Menschen stattfindet.

Wegen der Ähnlichkeit der Symptomatik werden die Arenavirusinfektionen sowie das Marburg- und Ebolafieber im folgenden mit beschrieben.

Eine Einteilung der heterogenen menschlichen Infektionen empfiehlt sich zweckmäßig *nach territorialen Häufigkeiten und dem zu erwartenden Symptommuster:*

Arbo-, Arena- und unklassifizierte Virusinfektionen mit Bedeutung in Europa

- Naturherde vorhanden:
  - Zentraleuropäische Frühsommer-Meningo-Enzephalo-Myelitis (FSME)
  - Papataci-Fieber
  - Louping Ill
  - Lymphozytäre Choriomeningitis
- Durch Sonderimpfprogramme für Tropenreisende zu berücksichtigen:
  - Gelbfieber
  - japanische B-Enzephalitis

Außereuropäische Vorkommen:

- Dengue-Fieber
- West-Nil-Fieber
- Lassa-Fieber
- St. Louis-Enzephalitis
- amerikanische Pferdeenzephalitiden (3 Typen)

Zuordnung nach vorherrschenden klinischen Syndromen

- Allgemeininfektion ohne typische Organmanifestation
  - Papataci-Fieber
  - Dengue-Fieber
  - West-Nil-Fieber
  - Rift-Valley-Fieber
- Meningo-enzephalo-myelitisches Syndrom
  - zentraleuropäische Zeckenenzephalitis
  - Louping Ill
  - japanische B-Enzephalitis
  - amerikanische Pferdeenzephalitis
  - St. Louis-Enzephalitis
- hämorrhagisches Syndrom
  - Gelbfieber
  - Dengue-Fieber (Serotyp 3 und 4)
  - Marburg- und Ebola-Virus-Krankheit
  - Lassa-Fieber.

Europäische Zeckenenzephalitis

Die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME) hat unter den Arbovirusenzephalitiden die größte Bedeutung. Ihr Verbreitungsgebiet reicht von Europa bis nach Asien. Eine ausgedehnte Verbreitung ist auch in Deutschland zu beobachten.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubationszeit von 4 bis 21 Tagen mit plötzlichem Fieberanstieg, Kopf- und Gliederschmerzen. Nach einem symptomlosen Intervall von 10 Tagen folgen Erbrechen, meningeale Reizerscheinungen, Schläfrigkeit, Stupor und Koma.

Neurologisch finden sich pyramidale und extrapyramidale Symptome, Tremor, Dysarthrie, choreatische Bewegungsstörungen, Krämpfe, Singultus, Augenmuskellähmungen, Para- und Hemiplegien. Im Liquor ist der Eiweißgehalt erhöht, und man findet eine mäßige Pleozytose. Die Krankheitsdauer ist unterschiedlich (10 bis 14 Tage oder mehrere Wochen). Psychische und somatische Folgeerscheinungen sind häufig.

Die Diagnose erfolgt in der frühen Krankheitsphase durch die Erregerisolierung aus Blut und Liquor. Die serologische Diagnosesicherung ist mit dem Neutralisations- und Hämagglutinationstest und der Komplementbindungsreaktion möglich. Beweisend ist ein Titeranstieg.

Differentialdiagnostisch ist die ebenfalls durch Zecken übertragene Lyme-Borreliose zu beachten.

Eine Therapie mit FSME-Hyperimmungammaglobulin ist in der ersten Krankheitswoche angezeigt. Schwere Verlaufsformen bedürfen der Intensivtherapie.



Abb. 17.7
In Deutschland liegt die Zahl der gemeldeten FSME-Erkrankungen zwischen 60 und 120 pro Jahr.
Eine systematische Erhebung der FSME-Erkrankungen gibt es jedoch nicht. Die meisten Infektionen werden in Bayern und Baden-Württemberg beobachtet.
(mit freundlicher Genehmigung von IMMUNO, 1993)

Eine Prophylaxe durch Schutzimpfung mit Vakzinen aus homologen Erregerstämmen steht zur Verfügung. In Endemiegebieten ist die Vektorenbekämpfung wichtig.

Papataci-Fieber

Ätiologie. Vom Erreger des Papataci-Fiebers ist ein neapolitanischer und ein sizilianischer Typ bekannt. Als Vektor dient der Phlebotomus papatacii, eine besonders kleine Mücke, die auch Moskitonetze durchdringt.

Epidemiologie. In Europa sind Infektionen in den südlichen Ländern, vorwiegend um das Mittelmeer, zu beobachten.

Die Symptomatik setzt nach einer Inkubationszeit von 3 bis 6 Tage aus vollem Wohlbefinden heraus schlagartig mit Fieberanstieg auf meist 40°C und schwerem Krankheitsgefühl mit heftigen Kopfschmerzen, Augenschmerzen, Konjunktivitis und gelegentlich Durchfall ein.

Ziehende Schmerzen in den Extremitäten, Nackenschmerzen und pseudomeningitische Symptome verleiten zu Fehldiagnosen.

Frühestens am 3. Krankheitstag kommt es zur kritischen Entfieberung.

Diagnostisch gut verwertbar ist die obligate Bradykardie. Seltener sind hämorrhagische Diathesen infolge Thrombozytopenie, die zu Blutungen in Darmlumen und Haut sowie zu Nasenbluten führen. Die Rekonvaleszenz kann sich über 2 Wochen hinziehen.

Für die Diagnose beweisend ist der Erregernachweis. Er ist nur während der ersten 48 h der klinischen Erkrankung erfolgversprechend. Serologisch gibt es keine Routinemethode.

Differentialdiagnostisch steht die Malaria tropica an erster Stelle, um so mehr, als beide Infektionen nicht selten sowohl geographisch als auch beim einzelnen Patienten zusammen vorkommen. In entsprechenden Gebieten sollte auch an das Dengue-Fieber gedacht werden.

Die Therapie beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen.

Gelbfieber

Gelbfieber ist eine in Afrika, Mittel- und Südamerika en- und epidemisch auftretende Virusinfektion, die durch Mücken übertragen wird und typischerweise mit einer Hepatitis einhergeht.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubationszeit von 3 bis 10 Tagen typischerweise mit hohem Fieber, schwerem Krankheitsgefühl, heftigen Kopf- und Gliederschmerzen und einer Konjunktivitis. Nach kurzdauernder Remission steigt das Fieber erneut an. Ikterus, Niereninsuffizienz, Erbrechen und epigastrische Schmerzen treten auf.

Bei schweren Verläufen kommt es zu toxischer Gefäßschädigung und Hämatemesis. Leber-, Nieren- und Kreislaufversagen führen dann am 6.–10. Krankheitstag zum Exitus.

Die Diagnose ergibt sich in Endemiegebieten aus dem Symptomkomplex. Serologisch ist der Nachweis spezifischer Antikörper mit entsprechendem Titeranstieg beweisend.

Differentialdiagnostisch sind Virushepatitiden, Leptospirosen und die Malaria tropica abzugrenzen.

Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung.

Prophylaxe. Die Erstimpfung bietet einen Schutz von 10 Jahren. In Endemiegebieten ist die Mückenbekämpfung erforderlich.

Das Gelbfieber ist eine quarantänepflichtige Krankheit (WHO).

Dengue-Fieber

Das Dengue-Fieber ist eine mit 5–7 Tagen anhaltendem Fieber einhergehende Viruserkrankung.

Ätiologie. Bei den Dengue-Viren lassen sich 4 Serotypen unterscheiden. Als Erregerreservoir dient der Mensch. Stechmücken übertragen die Erkrankung.

Die Infektion ist in tropischen und subtropischen Gebieten häufig. Sie weist Beziehungen zum Gelbfieber auf: Gebiete, in denen das Dengue-Fieber kursiert, sind weitgehend frei von Gelbfieber.

Die Symptomatik zeigt im wesentlichen zwei Verlaufsformen.

Nach einer Inkubation von 5 bis 8 Tagen entwickelt sich eine fieberhafte akute Allgemeininfektion ohne erkennbare Organlokalisation, oder es kommt zu der selteneren, vorwiegend bei Kindern auftretenden Variante mit zusätzlicher lebensbedrohlicher hämorrhagischer Diathese.

Alle Infektionen beginnen plötzlich mit erhöhten Temperaturen, Schüttelfrost und hochgradigen Gelenk- und Gliederschmerzen, besonders an den unteren Extremitäten. Am 3. bis 4. Krankheitstag entwickelt sich häufig ein polymorphes, juckendes Exanthem, das bei Dispositionen zur hämorrhagischen Diathese Petechien in den exanthematischen Effloreszenzen aufweist.

Die Temperatur sinkt gleichzeitig ab, steigt meist zwischen dem 5. und 7. Krankheitstag noch einmal kurz an, um dann in die mehrere Wochen andauernde Rekonvaleszenz überzuleiten.

Die Diagnose kann kulturell oder durch den Antigennachweis mittels eines Enzymimmunassays gesichert werden.

Der indirekte Erregernachweis ist wegen bestehender Kreuzreaktionen zu anderen Flaviviren erschwert.

Die Therapie ist symptomatisch.

Marburg-und Ebola-Virus-Krankheit

Die Krankheit gehört zu den exanthematischen hämorrhagischen Fiebern und wird durch fadenförmige RNS-Viren verursacht. Die Übertragung erfolgt ausschließlich durch Kontakt mit Blut- und Körperflüssigkeiten.

Aerogene Infektionen oder Inokulationen durch Arthropoden sind bisher nicht gesichert. Die Letalität wird mit 30–60 % angegeben.

Die Erreger der beiden Krankheitsentitäten sind antigenetisch nicht verwandt. Eine Klassifizierung erfolgte bis jetzt nicht.

Die Symptomatik beginnt mit hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Erbrechen und Durchfall. Ab fünftem Krankheitstag tritt ein Exanthem auf. Befallen werden alle parenchymatösen Organe und das ZNS.

Klinisch dominierend ist die hämorrhagische Diathese.

Möglichkeiten zur kausalen Therapie und Prophylaxe existieren nicht.

Lassa-Fieber

Die Krankheit ist eine bisher auf Westafrika beschränkte exanthematisch-hämorrhagische Virusinfektion. Das RNS-haltige Virus gehört zur Gruppe der Arenaviren und ist bei Nagetieren endemisch. Über den Nager erfolgt die Kontamination über Luft, Wasser und Trinkwasser.

Die Symptomatik beginnt mit einer fieberhaften Tonsillo-Pharyngitis, schwerem Krankheitsgefühl und einer zervikalen Lymphadenopathie. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem makulopapulösen Exanthem. Es entwickelt sich ein hämorrhagisches Syndrom und eine Pneumonie. Zentralnervöse Komplikationen sind häufig.

Die Diagnose ist über den Antikörpernachweis auf serologischem Wege zu sichern.

Lymphozytäre Choriomeningitis

Die Lymphozytäre Choriomeningitis (LCM) ist eine Anthropozoonose (Hauptwirt: Maus), die beim Menschen als „Grippe“, Meningitis oder Enzephalomyelitis auftritt.

Ätiologie. Das RNS-haltige Virus gehört zu den Arenaviren. Goldhamster sind die häufigste Infektionsquelle.

Die Symptome entwickeln sich nach einer Inkubationszeit von 6 bis 12 Tagen. Grippale Symptome überwiegen.

Nur ein Teil der Infizierten entwickelt eine abakterielle Meningitis bzw. Enzephalomyelitis.

Die Diagnose wird durch den direkten Virusnachweis aus Blut und Liquor oder mit serologischen Methoden gesichert.

17.2.2.11 Tollwut (Lyssa, Rabies)

Die Tollwut ist eine weltweit verbreitete neurotrope Viruserkrankung, die durch den Speichel infizierter Tiere auf den Menschen übertragen werden kann und durch eine hohe Letalität (100 %) gekennzeichnet ist.

Ätiologie. Das Tollwutvirus gehört der Gruppe der Rhabdoviren an. Die Tollwut stellt gegenwärtig eine der wenigen nicht beherrschbaren Infektionen dar. Virusreservoire halten sich trotz vielfältiger Eingriffe im animalischen Bereich.

Nach der Infektion eines Tieres kommt es zur Virusvermehrung in den Ganglienzellen des ZNS und von da aus zur Erregerstreuung. In den Speicheldrüsen findet eine weitere erhebliche Virusmultiplikation statt. Mit dem Speichel werden die Viren ausgeschieden. Dies beginnt 2 bis 3 Tage vor der Ausbildung erster klinischer Krankheitszeichen.

Gesunde Virusausscheider oder Rekonvaleszentenausscheider sind mit Ausnahme blutleckender Fledermäuse (Vampire) nicht bekannt. Das Tollwutvirus ist für alle Warmblüter pathogen.

Epidemiologisch läßt sich auch in Europa in den letzten Jahrzehnten ein Zug von Ost nach West feststellen.
Die Bedeutung der Virusreservoire hat sich von urbanen Stätten der Haustiere wie Hund, Katze, Rind, Pferd, Schaf und Geflügel zu den Tieren des Waldes verlagert. In Europa sind Fuchs, Marder, Dachs und Rehe, in Kuba und Südafrika die Mungos vorwiegend Träger von Wildviren.

Pathologisch-anatomisch lassen sich bei der Tollwut Veränderungen nur mikroskopisch feststellen. Im Gehirn finden sich verschiedene Prädilektionsstellen, an denen eine Polioenzephalitis als Folge der direkten viralen Aggression nachweisbar wird.

Diagnose. Der Nachweis der Erreger ist durch Immunfluoreszenz-Verfahren in solchen Herden und in typischen sog. Negri-Einschlußkörperchen mit einer geringen Fehlerbreite schnell und relativ sicher zu führen.

Eine beim Menschen erfolgte klinische Manifestation nach Infektion mit dem Lyssavirus endet letal.

Es erkranken jedoch von den mit Wildvirus infizierten und nicht vakzinierten Personen mit großer Wahrscheinlichkeit nur maximal 20 %. Im Stadium der Adsorption des Virus an der Zellmembran scheint die Infektion in den restlichen Fällen blockiert zu werden. Als Inkubationszeit kommt ein Zeitraum von 8 bis 200 Tagen in Frage. Schwere Verletzungen liegen mit 22 Tagen und leichte Verletzungen mit 58 Tagen an den Grenzen der Mittelwerte (37 Tage). Es besteht scheinbar auch eine Beziehung zwischen dem Ort der Inokulation und der Inkubationszeit. Kopf- und Gesichtsverletzungen, sowie Unterarm- und Fingerverletzungen sollen infolge ihrer geringeren räumlichen Entfernung vom ZNS kürzere Inkubationszeiten als Verletzungen im unteren Körperbereich aufweisen.

Die Symptomatik der Tollwut beginnt mit einem uncharakteristischen Prodromalstadium von maximal 4 Tagen. Es treten Kopfschmerzen, leichtes Fieber und meist Schmerzen an der Verletzungsstelle auf, die sich unilateral ausbreiten können und als diagnostisch richtungsweisend anzusehen sind.

Das Vollbild der Tollwut kann als rasende oder stille Wut in Erscheinung treten.

Das Exzitationsstadium der *rasenden Wut* ist durch Schlaflosigkeit, Angstzustände, Konvulsionen und tonisch-klonische Krämpfe gekennzeichnet.

Typisch ist die *Hydrophobie* und der Krampf der Schluckmuskulatur. Im weiteren Verlauf treten Atemstörungen ein, die Krampfneigung steigert sich, und – häufig bei vollem Bewußtsein – tritt zwischen dem 3. und 7. Krankheitstag der Exitus letalis ein.

Die *stille Wut* zeichnet sich durch eine Reihe paralytischer Symptome aus.

Lähmungen der Hirnnerven, seltener an den Extremitäten, sind mit Stupor kombiniert. Der Erkrankte stirbt im Koma und unter den Zeichen der Atemlähmung. Relativ selten sind exzitierte und paralytische Formen gemischt. Eine Beteiligung der Meningen weist bei der Lumbalpunktion um 30×10^6/l Zellen auf und ist ohne klinische Bedeutung. Im Blut wird eine hohe Leukozytose gefunden.

Differentialdiagnostisch ist an Tetanus, im Anfangsstadium auch an eine Reihe von Intoxikationen zu denken.

Hinsichtlich der Prophylaxe bieten sich erfolgversprechende Maßnahmen gegenüber der Tollwut an. Eine Infektion des Menschen auf dem Wege des Kontaktes mit unverletzter Haut findet nicht statt. Gezielte Maßnahmen setzen eine Kontinuitätstrennung der Haut oder den Verdacht eines Kontaktes mit der Schleimhaut voraus.

Besteht eine solche Exposition gegenüber tollwutverdächtigen Tieren oder deren Speichel, so ist die mechanische Säuberung des Berührungsgebietes eine erste und äußerst effektive Maßnahme. Sie ist auch wenige Stunden nach der Exposition noch partiell erfolgversprechend. Kräftige Seifenlösungen oder quartäre Ammoniumbasen, selbst heißes Wasser von 60 °C können die schwer belastete Prognose der Infektion maßgeblich verbessern. Die primäre Naht einer fakultativ infizierten Bißwunde ist eine grobe Verletzung der ärztlichen Sorgfaltspflicht.

Therapie. Eine Indikation zur Verabfolgung von homologem Tollwutantiserum ergibt sich nur dann, wenn es sich um massive Infektionen, besonders im Gesichts- und Halsbereich handelt (z. B. Biß tollwütiger Katzen).

Die Serumapplikation erfolgt simultan, jedoch an getrennten Injektionsstellen mit der ersten aktiven Immunisierung; nach Ablauf von 72 h post expositionem (wahrscheinlich noch kürzer) ist sie wertlos. Die Dosierung muß exakt 20 IE/kg KG betragen (Überdosierung blockiert die aktive Immunisierung) (Tab. 17.3).

Bei offenen und verschmutzten Bißwunden ist neben der Tollwutschutz-Behandlung auch die *Tetanusprophylaxe* durchzuführen.

Die Tollwutvakzine, bei der das für die Antigenherstellung verwendete Tollwutvirus auf Zellen humanen Ursprungs gezüchtet wurde, ist frei von heterologen Allergenen. Nach der ersten Injektion von 1 ml i.m. wird je eine weitere 3, 7, 14, 30 und 90 Tage später verabreicht. Der Impfstoff wird gut vertragen, führt zu keinerlei Nebenreaktionen und ist hinsichtlich seiner Immunogenität besser als die bisher verwendeten Impfstoffe. Mit

dem neuen HDC-Impfstoff („human diploid cell“, Merieux und Behring-Werke) kann die Indikation zur Impfung weiter gestellt werden als ehemals. Auch prophylaktische, präexpositionelle Impfungen, z. B. bei Tierärzten, Förstern, Tierpflegern, sind möglich und indiziert, wenn ein erhöhtes Expositionsrisiko vorliegt. Die einmalige Weckinjektion 12 Monate nach der Grundimmunisierung führt zu einem lang anhaltenden Schutz (etwa 3 Jahre).

Kontraindikationen und Komplikationen bei der HDC-Impfung wurden bisher nicht bekannt. Die Impfung ist nicht teratogen.

Neben der hochwertigen HDC-Vakzine gibt es noch eine billigere, auch gut wirksame Hühnerfibroblastenvakzine; sie darf bei Hühnereiweißallergikern nicht eingesetzt werden.

17.2.2.12 Hepatitis infectiosa (s. Kapitel 9)

17.2.2.13 Röteln (Rubeola)

Ätiologie. Das Rötelnvirus wurde erst kürzlich auf Grund seiner strukturellen und biochemischen Eigenschaften den Togaviren zugeordnet.

Die Übertragung erfolgt aerogen und als Tröpfcheninfektion.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubationszeit von 11 bis 21 Tagen mit einem Katarrh im Tonsillopharyngealbereich, Husten, Konjunktivitis und gelegentlich auch mit Petechien am Gaumen. 1–3 Tage dauerndes Fieber begleitet ein Exanthem, das hinter den Ohren beginnt und Gesicht, Hals, Stamm und Gliedmaßen ergreift.

Das Exanthem blaßt ohne Schuppung ab. Die das Exanthem überdauernde Lymphknotenschwellung ist okzipital, postaurikulär und zervikal besonders ausgeprägt. In 50 % der Fälle besteht eine Splenomegalie. Im Blutbild finden sich bei Leukozytopenie, eine relative Lymphozytose und 5–10 % Plasmazellen.

Typische *Komplikationen* sind Otitis media, Bronchopneumonie, seltener Arthralgien, Thrombozytopenie und Meningoenzephalitis.

Die Diagnose ist klinisch zu stellen und kann serologisch durch den Nachweis von Antikörpern gesichert werden (Komplementbindung, Hämagglutination mit Titeranstieg). Im Immunfluoreszenztest lassen sich IgM-Antikörper nachweisen, dadurch ist die sofortige Sicherung einer Erstinfektion möglich. Ihre Persistenz in der Schwangerschaft beweist die fetale Infektion.

Differentialdiagnostisch müssen Masern, Scharlach u. a. Exanthemkrankheiten ausgeschlossen werden.

Die Therapie erfolgt symptomatisch.

Von Bedeutung sind die Röteln im Erwachsenenalter ausschließlich bei gebärfähigen Frauen wegen des Risikos der *Embryopathia rubeolosa*:

Erkrankt eine Frau während der ersten 3 Schwangerschaftsmonate an Röteln, so kann es entweder zu Abort oder Totgeburt oder aber bei etwa einem Drittel der Erkrankten zu Fruchtschäden an Auge (Katarakt, Mikrophthalmie), Ohr (Schwerhörigkeit, Taubheit), Herz (Septumdefekt, persistierender Ductus Botalli) oder Gehirn (Mikrozephalie) kommen. Die Art des konnatalen Defekts ist vom Zeitpunkt der Erkrankung der Mutter abhängig. Die Kinder scheiden postnatal $^1/_2$–1 Jahr lang im Speichel Virus aus. 10–20 % sterben an Hepatitis, Enzephalitis oder Myokarditis.

Zur Prophylaxe der Rötelnembryopathie gibt man bei bekannter Exposition Röteln-Immunglobulin, nachdem zuvor der Röteln-Antikörpertiter bestimmt wurde.

Sicherer ist die aktive Impfung junger Mädchen im 10.–12. Lebensjahr. Es wird empfohlen, Frauen im gebärfähigen Alter nur dann zu impfen, wenn kein Schutz vorhanden ist, keine Schwan-

Tabelle 17.3 Impfplan gegen Tollwut

HDC-Impfstoff (human diploid cell) und Hühnerfibroblasten-Impfstoff Einzeldosis = 1 ml i.m.	
A.	**Postexpositionelle Impfung** „Injektionsrhythmus: 0.-3.-7.-14.-30. und 90. Tag – evtl. simultan mit der 1. Impfung am Tag „0“ Gabe von 20 E spezielles Tollwutantiserum vom Menschen pro kg Körpergewicht (einmalige Gabe)
B.	**Präexpositionelle Impfung** zur Prophylaxe bei Personen mit besonderem Infektionsrisiko: Injektionsrhythmus: 0.-3.-7.-21. Tag 1. Auffrischimpfung nach Jahresfrist, weitere Weckinjektionen alle drei (2–5) Jahre, im Falle einer Exposition innerhalb von 5 Jahren nach letzter Tollwutimpfung 2 Auffrischimpfungen im Abstand von 3 Tagen. Nach 5 Jahren ist ein vollständiger, neuer Impfzyklus notwendig.

gerschaft besteht und eine solche für die folgenden 3 Monate verhütet wird (Antikonzeption).

17.2.2.14 Erythema infectiosum acutum (Ringelröteln) und andere Parvovirus-Erkrankungen

Ätiologie. Das Parvovirus B 19 wurde als Erreger der Ringelröteln identifiziert.

Die Infektion tritt bevorzugt bei Kindern und Jugendlichen vom 6.–18. Lebensjahr auf. In größeren Abständen kommt es zu begrenzten Ausbrüchen in engen Gemeinschaften wie Schule und Familie.

Die Infektion mit dem Parvovirus B 19 erfolgt über den Speichel. Auch eine Übertragung durch Blutkonserven ist möglich.

Die Symptomatik entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von 6 bis 7 Tagen.

Charakteristisch ist das schmetterlingsförmige Exanthem im Nasenbereich. Es ist leicht erhaben, gespannt und juckt.

Die anfänglich makulöse Form an den Wangen dehnt sich nach wenigen Tagen flächenhaft auf die Streckseiten der Extremitäten aus. Die zentrale Abblassung des Exanthems führt zu den typischen girlandenartigen Strukturen, die der Erkrankung den Namen gegeben haben. Das Exanthem heilt nach zwei Wochen ab.

Die Diagnose ergibt sich aus dem klinischen Verlauf und dem Nachweis der Antikörper.

Ringelrötelerkrankungen in der Schwangerschaft sollen in mehr als 20 % zum Hydrops fetalis führen. Die Schädigung ist bis zur 27. Schwangerschaftswoche möglich.

Da Ringelrötelinfektionen auch asymptomatisch verlaufen können, ist nach Kontakten der Antikörpernachweis bei Schwangeren von besonderer Bedeutung. Die Ringelrötelinfektion in der Schwangerschaft wird als *Interruptio-Indikation* diskutiert. Kontrollen des Alpha-Fetoproteins und Ultraschallkontrollen des Keimwachstums dienen dabei als Entscheidungsparameter.

Bei hämatologischen Vorerkrankungen (Sichelzellanämie, Leukämie) kann durch das Parvovirus B 19 eine aplastische Krise ausgelöst werden.

Wird bei AIDS-Patienten eine sog. „Pure Red Cell Aplasia“ festgestellt, ist dies meist auf eine chronische Parvovirus-B-19-Infektion zurückzuführen. Ähnliche chronische Verläufe sind selten bei angeborenen B- und T-Zelldefekten und bei akuter lymphatischer Leukämie beobachtet worden.

Diagnoseweisend sind die B-19-typischen „Riesen“-Normoblasten im Knochenmark. Therapieversuche mit kommerziellen Immunglobulinpräparaten werden positiv beurteilt.

17.2.2.15 Infektionen durch Retroviren

Vorbemerkungen

Der Verursacher des humanen Immunmangelsyndroms ist ein Retrovirus. Während Retroviren im Tierreich weit verbreitet sind, aus Fischen, Reptilien und Säugetieren isoliert wurden und der Beweis des kausalen Zusammenhangs zwischen einer Vielzahl maligner und nicht-maligner Erkrankungen bei Tieren erbracht werden konnte, blieben Forschungen in bezug auf die Humanpathogenität von Retroviren lange Zeit erfolglos.

Erst am Beginn der 80er Jahre änderte sich die Situation. Es wurde eine Reihe lymphotroper Retroviren entdeckt, die den 3 Klassen der Retroviren zugeordnet werden konnten (s. Tabelle 17.4). 1983 wurde schließlich der erste Vertreter eines humanen Lentivirus von einem Patienten isoliert, der an einem Lymphadenopathie-Syndrom, einer Vorstufe von AIDS, erkrankt war. Die obligate Assoziation des Virus mit AIDS und den Vorstadien der Erkrankung wurde schließlich bewiesen. Man einigte sich international darüber, das Virus als Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) zu bezeichnen.

HIV-Infektion und HIV-assoziierte Erkrankungen

Ätiologie. Pathogenese. Nach den Ergebnissen von Isolatuntersuchungen ging man von der Annahme aus, daß HIV selektiv CD4-Lymphozyten (Syn. T4-Lymphozyten) infiziere, weil CD4-Moleküle (Syn. CD4-Rezeptoren) auf Helferlymphozyten spezifische Rezeptoren für HIV

Tabelle 17.4 Retroviren des Menschen

Klasse	Humanpathogene Vertreter	Krankheit
Onko	HTLV I HTLV II	T-Zell-Leukämie Haarzelleukämie
Lenti	HIV I HIV II	AIDS AIDS
Foamy	2 Isolate	Autoimmunkrankheiten?

sind. Mittels eines zytopathischen Effektes erklärte man sich die Zellzerstörung und den daraus resultierenden Immundefekt.

Aus heutiger Sicht gestalten sich die Verhältnisse viel komplizierter: Zwar sind die T-Helferzellen (CD4-positive Lymphozyten) das wichtigste Infektionsorgan, daneben werden jedoch eine Vielzahl anderer akzessorischer Zellen infiziert, die sowohl als Virusreservoir als auch bei der Entstehung von Krankheitssymptomen eine wesentliche Rolle spielen. Dazu gehören B-Lymphozyten, Makrophagen/Monozyten, Mikrogliazellen und unidentifizierte Zellen in Knochenmark, Thymus und Gehirn.

Nach erfolgter Infektion kann sich das Virus zunächst ausschließlich als DNS in das Wirtsgenom einbauen, ohne daß es sich wesentlich vermehrt (unproduktive Infektion), oder es kann sich gleichzeitig vermehren (produktive Infektion).

Dabei konzentriert sich die Virusreplikation in der sogenannten *Latenzphase der Infektion* auf die lymphatischen Keimzentren des Organismus. Dort stehen sich eine massive Virusreplikation und eine hyperaktive zytotoxische Immunantwort gegenüber. Die follikulär dendritischen Zellen haben dabei quasi die Funktion eines Filtersystems, das die Dissemination des Erregers zeitlich begrenzt verhindert. Die örtlich begrenzte massive Virusreplikation in den CD4-Zellen, die follikulär dendritischen Zellen sowie die damit assoziierte Zellstörung machen es erklärlich, daß es in der asymptomatischen Phase trotz genügender extra- und intrazellulärer Virämie im peripheren Blut zu einem kontinuierlichen CD4-Zellabfall kommt.

Nach den Ergebnissen neuer Untersuchungen werden zwischen 100 Millionen und einer Billion freier Viruspartikel täglich neu produziert, aber wiederum durch das Immunsystem eliminiert. Auch die Anzahl der täglich neu produzierten CD4-Zellen beträgt etwa 2 Billionen.

Sowohl das HIV als auch die HIV-infizierten CD4-Zellen haben entgegen früherer Annahmen nur eine Überlebenszeit von 2 Tagen.

Das traditionell als „Latenzphase“ bezeichnete Krankheitsstadium, ist eine hochreplikative Periode, die durch eine extrem hohe Immunabwehr weitgehend lokal begrenzt wird. Sie endet mit der Erschöpfung des lymphatischen follikulär dendritischen Netzwerkes, die die Stadien der fortgeschrittenen HIV-Krankheiten und der mit den allgemeinen Abwehrfunktionen nicht mehr vermeidbaren Immuninsuffizienz einleitet.

Die Kontagiosität des HIV ist vergleichsweise gering. Außerhalb des Organismus hat es eine geringe Überlebenszeit. Die HIV-Infektion wird bevorzugt sexuell übertragen. Promiskuität und homoerotische Sexualpraktiken bei männlichen Homosexuellen scheinen die *Transmission* zu begünstigen.

Frauen sind jedoch ähnlich gefährdet wie Männer. In Afrika dominiert der heterosexuelle Übertragungsweg. 50 % der dort Infizierten sind Frauen. Bei weiblichen HIV-positiven Personen muß an die intrauterine und perinatale Übertragbarkeit gedacht werden:

30–50 % der Neugeborenen HIV-infizierter Frauen sind infiziert.

Blut-, Blutprodukte und Spenderorgane kommen als Infektionsquelle in Frage. Das Risiko wurde durch das gesetzliche Spenderscreening reduziert, jedoch nicht eliminiert.

Neben der sexuellen Transmission sind Drogenabhängige durch die Praxis des needlecharing besonders gefährdet.
Das Risiko der Transmission wird durch die derzeit bestehende *epidemiologische Situation in Deutschland* gut reflektiert. Bis zum 31. Dezember 1992 wurden dem AIDS-Zentrum insgesamt 9 205 AIDS-Fälle berichtet. Etwa 60 % der betroffenen Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben. Die Zahl der jährlich neu mit AIDS diagnostizierten Patienten bleibt seit 1989 mit ca. 2 000 (einschließlich einer Dunkelziffer von 10 bis 20 %) in etwa gleich. Nach wie vor gehören die meisten der Erkrankten zu den primär betroffenen Gruppen der homo-/bisexuellen Männer (69 %) und der i. v. Drogenbenutzer (14 %). Der Anteil der Fälle, die sich wahrscheinlich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben, ist seit 1988 (3 %) kontinuierlich auf 8 % aller im Jahr 1992 diagnostizierten Fälle angestiegen. Der überwiegende Teil dieser Fälle, bei denen Angaben zum Risiko der Infektionsquellen vorliegen, hatte sich bei Kontakten mit Personen der sogenannten klassischen Risikogruppen angesteckt (51 %). Insgesamt ein Viertel der Fälle mit heterosexueller Transmission stammt aus sogenannten Endemiegebieten, in der Regel aus Zentral-Afrika.

Im Anschluß an eine HIV-Infektion können verschiedene Krankheitsphasen auftreten. Zur besseren Verständigung verwendet die neue CDC-Klassifikation eine genaue Darstellung der möglichen Manifestationsformen, wobei den einzelnen Gruppen eine prognostische Bedeutung zukommt.

Das bestehende *Klassifikationssystem* (Tabelle 17.5a) ist seit dem 1. 7. 1993 erweitert worden (Tab. 17.5 b). Ursachen dafür sind u. a. die Zunahme weiblicher Betroffener und das risikospezifische Krankheitsprofil drogenkonsumierender HIV-positiver Personen.

Symptomatik.

Die HIV-Infektion (Kategorie I) verläuft in der Regel asymptomatisch. In etwa 20 % der Fälle entsteht drei Wochen nach der Infektion ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild oder eine akute Meningoenzephalitis.

Da die Serologie zu diesem Zeitpunkt noch negativ ist, und die Symptome innerhalb von Tagen bis Wochen rückläufig sind, werden diese Krankheitsbilder in der Regel nicht oder nur retrospektiv erkannt.

Die akute Erkrankung mündet in die bis zu 15 Jahre andauernde *asymptomatische Latenzphase (Kategorie II)*.
Eine generalisierte Lymphadenopathie (Kategorie III) liegt definitionsgemäß vor, wenn an mindestens zwei extrainguinalen Lymphknotenstationen mindestens drei Monate vergrößerte Lymphknoten (> 1 cm) gefunden werden.

Diese sind prallelastisch und von ihrer Umgebung gut abgrenzbar. Die Patienten sind beschwerdefrei. Die hyperplastische Lymphadenopathie ohne Beschwerden sagt nichts über die Progredienz der Erkrankung aus. Therapeutische Maßnahmen beschränken sich auf die Behandlung lokaler Beschwerden mit nichtsteroidalen Antirheumatika.

Allgemeinsymptome (Kategorie IV A)
Definitionsgemäß versteht man darunter den Zusammenhang einer HIV-Infektion mit einem Gewichtsverlust von > 10 %, Fieber über 37,8 °C während mehr als einem Monat und/oder Diarrhoe.

Die orale Haarleukoplakie ist ebenfalls eine AIDS-definierende Erkrankung. Klinisch handelt es sich um Veränderungen am Zungenrand, die aus weißlichen Vorwölbungen bestehen und haarähnlich imponieren. Die Pathogenese ist unklar. EBV-Infektionen unter Mitwirkung von Cofaktoren werden ursächlich diskutiert.

Die Veränderungen werden ausschließlich bei ausgeprägter Immuninsuffizienz beobachtet und können als prognostisch ungünstiges Zeichen interpretiert werden (s. Abb. 17.8).

Autoimmunphänomene (Kategorie II und III)
Blut- und Knochenmarkveränderungen sind nicht nur bei fortgeschrittenen HIV-Infektionen zu finden, sondern können zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes auftreten. Die Ursache ist in der Mehrzahl der Fälle im Vorkommen von Autoantikörpern zu suchen, deren Entstehung im Zusammenhang mit der gestörten Immunregulation gesehen werden muß.

Auch bei Beschwerden im Bereich des peripheren Nervensystems sensibler und motorischer Art werden Autoantikörper gegen Nervengewebe nachgewiesen. Auch Antikörper gegen körpereigene Samenzellen wurden gefunden. Die Entfernung dieser autoimmunologischen Antikörper gegen körpereigene Gewebsstrukturen ist der Ansatzpunkt für Therapieversuche mit verschiedenen Plasmaaustauschverfahren.

Opportunistische Erkrankungen (Kategorie IV C-1)
Opportunistische Erkrankungen bei Personen mit einer HIV-Infektion umfassen ein breites Spektrum, das bis dahin lediglich bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie beobachtet wurde.
Besonders typisch für AIDS ist die Erkrankung an einer Pneumonie, die durch das Protozoon Pneumocystis carinii verursacht wird.



Abb. 17.8 Haarleukoplakie

Tabelle 17.5 a Klassifikationssystem der HIV-Infektion 1992

Kategorie I		akute Infektion
Kategorie II		asymptomatische Infektion
Kategorie III		persistierende Lymphadenopathie
Kategorie IV		
	A	Allgemeinsymptome
	B	neurologische Erkrankungen
	C	sekundäre Infektionen C–1 opportunistische Infektionen C–2 andere Infektionen nicht opportunistischer Art (z. B. disseminierte Tbk)
	D	Malignome: Non-Hodgkin-Lymphome, primäres Hirnlymphom, Kaposi-Sarkom
	E	andere Befunde, die wahrscheinlich HIV-assoziiert sind, aber nicht in die obige Klassifikation passen, u. a. Wasting-Syndrom

Tabelle 17.5 b Klassifikationssystem der HIV-Infektion in Europa (1. Juli 1993)

1. CD4-T-Lymphozyten-Kategorie	
Kategorie 1	> 500 Zellen/µl
Kategorie 2	200 –449 Zellen/µl
Kategorie 3	< 200 Zellen/µl (= AIDS in USA, nicht in Europa)
2. Klinische Kategorien	
Kategorie A	(Alter > Jahre) – asymptomatische Infektion – persistierende generalisierte Lymphadenopathie – akute primäre Infektion
Kategorie B	– bazilläre Angiomatose – Candidiasis (oropharyngeal) – Candidiasis (vulvovaginal persistierend, rezidivierend, ineffektiver Therapieeffekt) – zervikale Dysplasie – konstitutionelle Symptome (Diarrhoe, Fieber, > 38,5 °C rezidivierend, länger als 1 Monat andauernd) – orale Haarleukoplakie – Herpes zoster (rezidivierend oder > als 2 Dermatome betreffend) – ideopathisch thrombozytopenische Purpura, Listeriose – rezidivierende tuboovarielle Enzündungen – periphere Neuropathie
Kategorie C	– opportunistische Infektionen und daneben auch pulmonale Tuberkulosen – rezidivierende bakterielle Pneumonien (2 und > Episoden/Jahren) und invasive zervikale Karzinome

Mehr als 60% aller Patienten erkranken ein- oder mehrmals daran. Fieber um 38 °C, trockener Husten und Anstrengungsdyspnoe stehen im Mittelpunkt der Symptomatik. Im fortgeschrittenen Stadium bestehen eine Ruhedyspnoe und eine zentrale Zyanose.

Die *Symptome* können sich über Wochen bis Monate entwickeln. Physikalische und radiologische Befunde sind in der Regel unergiebig. Die arterielle Blutgasanalyse in Ruhe zeigt charakteristischerweise – auch bei unauffälligem Thoraxbefund – einen erniedrigten Sauerstoffpartialdruck (pO_2 < 8 kPa, Norm 10–12 kPa). Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den direkten Erregernachweis. Heute wird meistens die bronchoalveoläre Lavage zur Materialgewinnung gewählt (Abb. 17.9).

Zur *Therapie* der Pneumocystis-carinii-Pneumonie stehen primär Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Präparate zur Verfügung. Wegen der häufigen Rezidive ist eine Chemoprophylaxe zu empfehlen.

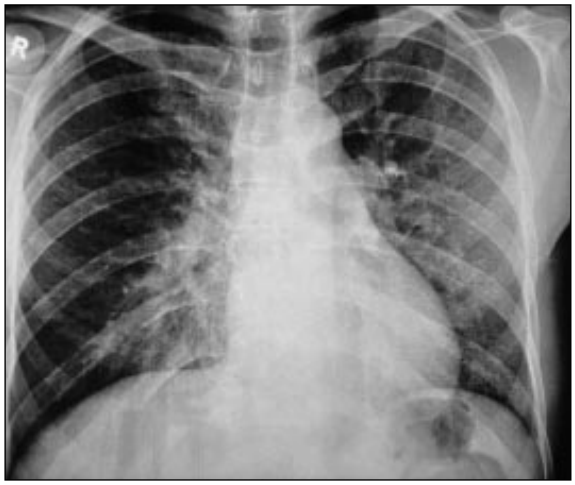


Abb. 17.9 Milchglasartige Verschattung bei einer Pneumocystis carinii-Pneumonie beider Unterlappen, links mehr als rechts



Abb. 17.10 Herpes zoster – mehrere Segmente betreffend im Vollstadium AIDS

Unter den Viren sind Vertreter der Herpesgruppe die häufigsten Verursacher opportunistischer Infektionen.

Herpes simplex (HSV) verursacht ausgedehnte genitale und/oder oropharyngeale Läsionen. *Herpes zoster* umfaßt meist mehrere Dermatome und neigt zur Generalisation. Zytomegalie-Infektionen treten häufig als Retinitis in Erscheinung (s. Abb. 17.10 und 17.11).

Pneumonie, Hepatitis, Kolitis und Adrenalitis sind weitere Organmanifestationen.

Zur Therapie der HSV und Varizellen-Zoster-Infektionen eignet sich Aciclovir. Zytomegalie-Infektionen können mit Ganglicovir, einem Guaninderivat und / oder Foscarnet (Foscavir®) behandelt werden.

Bei anti-HIV-positiven Personen sind *Infektionen mit Candida-Spezies* häufig, jedoch selten lebensbedrohlich.

Mit einer Inzidenz von 5 bis 25 % stellt die *Toxoplasmose-Enzephalitis* die häufigste behandelbare ZNS-Affektion bei HIV-positiven Patienten dar.

Die Liquorbefunde sind diskret. Fokale neurologische Ausfälle und/oder Bewußtseinsstörungen sind häufige klinische Symptome. Kopfschmerzen und Fieber sind keine obligaten Symptome. Im Kernspintomogramm gelangen als Abszesse erkenntliche Herde zur Darstellung (Abb. 17.12). Im CT finden sich gelegentlich singuläre Läsionen.

Die *Diagnosesicherung* gelingt nur durch invasive Methoden. In praxi wird der empirische Therapieversuch zur indirekten Diagnosestellung genutzt.

Die *Therapie* mit Pyrimethamin kombiniert mit Sulfadiazin führt in 90 % der Fälle zum Erfolg. Rezidive nach Absetzen der Therapie werden in 30–50 % der Fälle beobachtet.

Atypische und typische Mykobakterien verursachen bei anti-HIV-positiven Personen häufig schwere Krankheitsbilder.

Die *Tuberkulose* verläuft meist disseminiert, bevorzugt extrapulmonal. Häufigste Krankheitssymptome bei atypischen Mykobakterien sind Lymphknotenschwellungen im Abdominalbereich, Diarrhoe und ein Malabsorptionssyndrom. Fast immer ist der Verlauf phasenhaft und geht mit Fieberschüben einher.

Das *Kaposi-Sarkom*, ein angioendothelialer Tumor, präsentiert sich bei anti-HIV-positiven Personen als multizentrische Neoplasie. Gastrointestinaler Befall ist häufig (siehe Abbildung 17.13–17.15).

Die Ursache des gehäuften Tumorvorkommens, das fast ausschließlich homosexuelle anti-HIV-positive Personen betrifft, ist ungeklärt.



Abb. 17.11 Herpes zoster. Befallen sind mehrere Segmente im Vollstadium AIDS

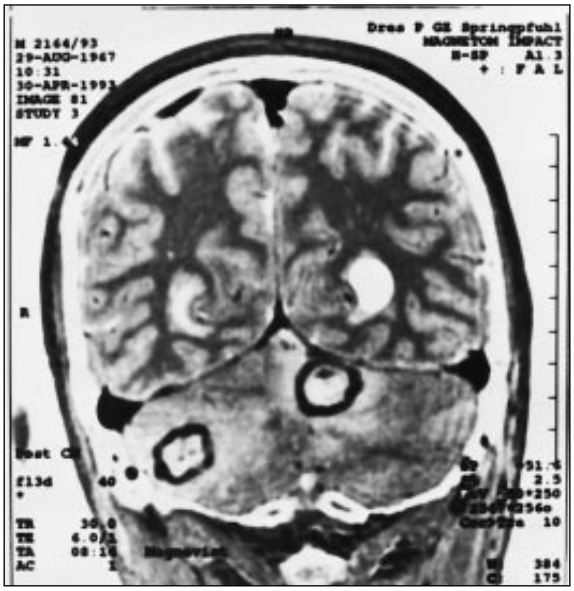


Abb. 17.12 Kernspintomogramm mit multiplen Abzessen im Kleinhirnbereich

Neben dem HIV selbst wird ein viraler Cofaktor vermutet (z. B. HHV6, CMV). Die Therapie mit Zytostatika und/oder Interferon hat nur mäßigen Erfolg.



Abb. 17.13 Disseminiertes Kaposi-Sarkom



Abb. 17.14 Disseminiertes Kaposi-Sarkom



Abb. 17.15 Kaposi-Sarkom an der Gingiva (Mundschleimhaut/Zahnfleisch)

Eine ungewöhnliche Häufung von *Non-Hodgkin-Lymphomen* (NHL) führte zum Einschluß der NHL in die AIDS-Definition. Die Ansprechbarkeit des Tumors auf eine kombinierte Chemotherapie ist schlechter als bei anti-HIV-negativen Personen.

Rund 40 % der HIV-Infizierten weisen neurologische Symptome auf. Neben den opportunistischen Infektionen spielt die *HIV-assoziierte Enzephalopathie* dabei eine wesentliche Rolle. Klinisches Leitsymptom ist eine fortschreitende *Demenz*.

Bevorzugt in Afrika, aber auch in Europa und USA wird eine nicht mit apparenten opportunistischen Infektionen oder Nahrungsaufnahme assoziierte Kachexie beobachtet (Wasting-Syndrom). Es gehört zu den AIDS-definierenden Krankheiten. Als Ätiologie wird eine Zytokininduktion angenommen (Kategorie E).

Die Diagnose einer erfolgten HIV-Infektion erfolgt durch den Nachweis spezifischer Antikörper. Nach stattgehabter Infektion werden als erstes IgM-Antikörper nachweisbar. Die Zeit bis zur Serokonversion wird mit drei Wochen bis zu sechs Monaten angegeben. Aus dieser Lücke ergibt sich das Restrisiko von Blut- und Organspenden, die in diesem Zeitraum trotz ihrer Infektiosität seronegativ sind!

Die differenzierte Bestimmung von Antikörpern gegen Kern- und Hüllenantigene läßt prognostische Schlußfolgerungen zu. Antikörper gegen Kernproteine kommen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nur noch schwachtitrig oder gar nicht vor.

Virusneutralisierende Antikörper wurden sowohl bei Gesunden als auch bei AIDS-Kranken hochtitrig nachgewiesen. Ihr Einfluß auf den Krankheitsablauf nach stattgehabter Infektion wird angezweifelt.

Ein Teil der wiederholt falsch-positiven Ergebnisse im ELISA-Screeningtest zur Erfassung von HIV wird durch kreuzaktive Antikörper hervorgerufen. Dabei handelt es sich um solche, die mit HIV reagieren, aber nicht durch HIV hervorgerufen werden. In diesem Zusammenhang wurde auch ein psoriasisassoziiertes Protein mit retroviralem Charakter genannt.

Die Mehrzahl der falsch-positiven Ergebnisse beruht jedoch auf der Antigenherstellung. Dabei werden Antigene der Zellkultur in die Hüllen der Viren mit eingebaut. Mit der Herstellung gentechnologisch erzeugter Antigene wird dieses Problem überwunden.

Demgegenüber sind serologische Non-Responder bei kulturell nachgewiesener HIV-Infektion eine Seltenheit.

Ein Erlöschen der Antikörperproduktion findet man im Endstadium der Erkrankung. Als serologisch negative HIV-Infektion muß auch die Zeitspanne zwischen Infektion und Serokonversion angesehen werden.

Die *Diagnostik HIV-assoziierter Erkrankungen* wird durch das Fehlen der in der traditionellen Medizin führenden serologischen und histopathologischen Diagnoseparameter erschwert.

Da die Antikörperproduktion im Spätstadium der HIV-induzierten Immunsuffizienz versagt, steht ein indirekter Erregernachweis mit einem serologischen Befundmuster nicht zur Verfügung.

Typische histopathologische Veränderungen, die bei Immunkomponenten wie beispielsweise bei Tuberkulosekranken, mit spezifischer Granulombildung diagnosebeweisend sind, treten bei AIDS-Kranken nur unvollständig auf oder können fehlen.

Die Diagnosestrategie basiert hauptsächlich auf dem direkten Erregernachweis.

Dafür sind zum Teil invasive Untersuchungsmethoden (z. B. Bronchiallavage, endoskopische Gewinnung von Schleimhautpartikeln des Darms) erforderlich.

Therapie. Ein ideales Medikament, das die AIDS-Infektion bekämpft, gibt es derzeit noch nicht.

Die bisher getesteten oder im Teststadium befindlichen Medikamente beruhen entweder auf dem Prinzip der Virustase oder dem der Immunrestauration bzw. -modulation.

Da Retroviren in der Lage sind, ihre genetische Information fest in den Gensatz einer Zelle einzubauen, gelingt es nicht, das Virus abzutöten oder aus dem Körper zu eliminieren. Es kann deshalb nur in seiner Vermehrung gehemmt werden.

Azidothymidin (AZT-Retrovir) bewirkt die Virustase über die Hemmung des Schlüsselenzyms der retroviralen Replikation, der reversen Transkriptase. Die Substanz tritt in ausreichender Menge durch die Blut-Gehirn-Schranke und kann damit auch im ZNS die Vermehrung des Virus hemmen.

DDC (Dideoxycytidine) und DDI (Didanosin) wirken über den gleichen Mechanismus, sollten jedoch in Kombination Synergismus aufweisen. Kombinationstherapie bzw. Intervallbehandlungen mit verschiedenen Medikamenten verzögern Resistenzentwicklungen. Das Nebenwirkungsspektrum ist nicht identisch. Die Myelotoxizität ist bei DDC und DDI nicht so ausgeprägt, dafür dominieren Neurotoxizität und beim DDI werden Pankreatitiden beobachtet.

Die ständige spontane Mutation der Hüllenproteine des HIV erschwert die Entwicklung eines Impfstoffes außerordentlich. Andererseits

eröffnet die hohe spontane Mutationsrate des HIV auch die Möglichkeit, eine Variante zu finden, die zur Antikörperbildung anregt, aber nicht zur Erkrankung führt.

Es wurden jedoch auch konstante Eiweißstrukturen gefunden, die das Virus in seinem Entwicklungszyklus unbedingt benötigt. Die Isolierung dieser Gene läßt die Entwicklung eines Impfstoffes möglich erscheinen.

Das 1986 isolierte HIV-2, ein eigenständiges Virus, das in seinen Kernbestandteilen dem HIV-1 ähnlich ist, findet sich in Europa noch selten, soll jedoch eine fast identische Symptomatik verursachen.

Medizinische Betreuung und immunologische Verlaufskontrolle. Die Diagnose einer HIV-Infektion bedeutet nicht nur, daß nach zeitlich individuell variablem Intervall eine tödliche Erkrankung auftritt, in der Mehrzahl der Fälle ist sie auch mit *sozialer Ausgrenzung* und *Verlust des Lebens- und Sexualpartners* assoziiert. Institutionen wie Familie und Gesellschaft, die bei anderen Betroffenen mit tödlichen Krankheiten traditionell Hilfsfunktionen übernehmen, versagen sehr oft.

Deshalb setzt die medizinische Betreuung von HIV-infizierten Personen das Bemühen um *psychosoziale Lebenshilfe* voraus.

Sie wird durch staatlich finanzierte Selbsthilfegruppen und freie Träger gewährleistet. Das Gelingen erfordert die enge Zusammenarbeit beider Betreuungsgruppen. Die medizinische und psychosoziale Betreuung sollte nach Möglichkeit unabhänig vom Stadium der erreichten Immuninsuffizienz ohne zeitliche Verzögerung nach Diagnosestellung einer HIV-Infektion beginnen. Die Notwendigkeit dafür ergibt sich aus der extremen psychischen Belastung der Betroffenen, der nicht prognostizierbaren Progression der HIV-Infektion und dem unbestimmbaren Zeitpunkt des daraus resultierenden Einsatzes therapeutischer Maßnahmen.

Ein prognostisch aktueller, noch nicht in die allgemeine Praxis eingeführter Parameter ist dabei die sogenannte „Viruslast“. Sie wird mit quantitativen PCR-Methoden bestimmt und korreliert umgekehrt proportional zeitlich verzögert mit der CD4-Zellzahl.

Über die Notwendigkeit der Einleitung einer antiretroviralen Therapie und/oder die Einleitung einer primären Chemoprophylaxe gegen häufige opportunistische Infektionen wird anhand diese Parameter entschieden.

Bei einer CD4-Zellzahl von 350 bis 200 Zellen/ml werden in der Regel medikamentöse Behandlungsmaßnahmen eingeleitet.

Obwohl eine CD4-Zellzahl von < 200/ml als prognostisch ungünstig angesehen wird, gibt es Infizierte, die bei dieser CD4-Zellzahl über Jahre bei klinischer Gesundheit ohne spezifische Therapie überleben. Die Ursachen dieser individuellen Varianz sind unbekannt. Die Intensität der medizinischen Überwachung ist abhängig vom Grad der Immunsuffizienz, die sich gegenwärtig am Niveau der CD4-Zellzahl orientiert.

Mehr als 15% aller AIDS-kranken Patienten sind *drogenabhängig.* Der Umgang mit Suchtkranken bereitet in der medizinischen Versorgung bei gestörter gegenseitiger Akzeptanz und verminderter Compliance erhebliche Schwierigkeiten.

Behandelbar werden die HIV-Infektion und die mit ihr assoziierten Erkrankungen bei Drogenkonsumenten nur durch die zeitliche Unterbrechung des „Beschaffungszwangs“ für die Betroffenen. Sie wird durch die Substitution mit Methadon bzw. Polamidon, Ersatzdrogen mit geringem Suchtäquivalent, gewährleistet.

In Abhängigkeit vom Krankheitsstadium steht das *Bemühen um Drogenfreiheit mit medizinisch gestütztem Entzug* bzw. die *ambulante Substitution mit psychosozialer Begleitung von Mitarbeitern ambulanter Drogenhilfsorganisationen.*

Der HIV-spezifische Krankheitsverlauf ist bei Drogenabhänigen nicht progredienter als der von anderen Betroffenen. Aus der maximalen Exposition mit bakteriellen Erregern durch Hautläsionen resultieren Spritzenabszesse und andere bakterielle Komplikationen (Sepsis, Pneumonie, Endokarditis), die durch Antibiotika gut zu beeinflussen sind.

Die Betreuung von HIV-Infizierten setzt spezielle Kenntnisse voraus. Deshalb erfolgt sie häufig in Schwerpunktpraxen und konzentriert sich hauptsächlich auf wenige Kliniken. Der Vorzug dieses Verfahrens liegt im medizinischen Erfahrungsgewinn und in der Garantie des psychosozialen Versorgungsnetzes, über das nicht jedes Krankenhaus verfügen kann und muß. Nicht bezweckt wird damit die Ausgrenzung der Patienten und ihre Isolation.

Eine solche nicht gewollte Verfahrensweise resultiert meist aus Unwissenheit und Ansteckungsängsten der mit der Betreuung befaßten Personen.

AIDS ist keine hochkontagiöse Erkrankung. Die Vorsichtsmaßnahmen schränken nicht den Kontakt zu den Patienten ein.

Beim Umgang mit Blut und anderen Körperflüssigkeiten müssen hygienische Präventionsmaßnahmen eingehalten werden. Bei invasiven Maßnahmen sollten Handschuhe getragen werden. Medizinisches Personal mit offenen Hautläsionen sollte vom direkten Patientenkontakt ausgeschlossen werden.

AIDS-Patienten müssen nur dann in Einzelzimmern isoliert werden, wenn sie nicht in der Lage sind, ausreichende persönliche Hygiene einzuhalten (Verwirrtheit, profuse Durchfälle).

17.2.3 Infektionen mit wahrscheinlich viralen Erregern

17.2.3.1 Lymphocytosis acuta infectiosa

Die Infektion führt nach einer Inkubationszeit von 2 bis 3 Wochen vorwiegend bei Kleinkindern jedoch auch im jugendlichen Erwachsenenalter zu extremer Leukozytose. Werte zwischen 50 und 100×10^9/l, die als diagnostisches Leitsymptom dienen können, sind möglich. Im Differentialblutbild findet sich eine Lymphozytose, und zwar bis zu 90 % nahezu ausschließlich kleine Lymphozyten.

Die Symptomatik besteht aus Fieber, leichten abdominellen Symptomen und fakultativ aus einem flüchtigen Exanthem. Meningitis oder Enzephalitis als Komplikation sind selten.

Die Normalisierung des Blutbildes kann bis zu fünf Wochen dauern, die begleitenden Symptome klingen in der Regel nach wenigen Tagen ab.

Die Infektionsquelle der Erkrankung ist unbekannt, ihre Prognose gut.

17.2.4 Infektionen durch Prionen

Eine Reihe von seltenen, langsam fortschreitenden und tödlichen Krankheiten des ZNS, die übertragbar sind, sich durch eine lange Inkubationszeit (Monate bis viele Jahre) auszeichnen und sowohl beim Menschen als auch bei Tieren auftreten, konnten auf Prionen zurückgeführt werden. Dieses infektiöse Agens wurde noch vor wenigen Jahren als „langsame Viren“ („slow virus“) bezeichnet. Die Umbenennung bezieht sich auf eine Abkürzung von „proteinaceous infections particles“. Als Struktur ist am ehesten eine kleine Nukleinsäure, die nicht größer als 80 Nukleoide ist, zusammen mit einem Polypeptid, anzunehmen. Wahrscheinlich entspricht dieses Prionprotein einem in seiner Aminosäuresequenz in jedem Genom der Zelle des Wirtsorganismus kodiertem Protein. Dieses infektiöse Agens ist beständig gegen Hitze, ultraviolette Bestrahlung, die meisten lipidlösenden Substanzen, Proteasen und Nukleasen und läßt sich nur durch eine lange intensive Autoklavierung, extreme pH-Werte und Biphenole inaktivieren.

Nach den aktuell geltenden *Hypothesen zur Pathogenese* der spongioformen Enzephalopathien erfolgt nach dem Eindringen des infektiösen Agens eine Induktion der zellulären, wirtseigenen Isoform des Proteins, die durch kaskadenartige Interaktion zu einer nicht mehr auf normalem Wege abbaubaren Anhäufung eines pathologischen Proteins führt.

Es wird nicht ausgeschlossen, daß das Prionprotein auch ohne Infektion de novo in einem primär gesunden Organismus entstehen kann. Der Mechanismus der Nervenzellenschädigung ist noch nicht bekannt.

Pathologisch-anatomisch imponieren in der grauen Substanz eine reaktive Astrozytose und eine Vakuolisierung der Neuronen in Form multifokaler Herde mit Gliose und spongioformer Degeneration des Parenchyms.

Den übertragbaren spongioformen Enzephalopathien werden die *Scapie (Traberkrankheit)* der Schafe und Ziegen, die übertragbare *Enzephalopathie der Nerze* und die *bovine spongioforme Enzephalopathie* (BSE) *der Rinder*, der sogenannte *Rinderwahnsinn* zugeordnet. Dabei war die Scrapie die zuerst von der Veterinärmedizin erfaßte spongioforme Enzephalopathie. Die später aufgetretene BSE wird auf eine Infektion durch Futtermittel, die aus verstorbenen infizierten Schafen hergestellt werden, zurückgeführt. Daraus ergibt sich heute die Vermutung, daß es sich bei der beim Menschen festgestellten Creutzfeld-Jakob-Krankheit durch eine Infektion durch Rindfleischverzehr handelt. Zwar läßt sich die BSE durch intrazerebrale Inokulation auf verschiedene Spezies übertragen, die Gefahr der Infektion des Menschen durch Verzehr von Muskelfleisch wird jedoch als sehr gering eingeschätzt. Übertragungen auf den Menschen bzw. von Tier zu Mensch, meist iatrogen induziert, sind jedoch gut dokumentiert. So wurden Infektionen durch Korneatransplantate, durch aus Leichenhypophysen hergestelltes Wachstumshormon und durch Verwendung von Dura zur Deckung von Duradefekten gesichert.

Iatrogene Übertragungen wurden auch mit der Anwendung von intrazerebralen EEG-Elektroden und über neurochirurgisches Instrumentarium in Verbindung gebracht. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist auch bei der in der Eingeborenensprache als Kuru bezeichnete Krankheit beobachtet worden. Kuru ist eine chronisch-degenerative ZNS-Krankheit, die bei Eingeborenen in Papua-Neuguinea auftritt und mit rituellem Kanibalismus in Zusammenhang gebracht wurde. Die Übertragung erfolgt vermutlich durch Autoinokulation infektiösen Materials. Die Zahl der Krankheitsfälle ist nach Verbot des Kanibalismus drastisch zurückgegangen.

Auf Grund virologischer Kriterien lassen sich durch konventionelle Viren hervorgerufene subakute chronische Enzephalomyelitiden von den durch Prionen hervorgerufenen subakuten spongioformen Enzepholopathien abgrenzen.

Die *humanen spongioformen Enzepholopathien* umfassen

- die Creutzfeld-Jakob-Krankheit
- das Gerstmann-Sträussler-Syndrom
- die tödliche familiäre Schlaflosigkeit und
- die Kuru-Krankheit.

Besonderes Interesse hat in jüngster Zeit die *Creutzfeld-Jakob-Krankheit* erweckt. Diese sehr seltene, degenerative Erkrankung des ZNS entspricht mit ihrem klinischen Bild einer progressiven senilen Demenz mit den Zeichen motorischer und sensorischer Störungen sowie auffälligen EEG-Abweichungen.

Entsprechend den vorrangigen Symptomen wurden fünf verschiedene Verlaufsformen beschrieben. Übertragungsversuche der Krankheit ergaben keine einheitlichen Ergebnisse, da eine Übertragung des infektiösen Agens nicht generell erfolgreich war. Die Creutzfeld-Jakob-Krankheit ist nicht kontagiös im Sinne einer akuten Virusinfektion.

Der *Verlauf* ist rasch progredient. Die Erkrankungsdauer liegt bei sechs bis zwölf Monaten.

Die führenden *Symptome* sind Demenz, Myoklonien und kinetische Mutismen. Im EEG können bi- oder triphasische Sharp-wave-Komplexe beobachtet werden. Die progrediente Hirnatrophie ist mit bildgebenden Verfahren (CT, MRT) erkennbar.

Differentialdiagnostisch sind in erster Linie der Morbus Alzheimer, die Arteriosklerose der Hirngefäße, der Morbus Parkinson in Betracht zu ziehen. Eine Therapie ist bisher nicht bekannt.

Für das *Gerstmann-Sträussler-Syndrom* wird die geschätzte Inzidenz mit 1 bis 10 auf 100 Millionen angegeben. Die familiär auftretende neurodegenerative Krankheit manifestiert sich im dritten bis siebenten Lebensjahrzehnt. Bei der ausschließlich genetisch determinierten Krankheit wird die Entstehung des Prionproteins über Mutationen der Isoform des Proteins angenommen. Beim klinischen Bild dominieren ataktische Störungen und/oder eine Demenz mit kontinuierlicher Verschlechterung bis zum Tod, der nach ein bis zehn Jahren auftritt. Es besteht auch bei dieser Erkrankung keine Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung.

Die durch Prionen ausgelösten Krankheiten sind beim Menschen äußerst selten. Hinsichtlich ihrer Pathogenese und ihrer Klassifikation sind noch viele Fragen offen. Trotzdem bieten die bisher vorliegenden Erkenntnisse über diese Krankheitsgruppe, insbesondere die Postulierung eines neuen infektiösen Agens, Ansatzpunkte zur Klärung anderer, häufigerer chronisch-degerativer und chronisch-entzündlicher Erkrankungen des ZNS, u. a. des Morbus Alzheimer, des Parkinson-Syndroms, der amyotrohischen Lateralsklerose und auch der multiplen Sklerose.

17.3 Infektionen durch Rickettsien

Rickettsiosen sind eine Gruppe von Infektionskrankheiten, die mit Ausnahme des Q-Fiebers durch Arthropoden auf den Menschen übertragen werden.

Das Spektrum der klinischen Erkrankung reicht von abortiven, ambulant durchgemachten bis zu fulminanten Verlaufsformen (Tab. 17.6).

Die *Erreger* sind natürliche Bewohner von Nagern und auf diesen parasitierenden Arthropoden, d. h ., sie sind primär Erreger von Zoonosen. Eine Ausnahmestellung unter den Rickettsien nehmen Rickettsia prowazeki und Rickettsia quintana ein, da hier der Mensch das Erregerreservoir darstellt. Zecken und Milben können Rickettsien transovarial auf die nächste Generation übertragen und bilden so ebenfalls ein Erregerreservoir. Überträger der Erkrankung sind Läuse, Flöhe, Zecken und Milben.

Nach einem Laus- oder Flohbiß erfolgt die Infektion durch Einreiben von erregerhaltigem Kot in die Bißstelle. Zecken und Milben injizieren die Rickettsien mit infektiösem Speichel in die Stichwunde.

Lediglich beim epidemischen Fleckfieber kann die Infektion auch durch Inhalation von Staub, der erregerhaltigen Kot von Kleiderläusen enthält, entstehen. Für das Q-Fieber ist die Inhalation von rickettsienhaltigem Staub aus getrockneten Ausscheidungen von Rindern, Schafen und Ziegen die häufigste Infektionsart. Genuß infizierter Milch und Kontakt mit infizierten Tieren (Schlachthauspersonal, Landwirte) stellen eine weitere Übertragungsart für das Q-Fieber dar.

Rickettsien sind gramnegative, pleomorphe, intrazellulär gelegene Erreger, deren Wachstum an das Vorhandensein von lebenden Zellen gebunden ist.

Rickettsien nehmen eine Zwischenstellung zwischen Bakterien und Viren ein und parasitieren obligat intrazellulär.

Mit Ausnahme von R. burneti sind sie gegen Umwelteinflüsse resistent. Durch Temperaturen über 50 °C werden sie rasch abgetötet. Der Erreger des Q-Fiebers wird erst bei 70 °C abgetötet, überlebt ein Eintrocknen in der Außenwelt während mehrerer Wochen und verhält sich gegenüber Desinfektionsmitteln resistenter.

Es besteht ein Tropismus zu den Endothelzellen der Blutgefäße, vor allem der Kapillaren. Die befallenen Zellen lysieren durch in der Zellwand der Erreger lokalisierte Toxine. Dadurch gelangen schubweise immer wieder neue Erreger in die Blutbahn. Lokal entstehen um die zerstörten Endothelzellen durch Hyperplasie der Endothelien, Thrombosierung kleiner Gefäße und Einwanderung von Entzündungszellen zahlreiche kleine Läsionen.

Tabelle 17.6 Die häufigsten humanen Rickekttsiosen

Erkrankung	Erreger	Vektor	Vorkommen
In Europa vorkommend			
„Klassisches Fleckfieber“	R. prowazeki	Kleiderlaus	weltweit (Voraussetzungen s. Text)
Q-Fieber	R. burneti		weltweit, Südeuropa
Wolhynisches Fieber	R. quintana	Kleiderlaus	Osteuropa
Zeckenfieber der „alten Welt“ (Fièvre boutonneuse)	R. conori	Schild-zecken	Mittelmeerraum, Slowakei
Murines Fleckfieber	R. mooseri	Flöhe, Läuse	weltweit, Malta, Mittelmeerraum
Nur in außereuropäischen Gebieten vorkommend			
Felsengebirgs-fleckfieber (Rocky Mountains spotted fever)	R. rickettsi	Schild-zecken	USA (bes. Virgina), Brasilien, Kolumbien
Sibirisches (asiatisches) Zecken-fieber	R. sibrica	Schild-zecken	GUS, Zentralasien, Inseln d. Jap. Meeres, Westküste des Pazifik
Tsutsuga-mushi-Fieber (Scrub-Typhus)	R. orientalis	Milben	Fernost
Australisches Zecken-fleckfieber	R. australis	Schild-zecken	Australien, Queensland

17.3.1 „Klassisches“ Fleckfieber

Das Fleckfieber (Typhus exanthematicus, Läusefleckfieber) ist eine durch R. prowazeki hervorgerufene und durch Kleiderläuse übertragene Infektionskrankheit des Menschen, die mit bestimmter Inkubationszeit und Fieberdauer, mit kennzeichnendem Exanthem und zerebraler Beteiligung einhergeht.

Ätiologie. Infektionsquelle und Endwirt der R. prowazeki ist der Mensch. Die Kleiderlaus ist der Überträger der Krankheit.

Pathologisch-anatomisch sind sog. Fleckfieberknötchen von Bedeutung, die Ansammlungen von Lymphozyten und Histiozyten darstellen, sich vorwiegend als Gefäßinfiltrate im Bereich von Arteriolen finden und zu Gefäßwandnekrosen mit nachfolgenden Thrombosierungen führen. Sie sind in Gehirn, Leber, Herz, Haut und anderen Organen lokalisiert.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubationszeit von 6 bis 15 (10–14) Tagen mit einem relativ uncharakteristischen Initialstadium von 3–4 Tagen Dauer. Unter kontinuierlichem Temperaturanstieg und zunehmenden Kopfschmerzen bilden sich meist schon gegen Ende dieses Stadiums Apathie, schwere Konjunktivitiden und ein gedunsenes, maskenartiges Gesicht heraus. Am 4. bis 5. Fiebertag schießen im lateralen Thoraxbereich roseolenartige Flecken auf, die rasch auf den gesamten Stamm übergreifen (mit Glasspatel nicht wegdrückbar.). In den nächsten 2 Tagen nehmen sie petechialen Charakter an, verfärben sich teilweise tief dunkelrot und haben inzwischen den ganzen Körper unter Aussparung von Hals- und Gesichtspartien erfaßt. Permanente Tachykardie, Hypotonie mit Oligurie, Aggressivität und meningoenzephalitische Symptome werden auf der Höhe des Krankheitsbildes gefunden.

Die Verdachtsdiagnose ergibt sich aus dem eventuellen Läusebefall und dem charakteristischen Exanthem.

Die Diagnose ist durch den Nachweis spezifischer komplementbindender und agglutinierender Antikörper, durch indirekte Immunfluoreszenz und ELISA zu sichern. Signifikante Serotiter mittels serologischer Heteroagglutination mit Proteus OX 19 (Weil-Felix-Reaktion) sind von Mitte der 2. Woche ab zu erwarten.

Verlauf. Vom 10. Krankheitstag ab entscheidet sich, ob eine Pneumonie und die zerebralen Veränderungen zum Tode führen. Bei günstiger Entwicklung setzt bald lytische Entfieberung ein, der dann meist eine mehrere Wochen dauernde Rekonvaleszenz folgt. Relativ häufig verbleibende Wesensveränderungen führen die spezielle Bezeichnung „Residualwahn“. *Spätrezidive* (Brill-Zinsser-Krankheit) können bis zu einigen Jahrzehnten nach der Erstinfektion eintreten und sind als Folge der Persistenz von Erregern in den Endothelien der Gefäße anzusehen.

Sie entsprechen klinisch einem abortiven Fleckfieberverlauf.

Als Therapie sind Tetracycline als Mittel der Wahl zu empfehlen, die hoch dosiert werden müssen.

Das Fleckfieber erfordert eine intensive Krankenpflege mit ständiger Betreuung und Beaufsichtigung, Dekubitusprophylaxe, Stützung des Kreislaufs, evtl. Sondenernährung und Sedierung.

Jeder Verdacht auf Fleckfieber ist sofort zu isolieren und die Beseitigung der Läuse beim Patienten selbst und in seiner Umgebung mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu betreiben.

Das Überstehen der Infektion hinterläßt lebenslange Immunität.

Meldepflichtig sind der Verdacht, die Erkrankung und der Tod an Fleckfieber.

17.3.2 Q-Fieber

Das von R. burneti (Coxiella burneti) hervorgerufene Q-Fieber (Balkangrippe) ist eine akute Allgemeininfektion, die aerogen übertragen wird und als Zooanthroponose zu gelten hat.

Ätiologie. R. burneti ist von den anderen Rickettsienarten dadurch unterschieden, daß sie sich auch nach Eintrocknung lange Zeit infektiös erhält, so daß durch Einatmen von rickettsienhaltigem Staub die Infektion des Menschen erfolgen kann. Tiere scheiden die Erreger über die Geburtswege sowie mit Urin und Milch aus.

In Teilen Südeuropas, einigen Gegenden des Balkans, in Nordafrika und in der GUS ist das Q-Fieber gebietsweise endemisch.

Pathologisch-anatomisch werden Lungeninfiltrate und primäre Pneumonien gefunden. Gefäßveränderungen fehlen.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubationszeit zwischen 2 bis 4 Wochen akut mit hohem Fieber, meist als Continua verlaufend. In einer Phase von 10 bis 12 Tagen Dauer folgen schweres Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Rücken- und Gliederschmerzen. Pneumonische Infiltrationen, fakultativ bereits vom 4. Krankheitstag ab, sind in 80–90 % der Fälle nachweisbar. Diese Infiltrationen persistieren bis zu 8 Wochen. Bei ihrer Diagnose lassen auskultatorische und perkutorische Methoden meist im Stich. Meningitiden, seltener Enzephalitiden, auch die Beteiligung des Endokards sind Varianten typischer Krankheitsverläufe.

Die Diagnose sollte durch Erregerisolierung gesichert werden. Sie ist im Tierversuch aus Sputum, Blut und Urin möglich. In der Serologie wird die KBR in der 2. Woche positiv. Die berufliche Anamnese bei Personen, die in Molkereien, Schlachthöfen oder landwirtschaftlichen Betrieben, evtl. auch als Waldarbeiter tätig sind, kann die Diagnose unterstützen.

Differentialdiagnostisch kommen Typhus abdominalis, Ornithosen und „atypische“ Pneumonien in Betracht.

Die Prognose des Q-Fiebers ist gut, letale Verläufe stellen eine Seltenheit dar. Inapparente und abortive Verläufe sind wahrscheinlich häufig.

Als Therapie sind Tetracycline anzuwenden.

17.3.3 Zeckenfieber

Beim Zeckenfieber handelt es sich um eine Gruppe von Rickettsiosen, bei denen die Übertragung (meistens von wildlebenden Nagetieren) durch Zecken erfolgt. Sie verlaufen als hochfieberhafte allgemeine Erkrankungen mit Exanthem (engl. tick-borne typhus fever).

Symptomatik. Nach einer Inkubationszeit von 5–7 Tagen setzt unter Schüttelfrost hohes Fieber ein, Kopf- und Rückenschmerzen treten auf, und nach 3–4 Tagen wird ein ausgedehntes Exanthem deutlich. Am Ort des Zeckenstiches kann ein kleines Geschwür mit regionaler Lymphadenitis auftreten.

Die Diagnose wird durch die Bestätigung eines Zeckenstiches, den klinischen Verlauf als hochfieberhafte Erkrankung und den praktisch bedeutsamen Antikörpernachweis mit spezifischen Antigenen in der KBR gestellt.

Die Therapie wird mit Tetracyclinen durchgeführt.

In Endemiegebieten ist Schutz vor Zeckenstichen zweckmäßig. Eine Schutzimpfung sollte erfolgen, wenn aus beruflichen Gründen ein derartiger Schutz ungenügend bleiben muß.

17.4 Chlamydien-Infektionen

Chlamydien sind obligat intrazellulär parasitierende gramnegative Bakterien, die ohne Zwischenwirt von Mensch zu Mensch oder von Tieren auf den Menschen übertragen werden.

Das Genus Chlamydia unterteilt sich in drei Spezies: Chlamydia psittaci, Chlamydia pneumoniae und Chlamydia trachomatis.

Alle Chlamydien weisen ein gemeinsames hitzestabiles Antigen auf, welches durch die Komplementfixationstechnik nachweisbar ist. Mittels Immunfluoreszenz können verschiedene Serotypen nachgewiesen werden. *Chlamydia psittaci* verursacht die Ornithose und ist sulfonamidunempfindlich.

Chlamydia trachomatis ist der Erreger des Lymphogranuloma inguinale (Serotypen L1–L3), des Trachoms (Serotypen A, B, Ba, C), der Einschlußkonjunktivitis, der nichtgonorrhoischen Urethritis, Zervizitis, Salpingitis, Proktitis, Epididymitis sowie einer Neugeborenen-Pneumonie (Typen D–K), die im Sinne einer opportunistischen Infektion auch immuninkompetente Personen im Erwachsenenalter betreffen kann.

17.4.1 Psittakose, Ornithose

Die Psittakose ist eine infektiöse Erkrankung der Papageienvögel (Psittacidae), die Ornithose eine der Enten, Gänse, Tauben, See- und Kanarienvögel. Sie werden durch einen identischen, jedoch unterschiedlich virulenten Erreger hervorgerufen und können beim Menschen aerogen zu einer akuten, schweren Allgemeininfektion, besonders unter Lungenbeteiligung, führen.

Ätiologie. Erreger ist Chl. psittaci (Chl. ornithosis). Die Übertragung erfolgt durch verstäubten Vogelkot, durch Schmierinfektion oder direkten Kontakt mit dem infizierten Vogel (beispielsweise in Geflügelrupfereien).

Die Symptomatik tritt nach einer Inkubation von 7 bis 14 Tagen in Form von Fieber und stark

unterschiedlichen Krankheitserscheinungen auf, wobei latente, grippale, typhöse, pulmonale und meningo-enzephalitische Formen hervortreten können.

Verlauf. In 2–3 Tagen bildet sich eine Continua aus.

Nach einer Woche kommt es zu sputumarmen Bronchopneumonien mit auskultatorisch und perkutorisch spärlichen Befunden. Meist überrascht das Ausmaß der Röntgenbefunde im Vergleich zu den physikalischen Erhebungen.

Schwerste Verläufe gehen mit Blutungsbereitschaft einher. Ikterus weist auf eine Leberbeteiligung hin. Die Krankheitsdauer liegt zwischen 10 Tagen und 10 Wochen. Die Resorption der pneumonischen Infiltrate dauert oftmals lange.

Für die Diagnose sind Hinweise auf Tierkontakte, der Erregernachweis sowie die Serologie wichtig. Die Erregerisolierung ist aus Rachenspülwasser, Sputum, evtl. auch Blut möglich. Eine KBR mit gruppenspezifischem Antigen wird ab 12. Krankheitstag verwertbar. Titer über 1:20 sind verdächtig; eine signifikante Titerbewegung innerhalb von 10 bis 14 Tagen ist beweisend.

Die Differentialdiagnose muß beim Vorliegen einer Continua und der nicht seltenen Leukozytopenie den Typhus abdominalis, bei pulmonalen und leichten zerebralen Formen das Q-Fieber ausschließen.

In der Therapie sind Tetracycline angezeigt. Alternativsubstanzen sind Erythromycin, Rifampicin und Ampicillin. Obwohl nach 2–3 Tagen die Entfieberung einsetzt, sollte die Therapie wegen des verlängerten Generationszyklus der Erreger mindestens 7–10 Tage erfolgen.
Die Immunität ist unvollständig, Mehrfacherkrankungen sind möglich.

17.4.2 Chlamydia pneumoniae-Infektion

Chlamydia pneumoniae löst bei jungen Erwachsenen offenbar häufiger interstitielle Pneumonien aus als bisher angenommen.

Als Übertragungsmodus wird eine Tröpfcheninfektion angenommen.

Die Rolle der Antikörper bei der Abwehr der Infektion ist unbekannt. Mehrfacherkrankungen sind möglich. Die Therapie: Tetracycline, Erythromycin.

17.4.3. Unspezifische nichtgonorrhoische Urethritis

Chl. trachomatis wird heute in 30–60 % der Fälle als ursächlicher Keim der Nichtgonokokken-Urethritis des Mannes angesehen, die ausschließlich venerisch übertragen wird.

Symptomatik.

Es handelt sich um eine Infektion der unteren Harnwege, die mit Dysurie, Pollakisurie und vermehrter Urethralsekretion einhergeht.

Epididymitis und Prostatitis sind seltene Komplikationen. Bei der Frau kann Chl. trachomatis eine Entzündung der Zervix uteri und Vulvovaginitis verursachen.

Die Diagnose sollte durch Ausschlußdiagnostik erfolgen, da der kulturelle Nachweis der Erreger schwierig und der diagnostisch signifikante Antikörpertiteranstieg nach 2 Wochen für die therapeutische Entscheidung in der Regel zu spät kommt.

Differentialdiagnostisch sind Gonorrhoe, Syphilis und andere Ursachen der Urethritis auszuschließen. Als Spätkomplikation kann ein postvenerisches Reiter-Syndrom auftreten.

Therapie s. 17.4.4

17.4.4 Lymphogranuloma inguinale (Lymphopathia venerea)

Lymphogranuloma inguinale ist eine infektiöse Geschlechtskrankheit, die durch einen kleinen genitalen Primärinfekt mit regionärer inguinaler Lymphknotenschwellung und Allgemeinsymptomen charakterisiert ist (sog. 4. Geschlechtskrankheit).

Ätiologie. Erreger sind die Serotypen L1–L3 von Chlamydia trachomatis. Daher bestehen Kreuzreaktionen zu den Trachoma-Konjunktivitis-Erregern.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubationszeit von 2 bis 30 Tagen mit einem kleinen genitalen Gewebsdefekt, der von einer kräftigen *inguinalen Lymphadenitis* begleitet wird, die zu Einschmelzungen und Fistelbildungen neigt. Allgemeinsymptome sind Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Brechreiz und schweres Krankheitsgefühl.

Bei Frauen können erste Symptome im posterioren Abflußgebiet der Vagina und Vulva, in Form einer Proktitis sowie eines rektalen Defektes bis hin zur Striktur auftreten.

Generalisierte Infektionen können mit Perikarditis, Meningitis und Arthritis einhergehen.

Als Spätfolge des gestörten Lymphabflusses kann sich eine Elephantiasis ausbilden.

Die Diagnose ergibt sich aus dem Lokalbefund, dem Bioptat des Lymphknotens und dem Antikörpernachweis in der KBR.

Differentialdiagnostisch kommen Syphilis, Gonorrhoe, Ulcus molle, Lymphknotentuberkulose und andere mit einer Lymphadenitis einhergehende Infektionen in Betracht.

Therapeutisch sind Sulfonamide und Tetracycline die Mittel der Wahl. Ausreichend hohe Tagesdosierungen und eine Therapiedauer von 2 bis 3 Wochen sind erforderlich.

Die Erkrankung ist meldepflichtig.

17.5 Mycoplasma-Infektionen

Mykoplasmen unterscheiden sich von den Bakterien durch das Fehlen der Zellwand. Die meisten Mycoplasma-Arten sind im Respirationstrakt oder im Urogenitalsystem von Mensch und Tier angesiedelt. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion oder durch direkten Kontakt (urogenitale Infektion).

Alle Mycoplasma-Arten des Menschen gehören auch zur normalen Flora des jeweiligen Bereichs. Bei veränderter allgemeiner oder lokaler Resistenz vermögen einige von ihnen jedoch pathogen zu wirken.

17.5.1 Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae

Ätiologie.

M. pneumoniae ist von besonderer Bedeutung als Erreger einer primär atypischen Pneumonie.

Die Symptomatik beginnt nach einer Inkubationszeit von 12–20 Tagen mit Fieber, Kopfschmerzen, unproduktivem Husten, allgemeiner Abgeschlagenheit und häufigen Ohrenschmerzen, deren Ursache eine hämorrhagische Myringitis ist. Während oder nach dem respiratorischen Infekt, der im Schweregrad von der Inapparenz bis zur Pneumonie variieren kann, können sehr unterschiedliche Symptome und Erkrankungen in anderen Bereichen des Körpers auftreten (Tab. 17.7). Besonders häufig sind Symptome im Haut-Schleimhaut-Bereich (Stevens-Johnson-Syndrom s. Abb. 17.16) und im Zentralnervensystem.

Zur Sicherung der Diagnose eignet sich die KBR mit M.-pneumoniae-Antigen. Ein KBR-Titer von < 1:40 wird als pathognomonisch angesehen. Bei M. pneumoniae sind häufig Kälteagglutinine zu finden. Daneben finden sich auch Antikörper gegen Gewebe verschiedener Organe (Gehirn, Lunge, glatte Muskulatur).

Differentialdiagnostisch sind andere atypische Pneumonien (Ornithose, Legionellose) abzugrenzen.

Tabelle 17.7 Krankheitsbilder, die während oder nach einer M.-pneumoniae-Infektion beobachtet werden

Mit Erregernachweis	Primär atypische Pneumonie, Infekte des oberen Respirationstraktes, Pleuritis, Otitis media, Myringitis
Komplikationen und Folgen ohne Erregernachweis	Perikarditis, Myokarditis, Stevens-Johnson-Syndrom (Erythema exsudativum multiforme), unspezifische Hepatitis, Arthritis, Arthralgien, Erythema nodosum, Hämolytische Anämie, Thrombozytopenische Purpura, Meningitis, Meningoenzephalitis, Polyneuritis, Guillain-Barré-Syndrom, Psychosen



Abb. 17.16 Das Stevens-Johnson-Syndrom in schwerer Form ist ein disseminiertes Erythema multiforme mit oralem, genitalem und konjunktivalem Befall, sowie ausgedehnten Hautläsionen wie im Gesicht dieses Patienten. Diese Form der Erkrankung erscheint häufig bei Patienten mit Mycoplasma pneumoniae-Infektionen

Die Therapie erfolgt mit Tetracyclinen oder Erythromycin.

Nach Überstehen einer Infektion jenseits des 5. Lebensjahres bildet sich eine begrenzte Immunität heraus, die überwiegend durch lokale Faktoren bedingt wird (IgA im Bronchialsekret). Mehrfache Reinfektionen sind möglich.

17.5.2 Infektionen mit Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum

Ätiologie.

M. hominis und U. urealyticum sind fakultativ pathogene Keime, die den Urogenitaltrakt besiedeln und unter noch unbekannten Umständen Erkrankungen hervorrufen.

Die Symptomatik besteht beim Mann in einer nichtgonorrhoischen Urethritis oder Prostatitis (10–20 % aller „unspezifischen" Prostatiden), bei der Frau in einer Bartholinitis, Salpingitis, tuboovariellen Abszessen, Puerperal-Infektionen und milden Septikämien nach Geburten und Aborten.

Die Diagnose ist zu sichern durch Anzüchtung des Erregers auf Agarnährböden. Der Antikörpernachweis spielt als diagnostisches Verfahren für urogenitale Mykoplasma-Infektionen keine Rolle.

Zur Therapie sind Tetracycline für beide Mykoplasma-Arten geeignet. Eine Partnerbehandlung ist zu empfehlen.

17.6 Bakterielle Infektionen

Die Pathogenität der Bakterien kann die verschiedenartigsten Ursachen haben. So können die Krankheitserscheinungen durch Exotoxine oder durch Endotoxine bedingt sein. Andere Erreger wiederum bewirken pathologische Reaktionen durch ihre chemische Konstitution bzw. durch ihre Enzyme.

Für den Nachweis der Bakterien ist im Gegensatz zu Viren überwiegend die direkte Identifizierung des Keims auf dem Wege einer Isolierung und nur in der Minderzahl der Nachweis korrespondierender Antikörper mit serologischen Methoden anzustreben.

Durch paraklinische Befunde ist die Ätiologie zu verdeutlichen.

Im Blutbild der meisten floriden bakteriellen Infektionen wird eine Leukozytose und im zugehörigen Differentialblutbild eine Linksverschiebung der neutrophilen Granulozyten gefunden.

Akute hochinfektiöse Prozesse zeigen mit gewisser Regelmäßigkeit toxische Granulationen der Granulozyten. Bei einigen, vorwiegend gramnegativen Erregern kann die Leukozytose fehlen (u. a. Typhus abdominalis).

Die BKS ist bei bakteriellen Infektionen im allgemeinen erhöht.

In der Serumelektrophorese werden die Alpha-Globuline relativ vermehrt gefunden. Einige bakterielle Infektionen sind von richtungsweisenden, typischen Fieberverläufen begleitet (s. die spez. Krankheiten).

Für den *Nachweis des Erregers* sind u. a. folgende Verfahren anwendbar:

- lichtmikroskopische Auswertung des gefärbten direkten Ausstriches: Meningokokken im Blut und Liquor cerebrospinalis, Plasmodien im Blut, Entamöben, Staphylokokken, Choleravibrionen im Stuhl
- kultureller Nachweis auf speziellen Nährböden: Tonsillenabstrich, Bronchialsekret, Pustelinhalt, Rektalabstriche, Stuhlproben
- kultureller Nachweis im Tierversuch (meist mit typischen Organveränderungen) nach Verimpfung von Untersuchungsmaterial
- Direktnachweis der Erreger durch Fluoreszenz-Antikörper-Technik nach FITC-Markierung von Immunseren oder indirekte Technik: Gonokokken, B. pertussis, Escherichia coli, Yersinia enterocolitica.

Bakterielle Infektionen sind überwiegend chemotherapeutisch beeinflußbar. Eine Resistenzentwicklung ist jedoch möglich. Aus therapeutischen Gründen ist die Isolierung des Erregers anzustreben, die die Voraussetzung für ein Antibiogramm darstellt.

Die Immunprophylaxe ist nur bei einigen bakteriellen Infektionskrankheiten erfolgversprechend.

17.6.1 Salmonella-Infektionen

Bei den Salmonellen-Infektionen sind zu unterscheiden

- *der Typhus abdominalis*

- *der Paratyphus und*
- *die Salmonella-Enteritis.*

Während es sich bei Typhus und Paratyphus um Bakteriämien mit typisch verlaufender Allgemeininfektion handelt, liegt bei der Salmonella-Enteritis in der Regel eine akut verlaufende Gastroenteritis vor.

Ätiologie. Die Salmonellen sind bewegliche, gramnegative Stäbchen. Die Erreger Salmonella typhi und Salmonella paratyphi A, B und C können direkt durch Schmierinfektion oder indirekt durch kontaminierte Lebensmittel sowie Trinkwasser übertragen werden. In den gemäßigten Zonen kommt nur der S. typhi und der S. paratyphi B klinische Bedeutung zu. Die Enteritis-Salmonellosen werden durch eine Reihe von etwa 30 Subtypen aus insgesamt weit über 1000 hervorgerufen. Ihre aktuelle Zusammensetzung wechselt. Salmonella enteritidis gewinnt in Europa zunehmend an Bedeutung.

Ihre Übertragung erfolgt fast ausschließlich durch kontaminierte Nahrungsmittel. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch (von Mutter auf das Neugeborene) stellt die Ausnahme dar.

Das Einbrechen von S. typhi und S. paratyphi in Trinkwasser- oder Milchreservoire und örtliche Massenausbrüche ist selten geworden. Dagegen haben gastroenteritische Salmonellosen ihre Reservoire, die auch durch Einfuhr von kontaminierten Futtermitteln ergänzt werden, weiterhin behalten. Als Infektionsquelle für den Menschen ist das Fleisch infizierter, als nicht erkrankt erkannter Tiere von Bedeutung. Inseln von lebenden Erregern können den für den menschlichen Genuß vorgesehenen Zubereitungsweg relativ leicht überstehen.

Eier sind die bedeutendste Infektionsquelle. Die industrielle Tierhaltung begünstigt die horizontale und vertikale Transmission des Erregers.

17.6.1.1 Typhus abdominalis

Der Typhus abdominalis ist eine durch S. typhi verursachte zyklische Infektionskrankheit, die einen charakteristischen, meist schweren Krankheitsverlauf aufweist, und mit Roseolen, Milztumor, Benommenheit (typhos = Nebel) und schließlich mit Darmgeschwüren einhergeht.

Die Symptomatik beginnt nach einer im Mittel 14tägigen Inkubationszeit mit ansteigenden Temperaturen und starken Kopfschmerzen.

Jede über vier Tage andauernde hochfieberhafte Erkrankung ohne sicheren Organbefund kann als Typhusverdacht gewertet werden!

Allgemeinsymptome, häufig mit Bronchitis, können sich Ende der 1. Woche zu sensoriellen Störungen erweitern, die von leichter Benommenheit bis zur aggressiven Psychose reichen.

Die Entwicklung der Continua in der 2. Krankheitswoche wird begleitet von relativer Bradykardie, weichem Milztumor, Leukozytopenie mit hochgradiger Linksverschiebung, toxischer Granulation der neutrophilen Granulozyten und Fehlen der Eosinophilen.

Erbsbreiähnliche Durchfälle und Obstipation werden bei je einem Drittel der Erkrankungsfälle gesehen.

Für die Diagnose sind richtungsweisend Roseolen als stecknadelkopf-, selten linsengroße hellrote Effloreszenzen mit anämischem Hof. Sie breiten sich vom 9. Krankheitstag ab besonders am Stamm aus und sind mit dem Glasspatel wegdrückbar. Der Nachweis des Erregers gelingt schon von der ersten Krankheitswoche ab aus Blut und Knochenmark mittels Galle-Boullionkultur. In der 2. Krankheitswoche erscheint der Erreger im Stuhl, seltener im Harn. Gleichzeitig werden mit der Gruber-Widal-Agglutination spezifische Antikörper nachweisbar, die mit Titern von 1:100 bei Ungeimpften und 1:200 bei Geimpften verdächtig auf Typhusinfektion sind (s. Tabelle 17.8).

Verlauf. In der 3. Krankheitswoche entwickelt sich das klinische Vollbild der Erkrankung mit seinen mannigfaltigen Organschäden und Komplikationen, das bei günstigem Verlauf kontinuierlich in das Stadium amphibolicum mit stark remittierenden Temperaturen übergeht. In etwa 10 % der Erkrankungsfälle tritt von der vierten Krankheitswoche an ein fieberhaftes Rezidiv auf, dessen Ursache in der Persistenz virulenter Erreger zu suchen ist. Mögliche *Komplikationen*, die am Ende der 3. oder in der 4. Woche auftreten können, sind Darmblutungen mit hohen Blutverlusten und die Perforation eines Typhusgeschwürs in die freie Bauchhöhle. Pneumonien sind häufig. Als *Spätkomplikationen* werden Cholezystitis, Osteomyelitis, Spondylitis, subperiostaler Abszeß beobachtet. Besondere Auf-

Tabelle 17.8 Vergleichende mikrobiologische Parameter bei Salmonellosen

Art der Untersuchung	Salmonella typhi	Salmonella paratyphi B	Salmonella typhimurium Salmonella enteritidis	Gastro-enteritische Salmonellosen
Erreger-isolierung				
– Blut	1. Woche maximal, 2. Woche	etwa wie bei Salmonella typhi	nur bei extra-enteraler Manifestation	nicht zu erwarten
– Stuhl	2.Woche (25 %) 3.Woche (35 %)	vorwiegend 2. Woche	im akuten Stadium regelmäßig	üblicher Nachweis
Serologie				
– O-Widal	2.Woche (1:100 verdächtig)	wie bei Typhus abdominalis	meist Mitagglutination von Typhus abdominalis	spezifischer Titer selten
– H-Widal	2.Woche (1:100 bei Nicht-geimpften, 1:200 bei Geimpften verdächtig)	wie bei Ty. abdom.	Reaktion wiederholen, bis Typhus-agglutination ausbleibt	
– Vi-Widal	postinfekt. Titer ab 1:5 verdächtig auf Keimträger	–	–	–
Postinfektiöse Ausscheidung	3–4 % Dauerausscheider	wie bei Salmonella typhi	Dauer-ausscheidung selten	häufig inter-mittierende Ausscheidung, hohe Rate der Spontan-sanierung

merksamkeit muß dem Herz des Typhuskranken gelten. Bereits in der ersten Woche kann eine Frühmyokarditis mit entsprechender Symptomatik auftreten.

Die Differentialdiagnose umfaßt Paratyphus B, Sepsis, Miliartuberkulose, Rickettsiosen, Virusgrippe, akute Brucellosen, Leptospirosen und Malaria tropica (s. Abb. 17.17).

Für die Therapie ist Chloramphenicol das Mittel der Wahl.

Dosierungsempfehlung: 1.Tag 1,0 g, 2.Tag 1,5 g, ab 3.Tag 2,0 g auf die Dauer von 14 Tagen.

Als Alternative sind Chinolone (Ciprobay®) zu empfehlen. Ampicillin ist für die Therapie der akuten Erkrankung weniger effektiv. Beim Auftreten eines Rezidivs erneute Behandlungsserie mindestens bis 5 Tage nach eingetretener Entfieberung. Herz und Kreislauf sind zu überwachen und entsprechend zu behandeln. *Typhus erfordert eine intensive Pflege.* Bei besonders schweren toxischen Verlaufsformen sind für 10 Tage Glucocorticoide zu geben.

Ausscheider von Typhus- und Paratyphus-Erregern sind Personen, bei denen entweder innerhalb von 6 Monaten nach der ersten bakteriologischen Erfassung ein- oder mehrmalig ein positiver Befund mit dem gleichen Erreger erhoben worden ist (zeitweiliger Ausscheider) oder nach klinischer Genesung bzw. symptom-

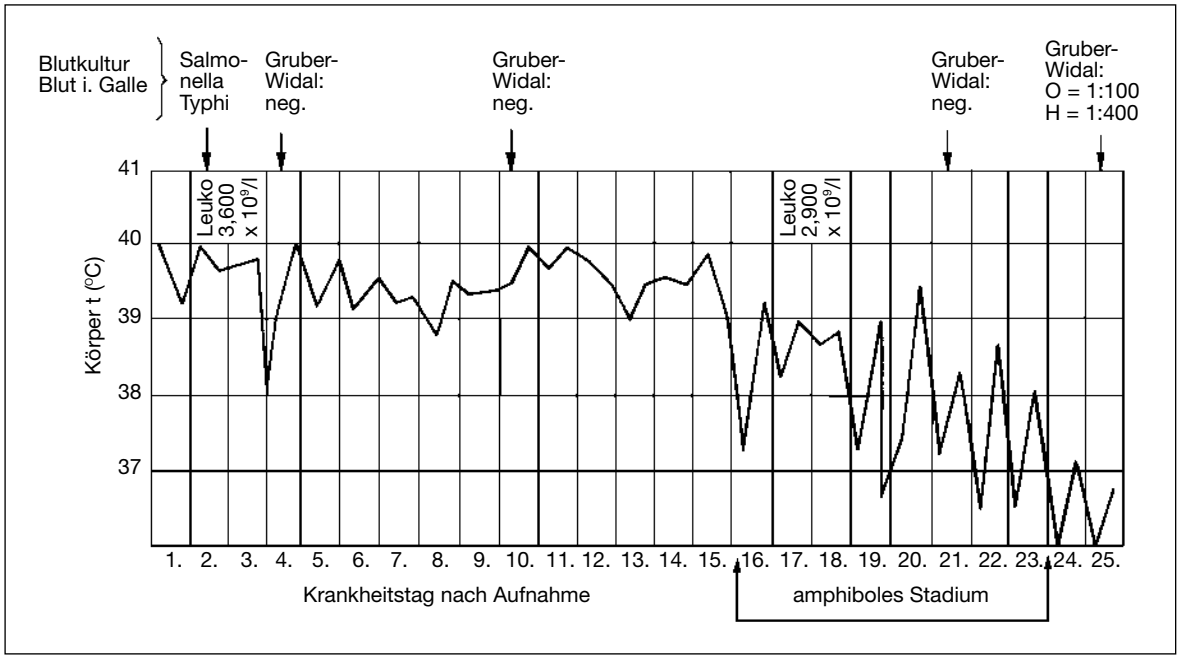


Abb. 17.17 Typhus abdominalis mit serologisch atypischem Verlauf

los über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus positive Befunde des gleichen Erregertyps vorliegen (Dauerausscheider).

80–90 % der Dauerausscheider sind Frauen. Bei 9 von 10 Dauerausscheidern wird eine Sanierungsquote mit folgender Therapie erreicht: Cholezystektomie und gleichzeitige über die Dauer von 28 Tagen zu verabreichende Antibiotikakombination mit täglich Ampicillin 4,0 g parenteral oder 6,0 g oral (4 Dosen). Als Alternative werden Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen (Berlocombin®, Bactrim®, Cotrim®) als Langzeittherapie über 6 Monate empfohlen.

17.6.1.2 Paratyphus abdominalis

Der durch S. paratyphi verursachte Paratyphus entspricht im Krankheitsbild einem Typhus mit mildem Verlauf und geringer ausgeprägter Symptomatik sowie kürzerer Krankheitsdauer.

Die Symptomatik der Paratyphus-B-Infektion wird meist gekennzeichnet durch das Auftreten von Roseolen (meistens am 6. Tag), eine Beteiligung des lymphatischen Apparats sowie Ulzerationen in der Darmschleimhaut, die jedoch weit weniger ausgedehnt sind als beim Typhus.

Die Therapie entspricht im wesentlichen der des Typhus abdominalis.

17.6.1.3 Salmonella-Enteritis

Unter einer enteritischen Salmonellose versteht man eine akute, vorwiegend lokale Infektionskrankheit, die durch Invasion der Schleimhaut des unteren Dünndarms gekennzeichnet ist und durch die sog. „Enteritissalmonellen" hervorgerufen wird.

Enteritissalmonellen werden oral aufgenommen. Die Infektionsdosis (10^6 Keime) ist außerordentlich hoch, so daß die Infektion überwiegend indirekt über Nahrungsmittel erfolgt. Die Keime vermehren sich im subserösen Gewebe des Dünndarms. Enterotoxine bewirken die massive Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion. In der Regel bleibt die Infektion lokal auf den Dünndarm beschränkt. Bei immuninkompetenten Personen kann es zu einer Generalisation kommen.

Die Symptomatik beginnt in Abhängigkeit von der Menge der aufgenommenen Erreger 8 Stunden bis 2 Tage nach Aufnahme der kontaminierten Nahrung mit fieberhaftem Brechdurchfall. Der Stuhl enthält kein Blut. Die Symptome klingen nach wenigen Tagen ab.

Die Diagnose wird durch den Erregernachweis im Stuhl gesichert.

Die Therapie besteht im Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Chemotherapeu-

tika haben keinen Einfluß auf die Dauer der Diarrhoe, verlängern die Dauer der Ausscheidung des Erregers und induzieren die Übertragung von Resistenzfaktoren unter den Enterobakterien.

Die akute Enteritis durch Salmonellen hinterläßt keine Immunität.

Septikämische Verlaufsform von Enteritis-Salmonellosen

Sie betrifft bevorzugt immuninkompetente Personen. Die Erreger treten vom Darm in die Blutbahn ein. Eine Enteritis muß der Septikämie nicht obligat vorausgehen. Die Bakteriämie ist meist intermittierend. Wiederholte Blutkulturen sichern die Diagnose.

Salmonella typhi murium, Salmonella enteritidis und Salmonella cholera suis werden mit am häufigsten als Verursacher von septikämischen Salmonellosen isoliert.

Die Symptomatik umfaßt Schüttelfrost, Schweißausbruch, Gewichtsverlust, Leukozytose und Linksverschiebung im Blutbild ohne erkennbare Ursache. Metastatische Absiedlungen können zu Endokarditis, Meningitis, Perikarditis, Pyelonephritis, Arthritis und Osteomyelitis führen.

Die Diagnose wird durch eine Blutkultur gesichert.

Therapie. Im Gegensatz zu den Darmlumeninfektionen muß chemotherapeutisch behandelt werden, wobei TMP-Sulfonamide, Penicilline und Chinolone bevorzugt zur Anwendung kommen.

Lokalinfektionen durch Enteritis-Salmonellen

Als Komplikation einer Septikämie, aber auch nach einer inapparenten Bakteriämie können gastroenteritische Salmonellen praktisch überall Abszesse verursachen.

Bevorzugt sind vorgeschädigte Gewebe (Aneurysmen, Tumore) betroffen.

Die Diagnose wird fast immer zufällig nach chirurgischer Sanierung gestellt. Die chirurgische Therapie soll chemotherapeutisch unterstützt werden.

Infektionshygienische Maßnahmen sind einzuleiten.

Seuchenhygienische Maßnahmen.

Für Typhus und Paratyphus ist jeder Verdacht, jede Erkrankung, jeder Todesfall sowie die Ausscheidung dieser Erreger meldepflichtig. Für gastroenteritische Salmonellosen sind nur Erkrankung, Tod sowie die Bakterienausscheidung meldepflichtig.

Während für alle Erkrankungen an Typhus und Paratyphus die stationäre Behandlung gefordert wird, kann für gastroenteritische Salmonellosen die ambulante Behandlung zugelassen werden.

Für die Entlassung aus stationärer Behandlung nach Typhus und Paratyphus sind mindestens 3 negative Stuhl- und Urinuntersuchungen notwendig, die frühestens eine Woche nach Entfieberung bzw. 3 Tage nach Abschluß der Therapie möglichst unter Zuhilfenahme einer Duodenalsonde entnommen wurden. Vor Entlassung aus stationärer Behandlung wegen gastroenteritischer Salmonellose sind 3 negative Stuhlproben frühestens 3 Tage nach Absetzen der Therapie in jeweils 2tägigem Abstand zu entnehmen.

Ambulante Nachkontrollen seitens der Gesundheitsämter im Anschluß an stationäre Behandlungen wegen Salmonellosen erfolgen nur bei Personen, die der Lebensmittelgesetzgebung unterliegen, wie auch Nachkontrollen neu erfaßter Ausscheider von Enteritis-Salmonellen auf diesen Personenkreis beschränkt sind.

Eine aktive Immunisierung gegen Typhus und Paratyphus ist durch parenterale und auch orale Verfahren möglich, ihr protektiver Effekt aber bestenfalls in einer Abschwächung der klinischen Symptome zu erwarten.

17.6.2 Bakterienruhr (Shigella-Infektionen)

Der klinische Begriff der Ruhr entspricht einer akuten Entzündung des Dickdarms, die mit schleimig-blutigen Durchfällen und Tenesmen einhergeht. Die Symptome werden durch Endotoxine der Shigellen verursacht.

Ätiologie. Subtypen sind A-Shigella dysenteriae mit einem zusätzlichen Exotoxin, B-Shigella flexneri, C-Shigella boydii, D-Shigella sonnei (E-Ruhr). Reservoir der Erreger ist der bakterientragende Mensch.

Die Übertragung der Infektion kann durch kontaminierte Lebensmittel, vorwiegend über flüssige Medien (Trinkwasser u. a.) mit häufig explosionsartigen Ausbrüchen, oder auch verunreinigte Gegenstände erfolgen.

Die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt durch Schmierinfektion (E-Ruhr in Kindergruppen). Kinder und alte Menschen erkranken bevorzugt an Bakterienruhr.

Die Symptomatik der Bakterienruhr wird nach einer mittleren Inkubationszeit von drei Tagen durch die Symptome Fieber, heftige Tenesmen und blutig-schleimige Durchfälle geprägt.

Der Verlauf zeigt alle Übergänge von der kurzdauernden afebrilen Unpäßlichkeit bis zur hochtoxischen mit Exsikkose einhergehenden schweren Infektion. Sensorielle Störungen werden vermehrt bei Infektionen durch den Subtyp A (Shiga-Ruhr) beobachtet. Unbehandelt entwickeln sich nach längerer Krankheitsdauer eine Anämie bei himbeergeleeartiger Stuhlbeschaffenheit. Komplikationen wie Darmperforation mit anschließender Peritonitis und hartnäckige Arthritiden bzw. ein Reiter-Syndrom sind nur bei unbehandelten Fällen zu erwarten.

Die Diagnose ist in nahezu der Hälfte aller Fälle auf den Begriff der klinischen Ruhr begrenzt, wenn alle Bemühungen um Erregerbefunde negativ verlaufen. Es sollte jedoch versucht werden, durch die Entnahme von frischen Stuhlproben am Krankenbett die Diagnose mikrobiologisch zu sichern. Ein Rektalabstrich, der unmittelbar auf Spezialnährböden aufgebracht wird bzw. die Untersuchung einer durch Rektoskopie entnommenen Schleimflocke sind dazu geeignet.

In der Therapie finden TMP-Sulfonamide und Ampicillin Anwendung.

Der Verdacht auf eine Ruhr, Erkrankung und Tod sowie die Ausscheidung von Shigellen sind meldepflichtig.

Durch die Gesundheitsämter werden vorwiegend Beschäftigte in Lebensmittelbetrieben, Gaststätten und Kindergemeinschaften aller Jahrgänge überwacht. Die Erregerausscheidung kann die klinische Symptomatik Monate überdauern. Im Gegensatz zu den Enteritissalmonellen verkürzt die Antibiotikatherapie die Erregerausscheidung.

17.6.3 Escherichia-coli-Infektionen

Pathogene E.-coli-Bakterien können durch unterschiedliche Pathogenitätsmechanismen cholera- oder ruhrähnliche Durchfallerkrankungen verursachen (Tab. 17.9).

Ätiologie.

Die enterotoxischen E.-coli-Stämme kommen beim Erwachsenen auch häufig als Erreger der Reisediarrhoe in Frage.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Bei den enteroinvasiven Stämmen überwiegt im Erwachsenenalter 0 124. Klinisch, therapeutisch und infektionshygienisch besteht Übereinstimmung mit den Ruhrerkrankungen.

Symptomatik. Enterohämorrhagische E. coli verursachen eine hämorrhagische Kolitis. Nach 4–6 Tagen entwickelt sich ein wäßriger, häufig blutiger Durchfall, der nach etwa 1 Woche ohne Therapie abheilt. Dieser ist durch die von den Erregern gebildeten zwei Enterotoxine (Verotoxin I u. II) bedingt, die den Bürstensaum schädigen, so daß eine Malabsorption bei intakter Sekretion resultiert.

In einigen Fällen führt das Toxin zu systemischen Komplikationen: insbesondere hämo-

Tabelle 17.9 Enteritis durch Escherichia coli

	Erreger	Erkrankungsalter
1.	enteropathogene E.-coli-Stämme „klassische" Serogruppe 0 55, 0 111, 0 127 u. a. unklare Virulenzmechanismen	Säuglinge
2.	enterotoxische E.-coli-Stämme Bildung von hitzelabilem und hitzestabilem Enterotoxin. Diarrhoe durch choleraähnlichen Mechanismus	Säuglinge Kinder Erwachsene
3.	invasive E.-coli-Stämme Diarrhoe durch dysenterieähnlichen Mechanismus	Erwachsene Kinder
4.	enterohämorrhagische E. coli-Stämme	

lytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, neurologische Komplikationen.

Die Therapie besteht in Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, Antibiotika nur in Ausnahmefällen.

Bei Erkrankungen außerhalb des Darmkanals steht *E. coli* an erster Stelle als *Erreger von Harnwegsinfektionen.*

Ferner kann E. coli *Gallenblasen- und Gallenwegsentzündungen, Peritonitis und Wundinfektionen* verursachen.

Pathogene E.-coli-Bakterien können in stationären Einrichtungen Hospitalinfektionen unterhalten.

17.6.4 Infektionen durch seltene, fakultativ pathogene Enterobacteriaceae

Es handelt sich um eine Gruppe von Erregern, deren fakultative Pathogenität in den letzten Jahren zunehmend nachgewiesen werden konnte. Zu nennen sind hierbei die Erreger

- Serratia marcescens
- Erwinia
- Enterobacter aerogenes und
- Cloacae.

Ihre Rolle als gramnegative „Problemkeime" entspricht einer Reihe von Eigenschaften, wie der ungünstigen Antibiotikasensibilität, ihrer Vermehrungsfähigkeit bei Raumtemperatur, der Stabilität gegenüber einer großen Zahl von Desinfektionsmitteln und ihrer Eigenschaft zur Endotoxinbildung.

Serratia- und Erwinia-Keime sind am Boden und im Wasser weit verbreitet. In zunehmendem Maße werden sie aus kontaminierten Infusionslösungen, von infizierten Instrumenten, aus Operationswunden sowie Verbrennungen der menschlichen Haut isoliert. Durch sie hervorgerufene Krankheitsbilder reichen von leichteren lokalen Infektionen bis zu schweren Meningitiden, Endokarditiden, Pneumonien sowie bronchopulmonalen Infektionen. Septische, in 40 % letale Verläufe, vorwiegend durch Serratia marcescens, unterscheiden sich klinisch nicht von septischen Infektionen durch andere gramnegative Erreger.

Therapeutisch ist möglichst das Ergebnis eines Antibiogramms zugrunde zu legen, da nur ein Teil der Erreger gegenüber Gentamycin und Tobramycin in Kombination mit Carbenicillin sensibel ist. Der Einsatz von Acylaminopenicillinen dürfte gegenwärtig den niedrigsten Prozentsatz von Therapieversagern erwarten lassen.

Serratia-Arten haben eine hohe natürliche Antibiotikaresistenz. Penicilline sind meist unwirksam. Aminoglykoside weisen die stärkste antibakterielle Aktivität aus.

17.6.5 Infektionen durch seltene, Salmonella-ähnliche Enterobacteriaceae

Es sind darunter zu nennen

- Citrobacter und
- Hafnia-Bakterien.

Citrobacter-Infektionen treten klinisch als fieberhafter Durchfall mit einer Krankheitsdauer von 3–6 Tagen auf. Unter den im Stuhl gefundenen Reinkulturen an Citrobacter ist vorwiegend der Serotyp 0–8 beteiligt. Er führt nach etwa 14 Tagen zur Ausbildung spezifischer O-Agglutinine.

Hafnia-Erreger sind in letzter Zeit bei gastroenteritischen Ausbrüchen in Eßgemeinschaften gefunden worden. Die Ähnlichkeit mit den Salmonellen zeigt sich neben den klinischen Erscheinungsbildern auch im Wachstum auf Indikatornährböden.

17.6.6 Proteus-Infektionen

Infekte der abführenden Harnwege sowie die verschiedensten Eiterungen, insbesondere Phlegmonen, Abszesse und Empyeme, können durch Proteusbakterien verursacht werden, wobei diese Erreger kein krankheitsspezifisches Bild bewirken.

Ätiologie. Proteusbakterien sind bewegliche, gramnegative, begeißelte Stäbchen, die physiologisch im Intestinum zu finden sind. Sie sind wenig empfindlich gegen Temperaturschwankungen und überstehen auch Kühlschranktemperaturen. Ihr Vorhandensein in Eiweißsubstraten, besonders im Fleisch, wird infolge ihrer proteolytischen Aktivität durch penetranten Fäulnisgeruch offenbar. Pathogen werden Proteusbakterien beim Menschen nahezu ausschließlich extraenteral.

Symptomatik.

Durch Kontamination von Instrumenten kann es zur Verschleppung von Proteuskeimen u. a. in den Liquorraum mit dem Krankheitsbild der purulenten Meningitis oder nach intravenöser Injektion zu einer Sepsis kommen.

In Kombination mit anderen Eitererregern sind *Harnwegsinfektionen* und *Cholezystitiden* nicht selten.

Die Diagnose bereitet nach Anzüchtung des Erregers keine Schwierigkeit.

Die Therapie sollte nach dem Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung erfolgen, da Proteus-Stämme häufig gegen zahlreiche Antibiotika resistent sind.

17.6.7 Klebsiella-Infektionen

Klebsiella-Infektionen werden beim Menschen im Bereich der Atemwege einschließlich der Nasennebenhöhlen, des Mittelohrs, des Magen-Darm-Trakts und der Urogenitalorgane gefunden.

Ätiologie. Unter den Klebsiella-Bakterien ist K. pneumoniae der für die menschliche Pathologie häufigste Erreger, der jedoch auch (in 1–5 %) bei Gesunden im Darmtrakt festgestellt wird. K. rhinoskleromatis ist der Erreger des Rhinoskleroms; K. ozaenae besiedelt die atrophische Schleimhaut der Nasenhöhle bei Ozaena.

Symptomatik.

Das durch K. pneumoniae hervorgerufene Krankheitsbild, die sog. *Friedländer-Pneumonie*, ist eine seltene lobuläre oder lobäre Pneumonie, die sich durch eine starke Schleimbildung, durch subfebrile Temperaturen und langsamen Verlauf auszeichnet.

Auch Lungenabszesse und chronisch eitrige Bronchitis mit Bronchiektasien werden beobachtet.

Risikofaktoren für das Angehen einer Infektion sind chronische Veränderungen des Respirationstrakts, insbesondere auch Bronchiektasen sowie höheres Lebensalter und das Säuglingsalter. Infektionen des Respirationstrakts neigen zur Abszedierung und zur eitrigen Pleuritis.

Klebsiellen-Sepsisfälle haben eine sehr schlechte Prognose.

Die Diagnose ist in wenigen Stunden nach Verimpfung auf Mäuse zu stellen. Sie erkranken in dieser Zeitspanne an einer Sepsis.

Die initiale Therapie bei Verdacht und noch ausstehendem Erregernachweis soll mit einem Aminoglykosid und einem Breitspektrumantibiotikum oder einem Cephalosporin erfolgen. Die spezifische Therapie ist nach Erregersicherung und Antibiogramm monokausal weiterzuführen.

17.6.8 Infektionen durch Yersinia, Yersiniosen

17.6.8.1 Infektionen durch Yersinia enterocolitica und Yersinia pseudotuberculosis

Ätiologie. Die nahe verwandten, gramnegativen Stäbchen Yersinia pseudotuberculosis und Yersinia enterocolitica lassen sich relativ leicht anzüchten. Unterteilung in 5 Serotypen bei Yersinia pseudotuberculosis und in eine große Zahl bei Yersinia enterocolitica ist möglich.

Epidemiologie. Trotz verbreitetem Vorkommen bei warmblütigen Tieren (Haustiere, Nager, Geflügel) bestehen erhebliche Unklarheiten hinsichtlich der Übertragung. Offenbar verhalten sich die Erreger bei Tieren weitgehend wie fakultativ pathogene Keime. Nur selten läßt sich bei menschlichen Infektionen ein eindeutiger Übertragungsmechanismus nachweisen. Gelegentlich kommen Gruppeninfektionen durch infizierte Speisen (Milch, Kartoffelsalat) vor. Kinder und jüngere männliche Erwachsene sind bevorzugt betroffen. Die Eintrittspforte der Infektion stellt offenbar immer der Intestinaltrakt dar.

Die Symptomatik der Infektionen der beiden Erreger ist nicht ganz identisch, selbst wenn beide Erreger zu gleichartigen Manifestationen führen können (Tab. 17.10).

Yersinia pseudotuberculosis verursacht häufig eine Lymphadenitis mesenterialis, die besonders bei Kindern die subjektive Symptomatik einer Appendizitis täuschend imitieren kann.

Bei der Operation ist jedoch der Wurmfortsatz unauffällig, lediglich die abdominellen Lymphknoten sind geschwollen; teilweise besteht gleichzeitig eine Entzündung des terminalen Ileums.

Yersinia enterocolitica bewirkt am häufigsten eine akute Enteritis mit Fieber, Diarrhoe und Bauchschmerzen.

Gelegentlich steht eine *akute Enterokolitis* im Vordergrund, die von einer Enteritis regionalis (Morbus Crohn) unterschieden werden muß.

Yersinia-Polyarthritis: Nach einer Yersinia-enterocolitica-Infektion können Patienten an einer relativ schweren, aber gutartigen reaktiven Polyarthritis erkranken. 1–4 Wochen nach der Infektion kommt es zur Schwellung mehrerer großer Gelenke mit Ergüssen, aber ohne Fieber und ohne Karditis. Diese Komplikation ist in Skandinavien häufiger als in Mitteleuropa; das Auftreten ist offenbar mit bestimmten HLA-Antigenen (z. B. HLA-B27) korreliert. Eine weitere typische Nachkrankheit stellt ein Erythema nodosum dar. Bei Infektionen durch Yersinia pseudotuberculosis sind derartige hyperergische Komplikationen seltener.

Yersinia-Septikämie: Beide Yersinia-Spezies können – relativ selten – zu schweren Septikämien führen. Betroffen sind ältere Personen, fast ausschließlich mit schweren Grundkrankheiten (Leberzirrhose, Hämochromatose, Diabetes, myeloische Insuffizienz). Typischerweise treten multiple Absiedlungen in die Leber mit kleinen Abszessen auf. Die Prognose ist schlecht – im Gegensatz zu der weitgehenden Selbstheilungstendenz der anderen Formen.

Diagnostik. Im Gegensatz zu Yersinia pseudotuberculosis läßt sich Yersinia enterocolitica relativ leicht aus dem Stuhl anzüchten. Da bei den üblichen Kulturen auf Salmonellen und Shigellen die Yersinien nicht erfaßt werden, sollte das Labor gezielt auf den Nachweis dieser Erreger hingewiesen werden.

Der Nachweis von Yersinia pseudotuberculosis im Stuhl gelingt nur ausnahmsweise. Bei Operationen einer „Pseudoappendizitis“ sollten möglichst auch die vergrößerten Lymphknoten bioptiert werden. Die Histologie derartiger Lymphknoten ergibt einen recht typischen Befund. Bei septikämischen Formen sind auch Blutkulturen sinnvoll. Meist muß jedoch die Diagnose serologisch mittels Agglutination gestellt werden. Dabei gibt es Kreuzreaktionen zwischen Yersinia pseudotuberculosis Typ II und Typ IV mit Salmonellen der Gruppe B bzw. D. Weitere Kreuzreaktionen bestehen zwischen Yersinia enterocolitica und Brucellen. Durch Beobachtung der Titerbewegung lassen sich jedoch die meisten Erkrankungen recht sicher diagnostizieren.

Die Differentialdiagnose muß wegen der Vielzahl von Symptomen eine Reihe von Erkrankungen berücksichtigen:

- *Pseudoappendizitis:* Akute Appendizitis, Lymphadenitis mesenterialis anderer Genese (Tuberkulose, Streptokokken).
- *Enteritis:* Infektionen durch Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Amöben.
- *Akute Ileitis:* Morbus Crohn, Amöbom, Appendizitis, Ileozökaltuberkulose.
- *Septikämie:* Staphylokokken-Sepsis, Listeriose, Pyelonephritis, abszedierende Cholangitis, Melioidose.
- *Yersinia-Polyarthritis:* Akutes rheumatisches Fieber, Gonokokken-Sepsis.
- *Erythema nodosum* (s. Abb. 17.18): Analog zu Reaktionen im Rahmen von Sarkoidose, Primärtuberkulose, Arzneimittelallergie u. a. Affektionen.

Therapie. Yersinia enterocolitica kann β-Lactamasen bilden und ist generell weniger sensibel als Yersinia pseudotuberculosis.

Tabelle 17.10 Klinisches Spektrum der Yersiniosen

	Yersinia pseudotuberculosis	Yersinia enterocolitica
„Pseudoappendizitis“	Hauptmanifestation	häufig
Enterokolitis	selten	Hauptmanifestation
Akute Ileitis	selten	gelegentlich
Arthritis	selten	häufig
Erythema nodosum	selten	häufig
Septikämie	selten	selten

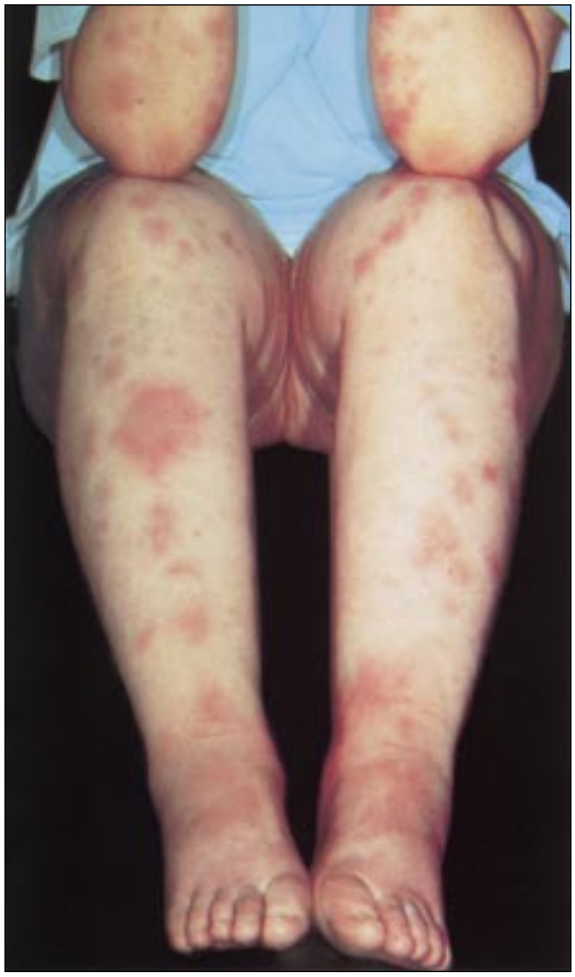


Abb. 17.18 Erythema nodosum in typischer Verteilung über die Vorderseite der Beine und Unterarme und mit Zeichen regionaler Entzündungen im subkutanen Fett und kleinen Gefäßen, verursacht wahrscheinlich durch einen Typ-III (Immunkomplex)-Allergiemechanismus. Das Erythema nodosum hat viele Ursachen, in den Industrieländern hauptsächlich Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten (Sulfonamide). Dieser Patient klagte zusätzlich über Arthralgien und leichtes Fieber. Durch weitere Untersuchungen fand man eine zugrundeliegende Sarkoidose.

Mittel der Wahl für beide Erreger sind Tetracycline. Wegen der hohen Selbstheilungstendenz sind Yersiniosen nicht generell behandlungspflichtig.

Septikämische Formen müssen energisch mit hochdosierten Antibiotikakombinationen (z. B. Tetracyclin und Gentamycin) behandelt werden.

17.6.8.2 Pest

Nach dem 1. Weltkrieg kam es im Hafen von Piräus in Griechenland zu einer Epidemie. Seitdem spielt die Pest in Europa keine Rolle. Die potentielle Gefahr von kleineren Epidemien verbleibt jedoch auch in Zukunft.

Ätiologie.

Erreger ist das gramnegative Stäbchen Yersinia pestis.

Diese Erreger bewirken bei freilebenden Kleinsäugern eine hämorrhagische Sepsis. Die Zoonose wird durch Flöhe übertragen. In abgelegenen Naturherden („Waldpest“), z. B. in Asien und Zentralafrika, finden sich noch heute schwer zu bekämpfende Erregerreservoire. Durch Flöhe kann die Übertragung der Krankheit nicht nur auf andere Kleinsäuger, sondern auch auf den Menschen erfolgen.

Die Übertragung von Mensch zu Mensch geschieht ebenfalls durch Flohstich oder aerogen durch Tröpfcheninfektion.

Nach WHO-Berichten gab es 1993 weltweit etwa 1000 Erkrankte.

Symptomatik. Nach einer Inkubation von 1–10 Tagen können primär zwei verschiedene Hauptformen entstehen: die *Beulen-(Bubonen-) Pest* und die *Lungenpest*. Aus beiden Formen kann eine *Pestseptikämie* entstehen.

Beulenpest. Sie tritt nach dem Stich infizierter Flöhe auf. Die Krankheit beginnt schlagartig mit Schüttelfrost, schnellem Fieberanstieg, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen und Benommenheit. Am zweiten oder dritten Krankheitstag tritt eine massive Schwellung regionärer Lymphknoten auf (Achselhöhle, Leistengegend). Diese sind sehr schmerzhaft und schimmern bläulich-rot durch die darüber liegende Haut. Neben der Tendenz zur Hämorrhagie können die Lymphome (Bubonen) auch eitrig einschmelzen. Unbehandelt hat die Beulenpest eine Letalität von 30–80 %, woran vor allem die septischen Verlaufsformen Anteil haben.

Lungenpest. Sie entsteht primär nach aerogener Infektion. Als Initialsymptome finden sich Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose und heftiger Hustenreiz. Eine hämorrhagische Pneumonie geht mit blutigem Sputum einher, in dem sich massenhaft Pesterreger finden. Auch Harn und Stuhl sind hochinfektiös. Das Krankheitsbild entspricht dem einer foudroyanten hämorrhagischen Sepsis. Der Tod erfolgt meist durch Herz-Kreislauf-Versagen am 2.–5. Krankheitstag. Auch eine toxische ZNS-Schädigung kommt

als Todesursache in Betracht. Unbehandelt liegt die Letalität bei 100 %.

Die Diagnose ergibt sich aus der epidemiologischen Situation. Sie wird meist unter starkem Zeitdruck stehen. Der Erregernachweis aus Blut, Sputum, Buboneneiter usw. kann mikroskopisch, neuerdings mit einer Fluoreszenz-Antikörper-Technik und auch kulturell erfolgen.

Differentialdiagnostisch kommen der Lungenmilzbrand, hämorrhagische Pneumonieformen, Tularämie und Lymphogranuloma inguinale in Betracht.

Die Therapie wird antibiotisch mit Streptomycin, Tetracyclinen oder Chloramphenicol durchgeführt. Die Herz-Kreislauf-Überwachung sowie Sedierung sind von besonderer Bedeutung.

Die Bekämpfung der Pest war vor allem durch Fortschritte der Siedlungshygiene, insbesondere auch die Rattenbekämpfung möglich. Eine besondere Rolle spielte die seuchenhygienische Überwachung des Schiffsverkehrs sowie der Hafenstädte.

Kontaktpersonen können durch eine Prophylaxe mit Tetracyclin sicher geschützt werden.
Meldepflicht besteht für *Verdacht, Erkrankungs- und Todesfall.* Bereits bei Verdacht muß eine Krankenhauseinweisung erfolgen (Hospitalisierungspflicht). Die Pest gehört zu den quarantänepflichtigen Erkrankungen.

17.6.9 Erkrankungen durch Campylobacter (Campylobakteriosen)

Die Gattung Campylobacter gehört zur Gruppe gramnegativer Bakterien mit schraubenförmiger Gestalt. Die Gattung ist den Veterinärmedizinern als Krankheitserreger bei Tieren schon seit 1913 bekannt.

Campylobakteriosen umfassen: Häufig vorkommende, mehrere Tage dauernde Enteritiserkrankungen durch C. jejuni, selten auftretende, systemische extraintestinale Erkrankungen mit verschiedener Symptomatik bei abwehrgeschwächten Patienten (C. fetus ssp. fetus).

17.6.9.1 Erkrankungen durch Campylobacter jejuni

Ätiologie. Nachdem geeignete Isoliermethoden zur Anzucht gefunden wurden (Selektivnährböden, herabgesetzte O_2-Spannung), zeigt sich, daß C. jejuni als Enteritiserreger in der Häufigkeit epidemiologisch fast den Salmonellosen entspricht.

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch gilt als nicht sicher bewiesen.

Die Infektion wird meist über Lebensmittel übertragen (Geflügel, Hackfleisch, Trinkwasser).

Symptomatik. Nach einem fieberhaften Prodromalstadium von 12–24 Std. (39–40 °C) kommt es zu allgemeinem Krankheitsgefühl, Übelkeit und Erbrechen. Die Diarrhöen beginnen explosiv und enthalten in 50 % der Fälle Blut. Periumbilikale Bauchschmerzen und kolikartige Beschwerden sind möglich. In der Regel dauert die Symptomatik nicht länger als eine Woche. Die Erregerausscheidung meistens nur wenige Tage, selten länger.

Im Verlauf kann es 2–3 Wochen nach der Campylobacterenteritis zu aseptischen Arthritiden oder 1–2 Wochen nach der akuten Symptomatik zu einem Erythema nodosum kommen. Die enteritische Form verläuft selbstlimitierend.

Therapie. Schwere Fälle sind zu behandeln. Mittel der Wahl sind Erythromycin und Tetracycline.

Campylobacter-jejuni-Erkrankungen sind meldepflichtig. Es besteht keine Isolierpflicht.

17.6.9.2 Erkrankungen durch C. fetus ssp. fetus

Bei immunsupprimierten Personen kann C. fetus ssp. fetus verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen. Neben Fieber, Karditis, Phlebitis, Meningitis, Arthritis und Abszessen kann auch ein septischer Abort oder eine Enteritis das klinische Bild bestimmen.

Als *Therapie* der Wahl wird Gentamycin empfohlen.

17.6.10 Erkrankungen durch Helicobacter pylori

Ätiologie. Der Genus Helicobacter pylori umfaßt gramnegative gekrümmte Stäbchen, die sich durch ein metroaerophiles Wachstum analog den Campylobacter-Spezies auszeichnen und eine hohe Ureaseaktivität haben.

Helicobacter pylori gilt als Mitverursacher von Gastritiden, Magen- und Duodenalulzera (s. Kap. 8.4.6).

Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis der

Ureaseaktivität und der Anzucht aus Biopsiematerial.

Therapie. Ampicillin, Metronidazol. Rezidive sind häufig.

17.6.11 Rattenbiß-Erkrankungen

17.6.11.1 Erkrankung durch Streptobacillus

Ätiologie. Eine selten beobachtete Rattenbiß-Erkrankung des Menschen wird durch Streptobacillus moniliformis verursacht. Die gramnegativen, sporenlosen, pleomorphen Stäbchen findet man im Nasopharynx von Ratten und anderen Nagetieren. Sie lassen sich auf bluthaltigen, nährstoffreichen Spezialmedien anzüchten.

Symptomatik. Die Erkrankung, die sich länger hinziehen kann, verläuft mit Fieber, Erbrechen, starken Kopfschmerzen, Exanthemen. Bei disponierten Menschen kann auch eine Endokarditis entstehen. Häufig finden sich arthritische Symptome. Das Untersuchungsmaterial ist Blut, Gelenkflüssigkeit, Wundabstrich.

17.6.11.2 Erkrankung durch Spirillum minus

Spirillum minus (früher Spirillum minor) ist der Erreger einer anderen Rattenbiß-Erkrankung des Menschen, die sehr selten beobachtet wird. Sie heißt im japanischen Sodoku. S. minus, ein stark bewegliches, gramnegatives, schraubenförmiges Bakterium, ist auf künstlichen Nährböden nicht züchtbar und kann daher nur evtl. direkt mit dem Phasenkontrast-Mikroskop im Patientenmaterial (vor allem Blut) oder durch Übertragung von Patientenblut auf Meerschweinchen nachgewiesen werden. Die fieberhafte Erkrankung geht mit lokalen Entzündungserscheinungen und Lymphangitis und -adenitis einher.

17.6.12 Erkrankungen durch Pseudomonas

Ätiologie. Die Zahl der Pseudomonas-Spezies, die als vermutliche oder erwiesene Krankheitserreger des Menschen Beachtung verdienen, ist in den vergangenen Jahren erheblich angestiegen. Dabei sind die meisten Pseudomonaden Opportunisten, die abwehrgeschwächte Patienten betreffen. Demgegenüber sind Erkrankungen mit den obligaten Warmblüterparasiten der Gattung Pseudomonas mallei (Rotz, Pseudorotz) erheblich seltener geworden.

17.6.12.1 Erkrankung durch Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa (pyocyanea) ist der wichtigste menschenpathogene Vertreter aus einer Gruppe von pigmentbildenden, gramnegativen, polar begeißelten Bakterien. Siedlungsgebiet ist der menschliche Darm. Seine krankmachenden Eigenschaften beruhen auf Enzymen und Toxinen. Ps. aeruginosa ist ein fakultativ pathogener „Opportunist".

Symptomatik. Der Keim ruft allein oder in Mischinfektionen Harn-, Atem- und Gallenwegsinfekte hervor, ist an Hauteiterungen beteiligt („blauer Eiter"), kann eine „Pyozyaneusruhr" verursachen und über eine Mastoiditis, ein Schädeltrauma oder nach Lumbalpunktion Meningitis hervorrufen.

Pseudomonas ist bei Verbrennungen und als Hauskeim (Hospitalismus) sehr gefürchtet. 25 % aller auf Intensiv- oder Dialysestationen auftretenden Infektionen werden durch Pseudomonas hervorgerufen.

Die chronisch-rezidivierende Bronchitis der Mukoviszidosepatienten wird oft durch Pseudomonas unterhalten. Pseudomonassepsis wird besonders bei Malignomträgern, unter zytostatischer, immunsuppressiver und chemotherapeutischer Therapie sowie nach chirurgischen Eingriffen insbesondere am Urogenitaltrakt beobachtet.

Therapie. Azlocillin (Securopen®), Piperacillin, Gefazidim, Cefsulodin.

Prophylaxe. Impfstoff mit je 1 der 16 Serotypen. Es steht allerdings noch nicht allgemein zur Verfügung.

17.6.12.2 Melioidose

Bei der Melioidose handelt es sich um eine durch Ps. pseudomallei hervorgerufene generalisierte Infektionskrankheit, die mit multiplen Abszedierungen in verschiedensten Organen, insbesondere in der Lunge, einhergeht und besonders in Südostasien, neuerdings auch in anderen Teilen der Welt auftritt.

Ätiologie. Erreger ist Ps. pseudomallei, ein gramnegatives Stäbchen, das normalerweise im Boden, vorwiegend in den Tropen, vorkommt. Schweine, Schafe, auch zahlreiche Nagetiere sind Träger des Keimes. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch direkte Kontakte, kontaminierte Nahrungsmittel, vermutlich auch aerogen durch Staub.

Die Symptomatik entspricht meistens dem Bild einer Sepsis. Protrahierte Verläufe sind gelegentlich zu beobachten. Die Letalität unbehandelter Kranker erreicht bis zu 80 %. Die Sicherung der Diagnose ist durch Keimisolierung aus der Blutkultur möglich.

Für die Differentialdiagnose sind besonders der Typhus abdominalis, die Miliartuberkulose und die Malaria tropica zu nennen.

Therapeutisch ist in der ersten Reihe das Chloramphenicol, bei septischen Fällen Carbenicillin in Kombination mit Gentamycin anzuwenden.

17.6.12.3 Rotz (Malleus)

Der Malleus ist eine Anthropozoonose, die durch Kontaktinfektion besonders bei entsprechenden Berufsgruppen (Tierärzte, Pferdepfleger u. a.) von Einhufern, überwiegend von Pferden, übertragen wird und in Europa nur noch als Laborinfektion bekannt ist.

Sie zeigt ein typisches klinisches Bild, das unbehandelt in eine Rotzpyämie mit regelmäßiger Todesfolge übergeht.

Ätiologie. Erreger ist Pseudomonas mallei, ein kleines, unbewegliches Stäbchen. In endemischen Gebieten von Teilen Afrikas und Ostasiens ist der Keim stark verbreitet. Er benutzt Verletzungen der Haut und Schleimhäute als Eintrittspforte.

Symptomatik. Nach einer Inkubation von etwa 4 Tagen kommt es zur Pustelbildung mit nachfolgender Lymphangitis, später unter Ansteigen des Fiebers zur Knotenbildung in Muskulatur und übrigen Weichteilen. Um den 12. Krankheitstag erscheint ein meist großflächiges, makulo-papulöses Exanthem, das die Dissemination der Erreger in multiple Organe unter gleichzeitiger Ulzeration der Knoten und Infiltrationen einleitet. Der Nasenrotz geht mit Schleimhautulzera, blutig-eitrigem Schnupfen und Zerstörung von Nasenknorpeln einher. Er breitet sich in Rachenhöhle und Bronchien aus.

17.6.13 Katzen-Kratz-Krankheit

Ätiologie. Die Katzen-Kratz-Krankheit gehört zu den Infektionskrankheiten, deren Erreger erst 1983 von Wear u. Mitarb. als gramnegatives Bakterium in den Lymphknoten der Betroffenen identifiziert wurde.

Bei der Verbreitung der Katze als Haustier und den in neuerer Zeit immer wieder beschriebenen sehr unterschiedlichen Verläufen bei immuninkompetenten Personen ist die meist harmlose Katzen-Kratz-Krankheit besonders hinsichtlich ihrer Differentialdiagnose von besonderer Bedeutung.

Die höchste Erkrankungsrate findet man bei Kindern.

Symptomatik. Bei einer primär gesunden Person entwickelt sich 3–5 Tage nach dem Kratzeffekt eine entzündliche Infiltration. Ihr folgt 1 bis 2 Wochen später eine meist solitäre Lymphknotenschwellung, die Wochen bis Monate persistieren kann. Die Allgemeinsymptome sind mild und uncharakteristisch.

Wenn die Konjunktiven die Eintrittspforte des Erregers sind, kann sich ein o*kuloglanduläres Syndrom* (Konjunktivitis, Lymphadenopathie) ausbilden.

Nur 1–2 % der Kranken entwickeln ein schwer verlaufendes allgemeines Krankheitsbild. Betroffen sind dann meist Erwachsene. Die Seltenheit derartig schwerer Verläufe erklärt sich daraus, daß 87 % aller Erkrankten jünger als 18 Jahre sein sollen. Erkrankungen bei Nierentransplantierten und AIDS-Patienten, d.h. bei immuninkompetenten Patienten, nehmen fast regelhaft einen schweren Verlauf.

In jüngster Zeit werden bei AIDS-Patienten kutane vaskuläre Läsionen beobachtet, die differentialdiagnostisch vom Kaposi-Sarkom abgegrenzt werden müssen. Die schweren Haut- und Knochenveränderungen bilden sich unter Antibiotika komplett zurück. Beschrieben werden ferner Enzephalopathien, lytische Knochenläsionen, Hepatitiden, Pneumonien und hämolytische Anämien.

Diagnose. Der Erregernachweis gelingt aus den Lymphknoten und Hautläsionen.

Penicilline sind die Therapie der Wahl.

17.6.14 Brucella-Infektionen

Humanmedizinisch sind drei verschiedene Arten von Brucellen von Bedeutung:

- *Brucella abortus als Erreger der Bang-Krankheit*
- *Brucella suis als Erreger der Schweinebrucellose und*
- *Brucella melitensis als Erreger des Maltafiebers.*

Das oft wellenartig verlaufende Fieber führte zur Bezeichnung „undulierendes Fieber“ für die Brucellosen.

Ätiologie. Brucellen sind kleine, unbewegliche, gramnegative Stäbchen, deren Kultivierung

nur auf Spezialnährböden gelingt. Sie haben ihr wesentliches Reservoir in Nutztieren.

Menschliche Infektionen treten vorwiegend als Berufskrankheit bei Fleischern, Tierärzten und Personen in der Landwirtschaft auf. Die Infektion erfolgt meist durch direkten Kontakt über Verletzungen der Haut.

Die Infektketten enden beim Menschen. Erhöhte Expositiongefahr besteht beim Umgang mit tragenden Tieren, die zu dieser Zeit vermehrt Erreger beherbergen und ausscheiden. Die orale Aufnahme von Brucellen durch rohe Milch und ihre Produkte ist nachgewiesen.

Brucella abortus (Bang) wird vorwiegend bei Rindern gefunden, *Br. melitensis* bei Schafen und Ziegen und *Br. suis* bei Schweinen.

Infektionen mit Br. abortus verlaufen relativ leicht. Durch Br. melitensis verursachte Infektionen führen zu schweren klinischen Bildern.

Die Br.-suis-Infektion nimmt hinsichtlich der Schwere des Krankheitsbilder und Häufigkeit eine Mittelstellung ein.

Symptomatik. Nach einer Inkubationszeit von 2–3 Wochen beginnt ein Krankheitsbild mit *Prodromalstadium* und nachfolgender *Organmanifestation.* Einer Hautrötung an der Eintrittspforte folgt regional Lymphknotenschwellung, subjektiv von rascher Ermüdung, Glieder- und Gelenkschmerzen, Nachtschweißausbrüchen und ziehenden Herzschmerzen begleitet.

Das Stadium der Generalisation führt zu der typischen „undulierenden Fieberkurve“ (s. Abbildung 17.19). Leber- und Milzschwellung treten auf. Es kommt zu Leukozytopenie und Anämie.

Das klinische Bild der Organmanifestation wird vom Ausmaß der Beteiligung und der Auswahl der Organe bestimmt. Grundsätzlich geht die anfänglich exsudative entzündliche Reaktion auf die spezifische Infektion zunehmend in granulomatöse Prozesse über.

Diese lokalisieren sich in der Milz, der Wirbelsäule, den Gelenken und der Muskulatur (Brucella-Rheumatoid). Die Spondylitis brucellosa ist bei primär chronischen Fällen meist richtungsweisendes Symptom. Endokard und Myokard können beteiligt sein.

Meningitis und auch Meningoenzephalitis werden gelegentlich beobachtet.

Verlauf. Nach dem Krankheitsverlauf ist zu unterscheiden:

- das akute Stadium (dauert bis zu 3 Monate)
- das subakute Stadium (zwischen 3. und 12. Monat) und
- das chronische Stadium (länger als 12 Monate).

Unter Metabrucellose werden bleibende Folgezustände nach einer chronischen Verlaufsform verstanden.

Für die Diagnose ist die Erregerisolierung anzustreben, die aus Blut-, Leber- oder Milzpunktaten und Proben aus weiteren befallenen Organen möglich ist.

Serologisch steht eine Langsam-Agglutination (LA-Widal) zur Verfügung, die Anfang der 3. Woche positiv und mit Titern ab 1:80 verwertbar wird.

Die Differentialdiagnose schließt im Stadium der Generalisation die Sepsis, Leptospirosen, Salmonellosen, die Virusgrippe, die infektiöse Mononukleose, rheumatische Erkrankungen und maligne Lymphome ein. Diese verschiedensten Erkrankungen können andererseits durch Brucellosen vorgetäuscht werden.

Therapeutisch ist eine Kombination von Tetracyclinen und Streptomycin anzuwenden.

17.6.15 Tularämie (Hasenpest)

Die Tularämie ist eine durch Pasteurella tularensis verursachte Zoonose vorwiegend wildlebender Tiere (in Mitteleuropa vorwiegend bei Hasen und Mäusen), die auf den Menschen übertragbar ist und ein Krankheitsbild verursacht, das durch Primäraffekt, regionäre Lymphadenitis und nachfolgende Generalisation mit meist schwerem Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist.

Die Erkrankung ist in Deutschland sehr selten.

Ätiologie. Pasteurella (Francisella) turalensis ist ein gramnegatives, unbewegliches Stäbchen. Die Übertragung vom Tier auf den Menschen erfolgt hauptsächlich durch direkten Kontakt (beispielsweise beim Abziehen des Fells).

Die Symptomatik beginnt nach einer mittleren Inkubationszeit von 2 bis 3 Tagen. Es entwickelt sich bei hohem Fieber ein ulzerierender Primäraffekt an der Eintrittsstelle der Erreger. Eine regionäre Lymphadenitis kommt nicht selten zur Einschmelzung. Nach aerogenen Infektionen können viszerale Primärkomplexe im Bereich der Lunge und des Intestinums auftreten. Etwa 10 % der Erkrankungen verlaufen unter einem typhusartigen Bild.

Die Diagnose ist aus den klinischen Erscheinungen schwer zu stellen. Hinweise ergeben sich

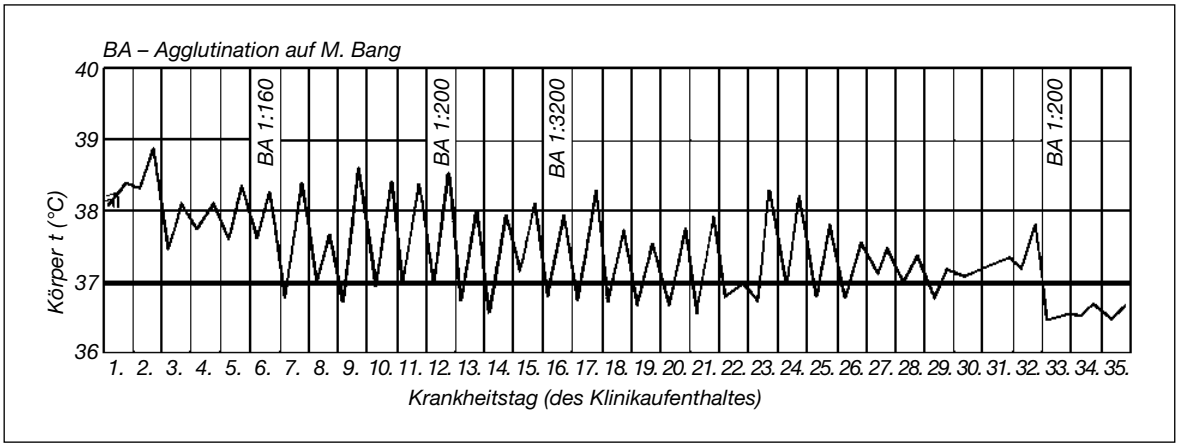


Abb. 17.19 Temperatur- und Titerverlauf bei Infektion mit Brucella abortus (Bang); 58jähriger Fleischer

vorwiegend durch veterinärepidemiologische Beobachtungen (u. a. Massensterben wildlebender Nager).

Bei der menschlichen Erkrankung ist der Erregernachweis im Blut, in der 1. und 2. Krankheitswoche aus dem Ulkus der Primärläsion oder entsprechendem Eitermaterial, später evtl. auch noch aus Lymphknoten möglich. Serologisch sind Ende der 1. Woche agglutinierende Antikörper nachweisbar. Der Tularin-Hauttest wird vom 5. Krankheitstag ab positiv und bleibt über Monate und Jahre nachweisbar.

Die Differentialdiagnose der Tularämie erstreckt sich bei den glandulären Formen vor allem auf Tuberkulose, Lymphgranulomatose und infektiöse Mononukleose, im Generalisationsstadium und bei den inneren Krankheitsformen auf Typhus abdominalis, Virusgrippe, Brucellosen und Pneumonien der unterschiedlichsten Ätiologie sowie das Q-Fieber.

Für die Therapie steht Streptomycin zur Verfügung.

Verdacht, Erkrankung und Tod an Tularämie sind *meldepflichtig*.

17.6.16 Diphtherie

Die durch Corynebacterium diphtheriae bedingte Diphtherie ist als lokalisierte Schleimhauterkrankung aufzufassen, wobei es durch die Abgabe von Toxinen zu schweren allgemeinen Schäden an Herz und peripheren Nerven kommen kann.

In Europa ist die Erkrankungshäufigkeit an Diphtherie seit 1945 stark zurückgegangen. Mit einer Zunahme eingeschleppter Infektionen ist infolge Tourismus und Bevölkerungsbewegung zu rechnen.
Da ein Drittel der über 50jährigen keine schützende Immunität besitzt und die Zahl der Keimträger nicht gering sein soll, ist die Boosterung der antitoxischen Immunität im mittleren und höheren Lebensalter angebracht.

Ätiologie. Das Corynebacterium diphtheriae ist ein grampositives, unbewegliches Stäbchen, das an den Enden kolbig aufgetrieben ist. Die Erreger bilden verschiedene Toxine. Der Infektionsmodus von Mensch zu Mensch ist in der Regel die Tröpfcheninfektion.

Pathologisch-anatomisch werden vorwiegend Veränderungen der Schleimhäute im Rachenraum und im Respirationstrakt (Pseudomembranen), am Herzen (trübe Schwellung und Myolyse, kardiale Frühdekompensation), dem nervalen System (toxischen Myelinschäden) und an den Nebennieren (Rindennekrose) gefunden.

Symptomatik.

Lokalisierte Formen betreffen die *Tonsillendiphtherie* mit Befunden wie bei Angina lacunaris bis zu ausgedehnten typischen diphtherischen Pseudomembranen, die *Nasendiphtherie*, die *Kehlkopfdiphtherie* mit der Gefahr des inspiratorischen Stridors mit Zyanose, Heiserkeit, Aphonie und Erstickungsanfällen.

Seltenere lokale Manifestationsorte sind Augen, weibliches Genitale und mazerierte Haut bzw. Wunden.

Die Temperaturerhöhung überschreitet bei der Diphtherie selten 38 °C. Aus lokalisierten Formen kann sich eine *toxische Diphtherie* mit peritonsillärem Ödem, schwerer Blutungsbereitschaft, Myokarditis und diphtherischen Lähmungen entwickeln.

Bei der *primär toxischen Diphtherie* kommt es im Anschluß an ein Vorstadium mit gering ausgeprägten Symptomen plötzlich zu schwersten Krankheitserscheinungen, die infolge Herzversagen zum Exitus letalis führen können.

Die *diphtherischen Lähmungen* (Gaumensegellähmung, Fazialislähmung, Schlucklähmung, Zwerchfelllähmung und Lähmung der Akkomodation) haben bei Überstehen der Krankheit eine relativ günstige Prognose.

Die Diagnose ist auf Grund des ausgeprägten Krankheitsbildes zu stellen. Der Erregernachweis ist unbedingt anzustreben und bei der derzeitigen epidemiologischen Situation von besonderer Bedeutung.

Differentialdiagnostisch sind bei Befall des Rachens und der Tonsillen besonders eine infektiöse Mononukleose, die Plaut-Vincent-Angina, eine Soor-Mykose und – bei Vorhandensein einer Gaumensegellähmung – der Botulismus auszuschließen.

Die Therapie besteht in der Gabe von antitoxischem Diphtherieserum. Seine Effektivität hängt direkt vom möglichst frühzeitigen Einsatz ab.

Erwachsene erhalten als Anfangsdosis bei leichteren Fällen 20 000 E, bei schweren toxischen Fällen zwischen 100 000 und 150 000 E. In den folgenden Tagen, je nach Verlauf, sind weiterhin 5 000 bis 10 000 E Serum nachzuspritzen. Auf die Gefahr der anaphylaktischen Reaktion ist zu achten. Neben der Unterstützung des Herzens durch Glycoside sind katabole Steroide, Kreislaufstimulanzien (letztere vorwiegend bei toxischen Diphtherieformen) sowie Penicillin (mindestens 2 Mill. IE/d) angezeigt.

Meldepflichtig sind Erkrankung und Tod an Diphtherie sowie gesunde Diphtheriebakterien-Ausscheider.

17.6.17 Erysipelothrix-Infektionen (Erysipeloid)

Das Erysipeloid ist eine meist harmlose Erkrankung, die beim Umgang mit an Rotlauf erkrankten Schweinen, gelegentlich auch mit erkrankten Fischen, übertragen wird.

Ätiologie. Erysipelothrix insidiosa ist ein kleines, unbewegliches, gramnegatives Stäbchen, das durch kleinste Hautverletzungen in den Organismus eindringt. Bei Tieren führt die Infektion zu einer septischen Erkrankung. In Deutschland ist das Erysipeloid ohne größere Bedeutung.

Symptomatik. Beim Menschen kommt es nach einer Inkubation von 3 bis 4 Tagen zur weinroten, teilweise kissenartigen entzündlich-ödematösen Hautveränderungen. Prädilektionsstellen sind Hände und Unterarme.

Therapie. Penicillin G ist das Medikament der Wahl.

17.6.18 Listeriose

Die Listeriose ist eine durch Listeria monocytogenes hervorgerufene Infektionskrankheit, die vorwiegend mit Meningitis einhergeht.

Listeria monocytogenes kommt ubiquitär in Erde, Schlamm und Wasser vor.

Die Listeriose ist bevorzugt eine Erkrankung der Schwangeren und des Embryos sowie von Erwachsenen mit schweren Grunderkrankungen wie Neoplasmen, Alkoholismus, Diabetes oder Tuberkulose. Die Meningitis des Neugeborenen wird, nach Escherichia coli und Streptokokken der Gruppe B, am häufigsten durch Listeria monocytogenes verursacht.

Ätiologie. Listeria monocytogenes ist ein grampositives, sporenloses, aerobes, bewegliches Stäbchen, das somatische (0-)Antigene und Geißel-(H-)Antigene besitzt.

Die Übertragung erfolgt durch Erregerkontakt, oral oder diaplazentar. Erwachsene infizieren sich entweder beim Umgang mit infizierten Tieren oder durch Aufnahme kontaminierter Lebensmittel wie Milch und Käse. Milch- und Milchprodukte sind nur unpasteurisiert infektiös. Als sicher gilt die Infektion des Neugeborenen in den Geburtswegen. Morphologisch ist die Listeriose entweder als eitrige Entzündung mit vielen Monozyten oder als granulomatöse Entzündung charakterisiert.

Symptomatik. *Neugeborenenlisteriose:* Eine diaplazentare Infektion führt meist zu Tot- oder Frühgeburt. Mekoniumhaltiges Fruchtwasser, Zyanose, Durchfall, Meningitis, Herdpneumonie und pustulöse Effloreszenzen an der Haut und Rachenhinterwand kennzeichnen die Neugeborenenlisteriose, die meistens innerhalb der ersten Lebenstage zum Tod führt. Listeriose durch Infektion während der Geburt manifestiert sich als Meningitis 1–2 Wochen post partum.

Listerienmeningoenzephalitis: Diese tritt nach hämatogener Infektion als granulomatöse Meningitis, selten auch als Hirnabszeß bei älteren, resistenzgeschwächten Personen auf.

Schwangerenlisteriose: Verläuft entweder asymptomatisch oder geht mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Durchfall und Rückenschmerzen einher.

Seltene Manifestationen von Listeriosen: Septikämie, Endokarditis, Polyserositis, pustulöse Dermatitis.

Okuloglanduläre Listeriose: Purulente Konjunktivitis, eventuell mit Geschwürsbildung im Bereich der Kornea und Befall der regionären Lymphknoten.

Diagnose. Der Nachweis von grampositiven Stäbchen ist im Grampräparat und in der Kultur von Mekonium (normalerweise steril!), Liquor, Blut, Augen-, Nasen- und Zervixabstrich, Plazenta und Lochialsekret zu führen. Die serologische Diagnostik (Agglutination, KBR) ist wegen des häufigen Vorkommens natürlicher Antikörper nur bei Titeranstieg verwertbar. Bakterioskopische und bakteriologische Untersuchungen sind sowohl bei Verdacht auf Schwangerenlisteriose als auch bei mekoniumhaltigem, mißfarbigem Fruchtwasser vorzunehmen bzw. zu veranlassen, um sofort mit einer gezielten Therapie beginnen zu können.

Die Therapie der Neugeborenenlisteriose erfolgt mit Ampicillin 200–400 mg/kg/die oder Penicillin G 0,5–1,0 Mega/E/kg/die über 3–4 Wochen. Bei septischen und meningoenzephalitischen Verlaufsformen des Erwachsenenalters wird mit Ampicillin 6–2 g/die oder Penicillin G 20 Mega/E/die über 3–4 Wochen behandelt.

17.6.19 Milzbrand (Anthrax)

Der in Europa sehr selten gewordene Milzbrand ist eine durch Bacillus anthracis hervorgerufene Zoonose bei Rindern, Schafen, Ziegen und auch Pferden, die sich durch kontaminiertes Futter oder beim Weiden infizieren.

Der Mensch erkrankt durch Kontakt mit erkrankten oder toten infizierten Tieren oder von diesen stammenden Produkten (Felle, Häute, Haare, Wolle u. a.).

Inokulation führt zum Hautmilzbrand, Inhalation der Sporen zum Lungenmilzbrand, orale Aufnahme zum Darmmilzbrand.

Ätiologie. Bacillus anthracis ist ein unbewegliches, großes, grampositives Stäbchen. Eine Kontamination des Weidelandes mit Erregern und deren Sporen wird durch die Ausscheidungen erkrankter Tiere unterhalten. Die Sporen sind äußerst widerstandsfähig und bleiben über Jahre infektiös.

Symptomatik. Am häufigsten sind Infektionen an Händen und Armen auf Grund beruflicher Exposition. Erkrankungen des Respirationstraktes und der Darmmilzbrand sind selten. Die mittlere Inkubationszeit beträgt 2–3 Tage.

Der *Hautmilzbrand* beginnt mit einer juckenden Röte an der Eintrittspforte des Erregers. Sie entwickelt sich zum Bläschen, wird zur Papel, füllt sich serös, später blutig, evtl. auch eitrig, und bildet häufig im Laufe der ersten Woche Tochterbläschen um den Primärherd. Es entsteht der schmerzlose *Milzbrandkarbunkel*, verbunden mit einem massiven teigigen Ödem (s. Abb. 17.20). Charakteristisch ist die nach einer Woche im Zentrum des Karbunkels zu beobachtende, meist hämorrhagisch-schwarze Nekrose. Bedrohliche Ausmaße kann die begleitende Lymphangitis und Lymphadenitis annehmen.

Der *Lungenmilzbrand* beginnt akut als konfluierende Bronchopneumonie mit hohem Fieber. Dyspnoe tritt auf und ein blutiges, teilweise schaumiges Sputum wird entleert. Eine begleitende hämorrhagische Pleuritis ist häufig.

Die nahezu obligate Beteiligung der mediastinalen Lymphknoten führt zur röntgenologisch nachweisbaren Verbreiterung des Mediastinums.

Der *Darmmilzbrand* tritt meist im Anschluß an den Genuß von infiziertem rohen Fleisch auf. Es kommt zum blutig-schleimigen Durchfall wie bei Dysenterie. Da auch im Dünndarm Schleimhautkarbunkel entstehen können, besteht die Gefahr der Darmperforation mit nachfolgender Peritonitis. Eine *Milzbrandsepsis* kann von allen Lokalisationen der Infektion ausgehen. Hierbei ist wiederum die Entstehung einer Milzbrandmeningitis möglich.

Diagnose. Bei Hautmilzbrand ist der Erreger im Pustelinhalt, der auf einen Objektträger ausgestrichen wird, bei Lungenmilzbrand im ge-



Abb. 17.20 Milzbrandkarbunkel

färbten Objektträgerausstrich von Sputum zu sehen. Kulturell ist auch der Erregernachweis aus Stuhl und Blut möglich.

Differentialdiagnostisch sind hämorrhagische, besonders mykotische Pneumonien und hinsichtlich des Darmmilzbrandes Salmonellosen und die Bakterienruhr auszuschließen.

Therapeutisch ist Penicillin G beim frühzeitigen Behandlungsbeginn mit einer Dosierung von 6 bis 10 Mill. IE/d erfolgversprechend.

Meldepflichtig sind der Verdacht, die Erkrankung und der Tod an Milzbrand.

17.6.20 Leptospira-Infektionen

Leptospirosen sind akute fieberhafte Anthropozoonosen, die auf der gesamten Welt auftreten und durch verschiedene parasitäre Serotypen der Leptospiren hervorgerufen werden.

Die Benennung der verschiedenen Krankheitsbilder erfolgt nach den epidemiologischen Besonderheiten.

Ätiologie. Die Erreger sind parasitäre Schraubenbakterien der Gattung Leptospira. Die verschiedenen Subtypen haben bestimmte und bevorzugte Reservoirtiere. In Deutschland werden vorwiegend gefunden:

- Leptospira canicola = Erreger der Hundeseuche, des Canicolafiebers
- Leptospira tarassovi bzw. pomona = Erreger der Schweinezüchterkrankheit
- Leptospira grippotyphosa = Erreger des Schlamm-Feld-Fiebers
- Leptospira icterohaemorrhagiae = Erreger des Morbus Weil.

Infektionsquellen für den Menschen sind vorrangig Nagetiere, sowie Hunde und Schweine. Die Infektion erfolgt über die Ausscheidungen dieser Tiere, kann jedoch auch durch direkten oder indirekten Kontakt vermittelt werden.

Die Erreger können durch kleinste Verletzungen der Haut oder in die unverletzte Schleimhaut eindringen.

Symptomatik. Nach einer Inkubationszeit von 5 bis 14 Tagen entwickelt sich in typischen Fällen sehr rasch ein hochfieberhaftes, hinsichtlich der Symptome wenig charakteristisches Stadium, in dem bereits die Bakteriämie stattfindet. Schüttelfrost, Blutdruckabfall, Myalgien besonders der Wadenmuskulatur, häufig Konjunktivitiden und meningeale Symptome werden neben fakultativ auftretenden Exanthemen beobachtet. Um den 5. Krankheitstag beginnt unter Rückgang des Fiebers die Organmanifestation, die in der Regel erst zur Diagnose führt und Kriterien der zu erwartenden Verlaufsform erkennen läßt.

Nach der Erkrankungsschwere sind leichtere Verlaufsformen (besonders durch L. canicola und L. pomona) von schweren, in der Regel ikterischen Formen (besonders durch L. icterohaemorrhagiae) zu unterscheiden. Beide Verlaufsformen werden bei Erkrankungen durch L. grippotyphosa beobachtet. Schwere Verlaufsformen können mit Endotoxinschock und Verbrauchskoagulopathie einhergehen. Sie bewirken Leukozytose, Abfall der Thrombozytenzahlen mit hämorrhagischer Diathese, Anstieg von Kreatinin und Serumbilirubin.

Der *Morbus Weil* wird relativ häufig als Berufserkrankung bei Kanalarbeitern, in Bergwer-

ken und gelegentlich auch bei Arbeiten in Schweineställen erworben. Kontakte zu Höhlenbauten von Ratten (bei der Ausübung von Wassersport und Instandsetzungsarbeiten an Uferbefestigungen) können zur Infektion führen.

Beim *Canicolafieber* werden in der unmittelbaren Umgebung des Erkrankten Hunde mit räudigem Fell, hämorrhagischem Urin und extremer Abmagerung als Infektionsquellen angetroffen. Subfebrile Temperaturen, protrahiert verlaufende Meningitis mit stärksten Kopfschmerzen sind bei dieser Form der Leptospirose kennzeichnende Merkmale (Abb. 17.21).

Die Liquorpunktion ergibt eine mononukleäre Pleozytose zwischen 250 und 300 Zellen/µl bei meist unauffälligen Eiweißwerten.

Die *Schweinezüchterkrankheit* tritt auch bei Fleischern und Hausfrauen, die mit rohem Schweinefleisch umgehen, auf. Teilweise geht die Symptomatik über die eines allgemeinen Infektes nicht hinaus.

Das *Schlamm-Feld-Fieber* wird in der Regel berufsbedingt bei Feldarbeiten auf vorher überschwemmtem Gelände bzw. bei Mäuseplage beobachtet, da Feldmäuse und Hamster die Hauptwirte darstellen. Die Infektion ist eine typische Sommerkrankheit, meist von Meningitis begleitet. Der Beginn mit Kopfschmerzen, Schüttelfrost und meist sehr ausgeprägten Myalgien ist relativ uncharakteristisch. Es werden jedoch auch ikterische Fälle, selten auch toxische Formen, beobachtet.

Für die Diagnose der Leptospirosen ist die Anamnese, besonders die Berufsanamnese, bedeutsam.

Eine beweisende Erregerisolierung aus dem Blut ist nur bis zum 4. Krankheitstag möglich. Die serologische Diagnostik bringt durch die Agglutinationlysis-Reaktion ab 2. Krankheitswoche verwertbare Ergebnisse. Beim Canicolafieber ist auch die Serologie im Liquor heranzuziehen.

Im Rahmen der Differentialdiagnose ist eine Abgrenzung notwendig zu Virusgrippe, Sepsis, Bronchopneumonien. Im Stadium der Organmanifestation sind neurotrope Virusinfekte auszuschließen. Nach Auftreten eines Ikterus ist eine Abgrenzung zur Virushepatitis notwendig.

Die Therapie mit Penicillin G ist nur im Frühstadium erfolgreich. Ab 5. Krankheitstag ist eine Antibiotikabehandlung ohne Einfluß auf das Krankheitsbild. Bei einer Verbrauchskoagulopathie und Nierenschädigung sollte eine extrakorporale Hämodialyse frühzeitig veranlaßt werden.

Erkrankung und Tod an Leptospirose sind meldepflichtig.

17.6.21 Borreliosen

Die Gattung Borrelia umfaßt zahlreiche Spezies, von denen die beiden Arten B. recurrentis und B. duttoni beim Menschen das *Rückfallfieber* und die erst 1983 entdeckte Spezies B. burgdorferi die *Lyme-Krankheit* verursachen.

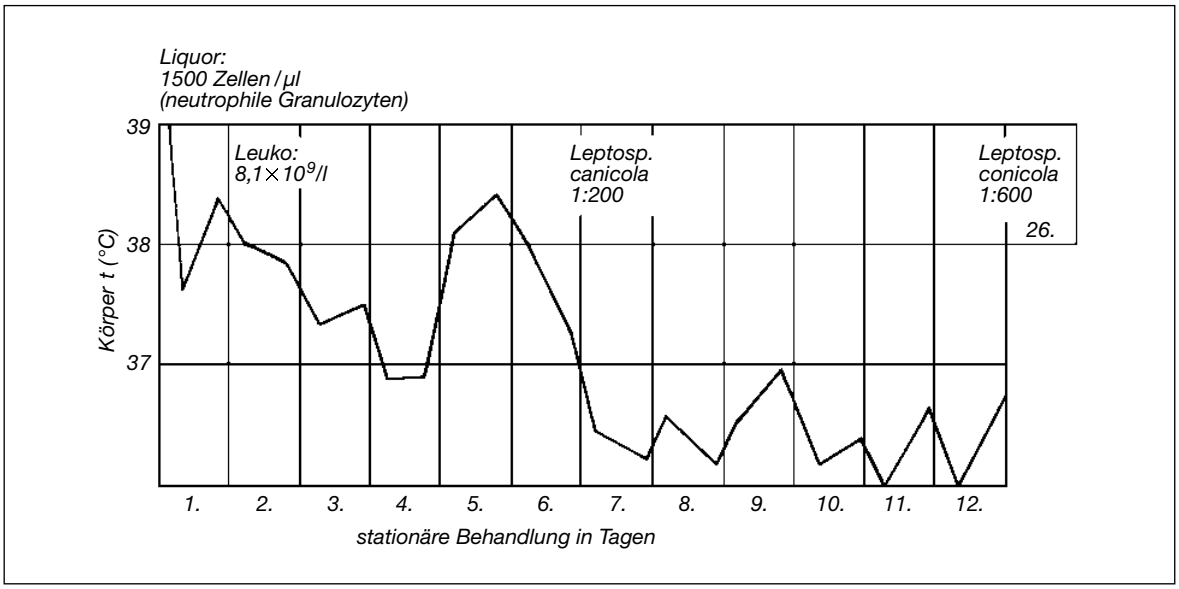


Abb. 17.21 Verlauf einer Canicola-Leptospirose (14jähriger Patient)

17.6.21.1 Läuse- und Zeckenrückfallfieber

Bei dem durch Borrelien verursachten Rückfallfieber erfolgt die Übertragung durch Läuse und Zecken, wobei für den Menschen bedeutsam sind:

– das (europäische) Läuserückfallfieber und
– das (afrikanische) Zeckenrückfallfieber.

Ätiologie. Die Borrelien sind spiralförmige Mikroorganismen mit hoher Beweglichkeit. B. recurrentis ist der Erreger des Läuserückfallfiebers, B. duttoni der Erreger des Zeckenrückfallfiebers. Die Borrelien dringen durch die Haut und gelangen auf dem Blut- oder Lymphweg in die Organe. Die Vermehrung erfolgt zyklisch. Während der Fieberanfälle lassen sich die Borrelien im Blut nachweisen.

Symptomatik.

Nach einer Inkubationszeit von 2 bis 12 Tagen treten plötzlich hohe Temperaturen mit Schüttelfrost und ausgeprägten Kopf- und Gelenkschmerzen auf. Dem ersten Fieberschub folgt nach einem einwöchigen fieberfreien Intervall der nächste Schub.

Es kommt zur Hepatosplenomegalie. Nach 2–10 Fieberschüben kann ein spontanes Erlöschen der Infektion erwartet werden. Bei schlechter Abwehrlage kommt es jedoch zu schweren Krankheitsverläufen mit hoher Letalität.

Für die Diagnose sind hohe Leukozytenzahlen im Blut, Anämie und eine unspezifisch positive WaR verwertbar. Spezifische Serummethoden fehlen. Borrelien lassen sich im Dunkelfeld nachweisen, besonders wenn Blut während des Fieberanfalles entnommen wurde.

Die Differentialdiagnose hat Infektionskrankheiten mit undulierender Fieberform, Sepsis und Malaria einzubeziehen.

Für die Therapie kommen Tetracycline in Frage.

Verdacht, Erkrankung und Tod an Rückfallfieber sind meldepflichtig.

17.6.21.2 Borrelia-burgdorferi-Infektion

Ätiologie. Durch bakteriologische Untersuchungen konnten 1983 aus Zecken der Gattung Ixodes, aus Blut, Liquor und Hautläsionen von Patienten mit Lyme-Krankheit kultivierbare, immunologisch und morphologisch gleichartige Spirochaeten isoliert werden, die der Gattung Borrelia zugeordnet wurden.

Die Symptomatik der Erkrankung ist außerordentlich vielgestaltig und verläuft in Stadien (Tab. 17.11).

Mehrere Wochen nach einem Zeckenbiß entwickelt sich an der Eintrittsstelle aus einer kleinen Papel oder einem roten Fleck ein scharf abgegrenztes, sich allmählich vergrößerndes Exanthem, das unter Aufhellung des Zentrums auf weite Bereiche der Umgebung übergreifen kann. (Stadium 1: *Erythema migrans*, Abb. 17.22).

Wochen bis Monate danach kommt es bei 50 % der so Infizierten zu akut einsetzenden Arthritiden, die schubweise verlaufen können (Stadium 2).

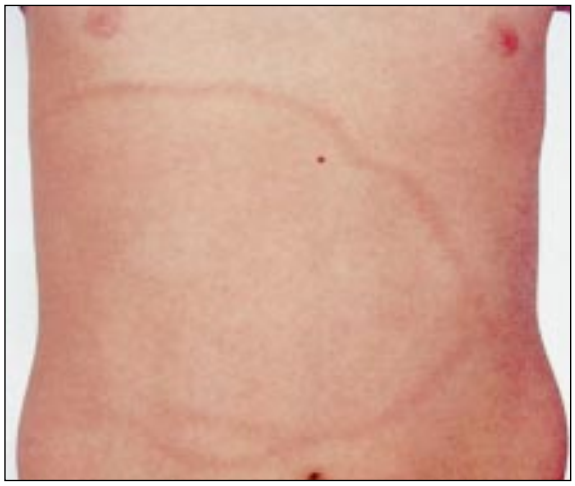


Abb. 17.22 Erythema migrans. Der charakteristische Ausschlag weist bereits stark auf Lyme-Borreliose hin. Wird er nicht erkannt, kommt es oft zur Fehldiagnose. Man beachte die Verfärbung mit dem typischen roten Rand und der zentralen Abblassung.

Tabelle 17.11

Borrelia-burgdorferi-Infektion	Inkubationszeiten
Stadium 1 Erythema migrans	Tage bis Wochen
Stadium 2 Meningopolyneuritis, Karditis, Arthritis	etwa 5 Wochen
Stadium 3 Meningoenzephalitis rezidivierend: Arthritis	Monate bis Jahre
Stadium 4 Akrodermatitis chronica atrophicans	Monate bis Jahre

Die im gleichen Zeitintervall nach der Infektion häufig zu beobachtende *Lymphadenosis benigna cutis* im Lymphabflußgebiet der Zeckenstichstelle ist als reaktive benigne Lymphopathie aufzufassen.

Das Nervensystem betreffende Spätmanifestationen (Syn. Meningoradikulitis Bannwarth) sind bei 20 % zu erwarten. Sie können unter dem klinischen Bild einer Meningitis, Enzephalitis oder anderer mitunter intermittierend wiederkehrender neurologischer Symptome in Erscheinung treten (Stadium 2 und 3) (Tab. 17.12).

Auch die kardialen Symptome können vielgestaltig sein. Häufig treten AV-Überleitungsstörungen auf (Stadium 2).

Die *Acrodermatitis chronica atrophicans* (Stadium 4) ist eine sich meist erst Jahre nach einem Zeckenstich manifestierende Erkrankung. Sie zeigt anfänglich flächenhafte, entzündliche Hautveränderungen, später ausgedehnte Hautatrophien (Zigarettenpapierhaut). Juxtaartikuläre Knoten gehören zum Krankheitsbild. Sensible Polyneuropathien sind dabei nicht selten.

Diagnose. Bei klinischem Verdacht kann zur Bestätigung der Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern (Immunfluoreszenztest und ELISA-Test) genutzt werden. Unspezifische positive Reaktionen (Mononukleose im Blutbild) sollten bedacht werden. Eine negative Serologie schließt die Infektion nicht mit absoluter Sicherheit aus.

Differentialdiagnostisch sind andere Arthritiden und bei der Meningitis die FSME (Frühsommermeningoenzephalitis) abzugrenzen.

Zur Therapie wird im Frühstadium Doxycyclin oder Penicillin (15 Tage 1 Mio IE/d) empfohlen. Zur Behandlung der Spätstadien eignen sich Penicillin G in hohen Dosen oder Cephalosporine der 3. Generation. Bei Versagen dieser Therapie in den Spätstadien wird im Hinblick auf eine mögliche Autoimmungenese der Spätstadien die Anwendung von Corticosteroiden empfohlen (kardiale und neurologische Symptomatik).

Tabelle 17.12 Merkmale der Meningoradikulitis Bannwarth

Entzündliches Liquorsyndrom	Lymphozytäre Pleozytose
Schmerzsyndrom	Meist radikulär
Saisonales Auftreten Arthropodenstich und Erythema migrans Motorische und sensible Ausfälle	Sommer und Herbst
Hirnnervenparesen	Besonders VII. Hirnnerv

17.6.22 Clostridia-Infektionen

Die durch einige Clostridienarten verursachten Krankheiten werden ausschließlich durch deren Toxine hervorgerufen. Die Clostridien sind im Erdreich ubiquitär und in Fäkalien von Mensch und Tier vorhanden.

17.6.22.1 Botulismus

Clostridium botulinum bildet in anaeroben proteinhaltigen Medien, beispielsweise in Nahrungsmitteln, ein Toxin, das die Ursache für eine Nahrungsmittelintoxikation, den Botulismus, ist.

Die gebildeten Neurotoxine wirken auf das periphere Nervensystem in der Nähe der Nervenendplatten und hemmen die Leitung der Impulse zu den motorischen Nerven der Muskulatur durch Blockierung der Freisetzung von Acetylcholin.

.

Symptomatik.

Nach Genuß von Gemüse-, Fisch- oder Fleischwaren, die in der Regel von Aussehen, Geruch und Geschmack her nicht verdorben wirken, treten nach Stunden bis Tagen Übelkeit, Schwindel und Erbrechen auf.

Nach einem kurzen beschwerdefreien Intervall zeigen sich als erstes die *Lähmungserscheinungen* der Augenmuskeln mit Ptosis, Lichtscheu, Flimmern, Doppeltsehen und Pupillenstarre. Die Speichelsekretion versiegt, die Schleimhäute trocknen aus. Fieber wird nicht beobachtet. Es besteht keine Bewußtseinsbeeinträchtigung!

Die Schwere des Krankheitsbildes hängt von der Menge des aufgenommenen Toxins ab. Nicht selten kann das Toxin bis zu vier Wochen nach Toxinaufnahme im Blut nachgewiesen werden. Die Letalität liegt zwischen 20 und 70 %.

Die Diagnose wird klinisch gestellt und durch den Nachweis von Toxin im Patientenserum, Erbrochenem und den Resten des aufgenommenen Nahrungsmittels gesichert.

Wird die Diagnose gestellt, so ist eine umgehende Einweisung auf eine Intensivstation mit den Möglichkeiten einer maschinellen Beatmung erforderlich!

Die Therapie konzentriert sich primär auf die Entfernung und Bindung des Toxins. Dazu gehört die Magenspülung und intensives Abführen bei der oft vorhandenen hartnäckigen Obstipation. Durch Verabfolgung von polyvalentem Antitoxin wird freies Toxin gebunden.

17.6.22.2 Wundstarrkrampf (Tetanus)

Zum Tetanus kommt es durch die Infektion von Wunden mit ubiquitär vorhandenen Tetanussporen, wodurch eine Toxinbildung einsetzt, die tonisch-klonische Krämpfe provoziert.

Ätiologie.

Cl. tetani verbleibt an der Eintrittsstelle, während seine Toxine über Blut- und Lymphgefäße sowie über die motorischen Nervenbahnen zum ZNS wandern.

Spezielle Infektionsformen stellen der Neugeborenen-Tetanus auf dem Boden der Nabelschnurinfektion, der Puerperaltetanus im Anschluß an Interruptionen und der Tetanus nach Injektionen dar.

Die Symptomatik des generalisierten Wundstarrkrampfes beginnt mit Schmerzen am Kinn, am Rücken oder auch im Nacken. Schluckbeschwerden folgen. Wegen Bauch- und Brustschmerzen nimmt der Kranke eine Schonstellung ein. Die charakteristische Muskelrigität beginnt in der Regel mit einem Massetertrismus und dem Bild des Zwangslachens.

Die zunehmenden Muskelspasmen führen zwischen dem 3. und 9. Krankheitstag bei erhaltenem Bewußtsein zu lebensbedrohlicher Beeinträchtigung der Atmung.

Es besteht die Gefahr von Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper. Taktile und optische Reize provozieren die Spasmen. Der Rückgang der Symptomatologie beginnt um den zehnten Krankheitstag. Pneumonie (bei der Hälfte der Kranken), Myokarditis, hypertone Krisen, Laryngospasmen sowie Kreislaufkollaps bestimmen die Prognose des Kranken.

Die Diagnose des Tetanus ist durch Anamnese und typische Spasmen zu stellen. Mikrobiologisch ist ein Toxinnachweis bzw. die Isolierung von Erregern aus dem verletzten Gewebestück möglich. Lokalisierte Tetanusinfektionen können beim immunisierten Personen diagnostisch schwierig sein.

Die Differentialdiagnose muß zu Beginn der Erkrankung entzündliche Veränderungen im Kiefer- und Mundbereich ausschließen.

Als Therapie steht die Gabe von heterologem und homologem antitoxischem Serum zur Toxinneutralisation im Vordergrund, wobei die vorherige Testung auf Sensibilisierung notwendig ist, falls heterologe Seren gegeben werden sollen.

Die Pflege dieser Kranken erfordert größte Sorgfalt und besonderen Aufwand. Die symptomatische Behandlung der Muskelspasmen erfolgt mit Spasmolytika und Sedativa. Eine Vermehrung der Erreger ist durch hohe Penicillingaben (20–30 Mill. IE/d) zu verhindern. Bei drohender Ateminsuffizienz ist maschinelle Beatmung erforderlich. Zusätzlich können über einen Subclaviakatheter 10 000 Einheiten menschliches Hyperimmunglobulin und im Verlaufe der nächsten Tage je 5 000 E/d bis zu einer Gesamtmenge von 30 000 E verabreicht werden.

Erkrankungen und Tod an Tetanus sind meldepflichtig.

17.6.22.3 Gasbrand

Gasbrand (Gasödem) kann durch Einbringung verschiedener Klostridienarten als Wundinfektion auftreten, wenn ein anaerobes Milieu im Wundgebiet infolge Durchblutungsstörungen, Stoffwechselstörungen, Quetschungen, Schußverletzungen oder anderer Unfallfolgen vorliegt.

Auch nach Injektionen, Interruptionen sowie postoperativ ist Gasbrand als Autoinfektion möglich. Die Infektion ist durch Gasbildung im Gewebe gekennzeichnet und geht mit hoher Letalität einher.

Ätiologie. Die den Gasbrand verursachenden grampositiven, sporenbildenden Clostridia-Arten wachsen anaerob bzw. bei stark reduziertem pO_2 und bewirken durch Ektotoxinbildung sowie proteolytische und nekrotisierende Eigenschaften das kennzeichnende Krankheitsbild. Sie sind weltweit verbreitet und zwar in der Erde und im Darm von Mensch und Tier.

Die Symptomatik einer Gasbrandinfektion setzt nach einer Inkubationszeit von wenigen bis 24 h mit plötzlich auftretenden Schmerzen an der Verletzungsstelle und Schwellung ein.

Je nach dem vorliegenden Erreger (siehe Tabelle 17.13) beobachtet man die Absonderung ei-

Tabelle 17.13 Gasbrand-Erreger

Erreger	Inkubationszeit	Klinische Charakteristika	Häufigkeit
Cl.perfringens Typ A	10–48 h	perakut verlaufende Infektionen, vorwiegend Gasbildung und Myonekrose	50–70 %
Cl.novyi (oedematiens Typ A)	5 d	geringere Gasbildung, glasiges, sanguinolentes Ödem	30 %
Cl.septicum	2–3 d	mäßige Gasbildung, blutig-seröses Ödem der Unterhaut	20 %
Cl.histolyticum		nur bei Mischinfektionen von Gasbranderregern, gewebslytisch	
Gasbrand-Clostridien bei enteraler Infektion			
Cl.perfringens Typ A, thermostabil	8–24 h	diarrhoische Lebensmittelvergiftungen	
Cl. perfringens Typ C Subtyp 2a und 2b		Enteritis necroticans	selten

nes wäßrigen, später meist sanguinolenten Sekrets, eine weiße Verfärbung, später Marmorierung der Haut. *Als unverkennbares Zeichen des Gasbrandes gelten Krepitation und Austritt von Gasblasen aus einer Wunde bei Druck*. Die einsehbare Muskulatur ist anfänglich schieferblau, ziegelrot oder purpurfarben, wechselt aber bald in zundrige Beschaffenheit über und erhält ein schwarzes Aussehen.

Differentialdiagnostisch sind im wesentlichen nur Infektionen mit fakultativ gasbildenden, nicht den Clostridien angehörenden Erregern, wie anaeroben gasbildenden Streptokokken, fakultativ anaeroben Kolibakterien und Proteuskeimen abzugrenzen.

Die Therapie erfordert chirurgische Maßnahmen (Wundrevision, Beseitigung nekrotischen Materials), Verabfolgung von polyvalentem, antitoxischem Serum sowie Penicillin oder Tetracyclinen.

Hyperbare Sauerstoffbehandlungen in der Druckkammer eignen sich zur Therapie der örtlichen Hypoxie. Bei erfolgloser Therapie tritt am 2. oder 3. Krankheitstag unabwendbar der Tod ein.

Erkrankungen und Tod sind *meldepflichtig*.

17.6.22.4 Antibiotikainduzierte pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile

Als Erreger einer Antibiotika-induzierten pseudomembranösen Kolitis konnte in jüngster Zeit Clostridium difficile festgestellt werden. Bis dahin war der Nachweis von Cl. difficile gelegentlich in der menschlichen Darmflora gesunder Kinder und Erwachsener erfolgt.

Symptomatik.

Die Krankheit beginnt meist unter der Antibiotika-Therapie oder kurz danach und variiert von leichtem Durchfall über Kolitis bis zu schwerer pseudomembranöser Kolitis.

Die wesentlichsten Symptome sind Fieber, Durchfall und Leibschmerzen. Gefährliche Komplikationen sind Schock, Kolonperforation und toxisches Megakolon. Die Symptomatik erklärt sich durch eine ödematöse, leicht verletzliche Darmschleimhaut, die mit erhabenen gelblichen Plaques übersät ist.

Zur Therapie wird Vancomycin empfohlen.

17.6.23 Streptokokken-Infektionen

Streptokokken sind morphologisch Kettenkeime, die enzymatische, toxische, evtl. sensibilisierende, in den einzelnen Serogruppen unterschiedliche Eigenschaften entfalten.

Ihre ausgeprägte Invasivität führt neben lokalen Infektionen mit Gewebsuntergang auch zur Ausbreitung per continuitatem über die Lymph- und Bluträume zur phlegmonösen Entzündung.

Zur permanenten Streuung aus einem Herd unter dem Bild der bakteriellen Sepsis sowie zur Sensibilisierung des menschlichen Organismus gegen ihr Antigen sind diese Erreger besonders geeignet.

Menschliche Infektionen durch Streptokokken rufen eine Reihe klinisch differenter Krankheitsbilder hervor:

- *Der häufige Streptococcus pyogenes der Serogruppe A, für den der Mensch als Infektionsquelle gilt, führt zu Scharlach, Erysipel, Tonsillitis.*
- *Sensibilisierungen* des menschlichen Organismus *gegen Antigene des Str. pyogenes der Serogruppe A* sind die Folge klinisch abortiver oder unbeachteter, meist wiederholter Infektionen mit dem Erreger und Ausbildung einer Allergie. Paraklinisches Kriterium der Sensibilisierung sind ein über die Norm von 70 Anti-Streptolysin-Einheiten (ASE) erhöhter Antistreptolysintiter und meist dem klinischen Bild entsprechende Titerbewegungen. Hier sind bestimmte *rheumatische Erkrankungen* mit wechselseitiger Beteiligung von Endo-, Myo- und Perikard sowie den Nierenglomerula einzuordnen.
- *Infektionen mit Streptokokken der Serogruppe H* (Str. viridans und Str. sanguis) *sowie der Serogruppe D* (Enterokokken) erfolgen in der Regel als endogene Infektion, wobei als Risikofaktoren besonders für das Endokard rheumatische Vorschädigungen und konnatale Vitien auftreten.
  Hier zuzuordnende Krankheitsbilder sind *Endocarditis lenta* und *Infektionen des Harnwegsystems.*
- Streptococcus pneumoniae (früher Pneumokokken) weist einige Besonderheiten auf, die in der Vergangenheit die Abtrennung als eigene Gattung begründete. Er ist der häufigste Erreger ambulant und stationär erworbener *Pneumonien.*

17.6.23.1 Scharlach (Scarlatina)

Beim Scharlach handelt es sich um eine durch Streptococcus pyogenes (serologische Gruppe A) hervorgerufene Infektionskrankheit, die bei typischem Verlauf durch plötzlichen Beginn mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Exanthem, Enanthem und Tonsillitis gekennzeichnet ist.

Ätiologie. Streptococcus pyrogenes wird von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion, seltener durch infizierte Lebensmittel oder kontaminierte Gegenstände übertragen.

Symptomatik. Nach einer Inkubationszeit von 2 bis 4 Tagen kommt es zu einem kurzen Prodromalstadium, das mit Erbrechen, Fieber und Leibschmerzen einhergeht. Am 2. und 3. Krankheitstag folgen eine Tonsillitis sowie das Enanthem an Rachenring und weichem Gaumen.

Das Exanthem beginnt am Hals unter Aussparung des Munddreiecks und breitet sich auf Rumpf und Gliedmaßen aus. Die Innenseiten der oberen und unteren Extremitäten sind am stärksten, in weniger ausgeprägten Fällen auch isoliert befallen. Auftreten einer Himbeerzunge, Leukozytose mit Eosinophilie sowie die lamellöse Schuppung von der 2. Krankheitswoche ab lassen eine sichere Diagnose zu.

Beim Wundscharlach werden Tonsillitis und Enanthem vermißt, die Ausbreitung des Exanthems erfolgt von der Eintrittspforte aus.

Komplikationen wie Otitis media, Scharlachrheumatoid, Karditis und Glomerulonephritis, sind bei rechtzeitig erfolgter antibiotischer Therapie kaum zu erwarten.

Die Differentialdiagnose sollte besonders Arzneimittelexantheme sowie Rubeolen ausschließen (Abb. 17.23).

Therapie.

Penicillin in einer Dosierung von 1 Mill. IE/d über 5 Tage ist das Mittel der Wahl. *Meldepflichtig* ist ein Todesfall an Scharlach.

17.6.23.2 Wundrose (Erysipel)

Das Erysipel ist eine auf dem Lymphwege sich ausbreitende Streptokokkeninfektion der Haut, die gelegentlich auch die Schleimhäute erfaßt und durch eine scharf abgegrenzte Rötung, hohes Fieber, Leukozytose und Rezidivneigung charakterisiert ist.

Therapeutisch spricht sie auf Penicillin an.

17.6.23.3 Tonsillitis, Pharyngitis

Die durch Streptococcus pyogenes bedingten Tonsillitis-Pharyngitis-Erkrankungen, die ein Fünftel aller derartig lokalisierten Erkrankungen ausmachen, sind durch charakteristi-

schen Lokalbefund und -beschwerden sowie allgemeine Krankheitszeichen bestimmt.

Die Symptomatik der Erkrankung ist durch Hals- und Kopfschmerzen, Erbrechen, Schluckbeschwerden, Rötung des Rachens, des weichen Gaumens und der Rachenmandeln ausgezeichnet. Die Gaumenmandeln sind stark geschwollen und weisen Eiterstippchen, -pfröpfe oder auch lakunäre Beläge auf. Auf Druck entleert sich häufig eitriges Exprimat aus den Krypten. Die regionären Lymphknoten sind geschwollen.

Als seltener werdende Komplikationen sind die Peritonsillitis, der retrotonsilläre Abszeß oder auch phlegmonöse Ausbreitung in die Halsweichteile aufzuführen.

Zur Differentialdiagnose der Tonsillitis gehören infektiöse Mononukleose, Plaut-Vincent-Angina, Diphtherie und eine Reihe virusbedingter Tonsillitiden und Pharyngitiden, besonders die Tonsillitis herpetica. Auch an eine Agranulozytose, Panzytopenie oder akute Leukämie sollte gedacht werden. Als seltene Diagnosen sind die Tuberkulose der Tonsillen und der luetische Primäraffekt zu nennen.

Für die Therapie besitzt Penicillin infolge hoher Sensibilität des A-Streptokokkus erfolgversprechenden Effekt.

17.6.23.4 Sensibilisierung durch Streptococcus pyogenes

Die durch Sensibilisierungen gegenüber Str. pyogenes hervorgerufenen Erkrankungen gehören zum rheumatischen Formenkreis und umfassen das rheumatische Fieber, oligosymptomatische rheumatische Erkrankungen sowie die akute Glomerulonephritis.

Sowohl rheumatisches Fieber als auch Glomerulonephritis können nach klinisch manifesten oder stummen Streptokokken-Infekten auftreten und sind als „sterile Folgeerscheinungen“ aufzufassen (siehe ausführliche Darstellung der Streptokokken-bedingten Endokarditis in Kapitel 5, der rheumatischen Erkrankungen in Kapitel 19 und der Glomerulonephritis in Kapitel 13).

17.6.23.5 Streptococcus-pneumoniae-Infektionen

Bekapselte Stämme von Str. pneumoniae sind pathogen. Mit unterschiedlichen Kapseltypen werden u. a. die großen Virulenzunterschiede bei Pneumokokken begründet.

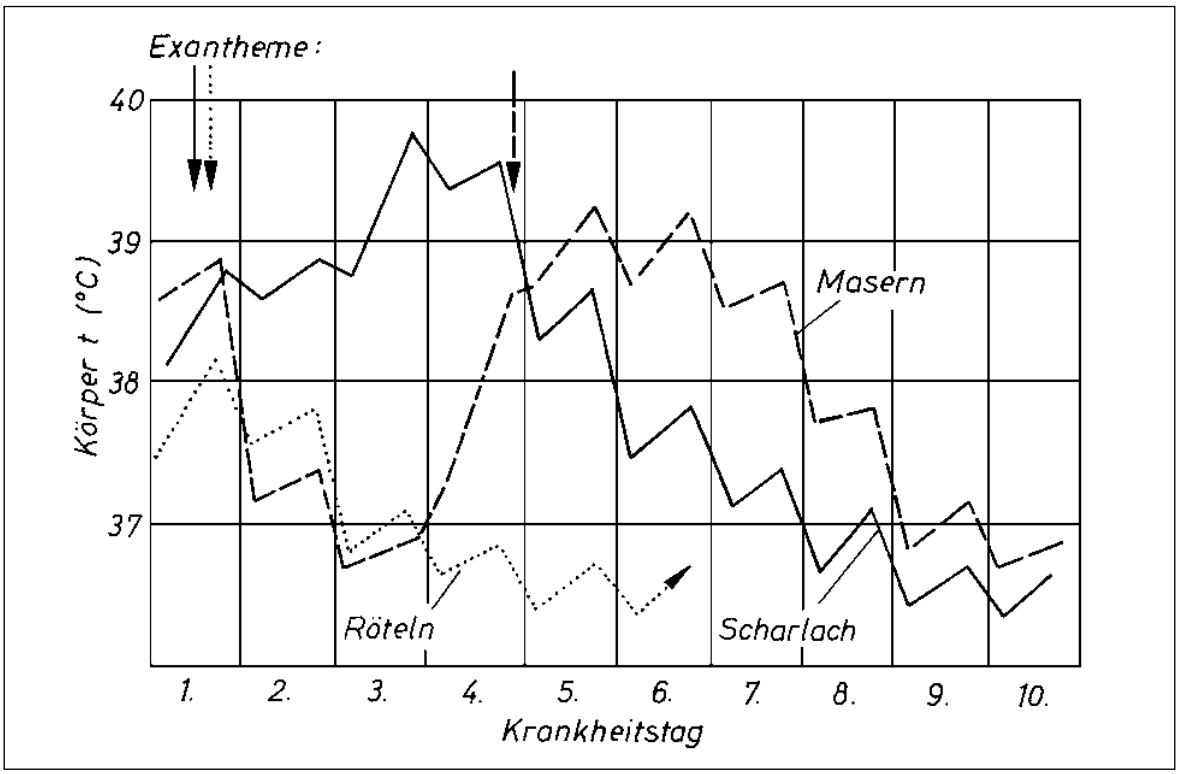


Abb. 17.23 Vergleichende Temperatur- und Exanthemabläufe bei Scharlach, Masern, Röteln

Klinische Erkrankungen sind lobäre Pneumonie, herdförmige Bronchopneumonie, Sinusitis, Otitis media und Meningitis.

Die Infektion tritt bei Abwehrschwäche meist als „endogene" Infektion auf, wenn auf Grund einer lokalen oder allgemeinen Immuninsuffizienz Pneumokokken aus dem oberen Respirationstrakt die natürlichen Abwehrmechanismen der unteren Atemwege überwinden. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion ist möglich.

Symptomatik. Die Serotypen 1 und 2 manifestieren sich in der Regel in der Lunge und an den Meningen.

Die pulmonalen Formen gehören vorwiegend den Bronchopneumonien an; sog. primär lobäre Pneumonien sind selten geworden.

Das betrifft auch die Komplikationen wie Lungenabszeß und Pleuraempyem und insbesondere die diagnostisch schwer erkennbaren interlobulären, abgekapselten Eiterherde.

Die Pneumokokken-Meningitis ist meist eine Metastase aus einem pneumonischen Herd.

Auch primäre Entwicklungen sind anzunehmen; Traumen im Kopfbereich sind als Risikofaktoren zu werten.

Klinisch werden sowohl akute, hochfieberhafte und mit einem sich rasch entwickelnden Opisthotonus einhergehende als auch protrahiert verlaufende diskrete Meningitiden beobachtet. Letztere erfordern eine röntgenologische bzw. sonographische Untersuchung der Nebenhöhlen und der Mastoidfortsätze sowie die Untersuchung durch den HNO-Arzt zum Ausschluß eines fortgeleiteten Prozesses, der nicht selten von einer Otitis media ausgeht.

Die Diagnose wird durch den Nachweis des Erregers gesichert, der bakterioskopisch oder auch durch kulturellen Nachweis erfolgen kann.

Als Untersuchungsmaterialien sind Rachenabstrich, Sputum (möglichst aus tieferen Bronchialabschnitten), Blutkultur und bei Meningitis der Liquor cerebrospinalis geeignet.

Als Therapie steht das Penicillin G mit Dosierungen zwischen 4 und 6 Mill. IE/d im Vordergrund.

17.6.24 Staphylokokken-Infektionen

Staphylokokken weisen eine große Speziesvielfalt auf. Häufig wird über neu gefundene Arten berichtet. Obwohl die Einteilung in koagulasepositive und koagulasenegative Arten nicht eindeutig molekulargenetisch untermauert ist, hält man sie aus Gründen der klinischen Relevanz bis jetzt bei. Bei den koagulasepositiven Stämmen kommt der plasmakoagulasepositiven Staphylococcus-aureus-Gruppe die größte Bedeutung zu. S.-aureus-Stämme sind in der Lage, ein großes Sortiment unterschiedlicher extrazellulärer Toxine abzugeben, die verschiedene Krankheitsbilder verursachen können.

17.6.24.1 Staphylococcus-aureus-Infektionen

Die durch S. aureus verursachten Erkrankungen lassen sich in invasive Prozesse und toxinvermittelte Erkrankungen unterteilen.

Invasive Erkrankungen durch S. aureus

Häufige invasive Infektionen sind *Furunkel, Karbunkel, Wundeiterungen* und *Impetigo contagiosa.*

Auch die primär hämatogene *Osteomyelitis* ist eine Domäne von S. aureus. Die Staphylococcus-aureus-Pneumonie tritt meist sekundär nach Viruspneumonien auf und abszediert häufig. Keimeinschwemmungen in die Blutbahn können zu Endokarditis und Sepsis führen. Eine Sonderform ist die Rechtsherzendokarditis bei Heroinsüchtigen.

Hämodialyseshunt- und Gefäßendoprotheseninfektionen sind typische S.-aureus-Fremdkörperinfektionen.

Toxinvermittelte S.-aureus-Erkrankungen

Staphylococcal Scalded Skin-Syndrome

Exfoliativtoxine führen beim Menschen zur Epidermolyse mit intraepidermaler Spaltbildung, wodurch das „Staphylococcal Scalded Skin-Syndrome" (SSSS) ausgelöst wird (Abb. 17.24).

Symptomatik. Krankheitsbeginn mit generalisiertem Erythem und Fieber. Nach Stunden kommt es zur großflächigen Epidermolyse (Syndrom der verbrühten Haut).

Differentialdiagnostisch muß das medikamenteninduzierte Lyell-Syndrom abgegrenzt werden. Hier ist die Spaltbildung subepidermal.



Abb. 17.24 Epidermolysis acuta toxica, das „Syndrom der verbrühten Haut“, bei einem Erwachsenen. Häufigste Ursache ist eine Arzneimittelallergie, sie kann aber auch durch Staphylokokkentoxine hervorgerufen werden (SSSS)

Toxic Shock Syndrome
Das „*Toxic Shock Syndrome*“ (TSS) wurde 1973 als Krankheitsentität beschrieben.

Die mit 90 % auftretende menstruelle Manifestation („Tamponkrankheit“) hat als Vollbild die folgende Symptomatik: Fieber, Hypotonie, Exanthem in der Akut-, Desquamation in der Rekonvaleszenzphase.

Das Exanthem ist scarlatiniform und läßt den Kopf meist aus. Ähnlich dem Scharlach ist die Desquamation an Handteller und Fußsohlen besonders ausgeprägt. Herz-Kreislauf- und Nierenversagen sowie respiratorische Insuffizienz, Verbrauchskoagulopathie und Bewußtseinsstörungen sind variable Komplikationen. Dabei werden die Symptome durch das Toxin und durch die hypotoniebedingte Gewebshypoxie ausgelöst.

Die *Letalität* der fulminanten Verlaufsform wird mit 5–8 % angegeben. Mögliche *Spätfolgen* sind chronische Niereninsuffizienz, Extremitätengangrän, Karpaltunnel-Syndrom und Verhaltensstörungen.

Die Diagnose erfolgt klinisch und wird durch den Nachweis des Toxins gesichert. Dieser ist schwierig und gelingt nur bei 40 % der Patienten.

Hochakute Gastroenteritis durch Ebola-Virus-Enterotoxine

Diese wird überwiegend durch präformiertes Toxin aus verdorbenen Nahrungsmitteln verursacht.

Die Intoxikation beginnt wenige Stunden nach der Nahrungsaufnahme mit Fieber, Erbrechen, schwerem Krankheitsgefühl und Durchfall. Die Symptomatik klingt nach 24–48 Stunden ab.

Therapie. Zu beachten ist, daß sich unter Staphylokokken häufig Penicillinasebildner befinden. Cephalosporine der 1., 2. und 3. Generation sind gut staphylokokkenwirksam. Die Therapie der toxinvermittelten S.-aureus-Erkrankungen ist vorwiegend symptomatisch. Chemotherapeutisch steht an erster Stelle die Unterbindung der Toxinnachproduktion.

17.6.24.2 Staphylococcus-epidermidis-Infektionen

Wegen der geringen Virulenz muß der Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken erbracht werden, da es sich in den meisten Fällen um eine endogene oder exogene Normalflora handelt. Für eine bestimmte Patientengruppe von immunsupprimierten Patienten sind diese Keime jedoch wichtige Krankheitserreger.

S. epidermidis dominiert auch als Erreger bei Infektionen von Personen mit implantierten Fremdkörpern, intravasalen Kathetern und anderen Fremdkörpern aus Plastik. Die Erreger binden sich irreversibel an die Plastikoberfläche, bilden eine extrazelluläre Schleimsubstanz und entziehen sich dadurch der Immunabwehr und dem Angriff der Antibiotika.

Die Symptomatik besteht in Fieber und Schüttelfrost. Chronisch larvierte Verläufe überwiegen.

Ohne Eliminierung des Infektionsherdes kann es zu generalisierter abszedierender Metastasierung kommen.

17.6.25 Meningokokken-Erkrankungen

Ätiologie.

Neisseria meningitidis ist der häufigste Erreger einer akuten eitrigen Meningitis.

Dabei handelt es sich um gramnegative abgeflachte Diplokokken mit unregelmäßiger Lagerung im Präparat. Meningokokken siedeln im Nasen-Rachen-Raum des Menschen, können symptomlos persistieren oder verschiedene Krankheiten auslösen (Pharyngitis, Sepsis, Meningitis).

Im Rahmen der Entwicklung zu einer Meningitis werden diese o. g. Einzelstadien nacheinander durchlaufen. Prädilektionsstelle für eine

Ansiedlung nach der durchgemachten Pharyngitis und transitorischen Bakteriämie sind die Meningen. Gelegentlich werden auch andere Organe befallen (Endokard, Lungen, Niere, Nebenniere) und die Patienten sterben an einer fulminanten Meningokokken-Sepsis, ehe sich eine Meningokokken-Meningitis herausgebildet hat (s. Abb. 17.2).

Die Symptomatik der Meningitis ist durch ein schweres Krankheitsbild mit Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, Genickstarre und Bewußtseinstrübung gekennzeichnet. Die Hauteffloreszenzen entsprechen bakteriellen Mikroembolien.

Besonders fulminant verlaufende Fälle mit Kreislaufkollaps und Nebennierenversagen werden als *Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom* bezeichnet.

Diagnose. Der Erreger wird aus dem Liquor isoliert. Der Liquor ist trübe, Zellzahl und Eiweiß sind stark erhöht, der Zucker ist vermindert (Tab. 17.14).

Therapeutisch sind Penicillin G und Cephalosporine Mittel der Wahl. Auf ausreichend hohe Dosierung ist zu achten. Die Therapiedauer soll 10–14 Tage nicht unterschreiten (Tab. 17.15).

Epidemiologisch ist die Meningokokkenmeningitis eine Auswahlkrankheit. Der Anteil der Carrier in der Gesamtbevölkerung wird auf 3 Prozent geschätzt. In der Umgebung von Erkrankten steigt die Carrierrate auf 15–45 % an.

Tabelle 17.14 Liquorbefunde als Indikation für den Beginn einer antimikrobiellen Chemotherapie bei der akuten bakteriellen Meningitis der Erwachsenen

Absolute Indikation	Relative Indikation
1. Positive Gramfärbung mit angemessener Kontrolle	1. Liquorzellzahl über 50/mm^3 = 50 Mpt/l
2. Leukozytenzellzahl über 800/mm^3 = 800 Mpt/l	2. Mehr Granulozyten als mononukläre Zellen
3. Verhältnis Liquor- zu Blutzucker unter 0,5	3. Verhältnis Liquor- zu Blutzucker zwischen 0,5 und 0,6
	4. Laktatkonzentration über 35 mg/100 ml

Tabelle 17.15 Antibiotische Behandlung der akuten bakteriellen Meningitis vor Identifizierung des verursachenden Erregers

Gramfärbung	Aussehen	Wahrscheinlicher Erreger	Behandlung	Alternative
Keine Keime		N. meningitides S. pneumoniae H. influenzae (Enterobakt.)	Ampicillin + Gentamicin Chloramphenic. + Gentamicin	Chloramphenicol od. Azlocillin Mezlocillin od. Cefotaxim + neues Aminoglykosid
Keime sichtbar	positive Kokken	S. pneumoniae S. aureus	Penicillin G (+ Gentamicin)	Chloramphenicol Oxacillin od. Erythromycin (+ Gentamicin)
	positive Stäbchen	Listeria monocytogenes	Ampicillin bzw. Penicillin + Gentamicin	Chloramphenicol Tetrazyklin (+ Gentamicin)
	negative Kokken	N. meningitidis	Penicillin G	Chloramphenicol Berlocombin
	negative Stäbchen	H. influenzae Enterobakterien	Ampicillin (+ Gentamicin)	Chloramphenicol Cephotaxim od. Azlocillin Mezloccillin + Gentamicin od. neues Aminoglykosid

Aufgrund des sich daraus ergebenden höheren Erkrankungsrisikos ist eine *Prophylaxe* von *Kontaktpersonen* gesetzlich angeordnet. Sie wird mit Rifampicin (2 × 600 mg) für die Dauer von 2 Tagen durchgeführt.

17.6.26 Infektionen mit Haemophilus influenzae

Die häufigen Infektionen durch H. influenzae sind vorwiegend im gesamten Respirationstrakt einschließlich der Nasennebenhöhlen, dem Mittelohr und den Meningen lokalisiert, während Konjunktiven und Genitalbereich (hier als Ulcus molle durch H. ducreyi) seltener betroffen sind.

Ätiologie. Der Erreger ist ein gramnegatives, unbewegliches Stäbchenbakterium, das durch Tröpfcheninfektion übertragen wird und sich meist in der normalen Flora des Nasen- und Rachenraumes nachweisen läßt.

Die Symptomatik wird überwiegend durch Mischinfektionen mit anderen Erregern bedingt und umfaßt Pneumonie, Sinusitis, Otitis media, Epiglottitis, akute und chronisch-rezidivierende Tracheitis und Bronchitis sowie gelegentlich auch das Pleuraempyem.

Auch Meningitis und Endokarditis können (sehr selten) durch H. influenzae hervorgerufen werden.

Diagnostisch ist die ätiologische Rolle des H. influenzae bei den genannten klinischen Bildern durch gezielte Untersuchungen von Sputum, Liquor cerebrospinalis und anderem Punktionsmaterial zu klären.

Therapeutisch sind die Antibiotika Polymyxin B und Ampicillin sowie Trimethoprim-Sulfonamid wirksam.

17.6.27 Keuchhusten (Pertussis)

Es handelt sich um eine Infektion mit Bordetella pertussis bzw. parapertussis, einem gramnegativen, kokkoiden Stäbchen, das nach einer Inkubation von 1 bis 2 Wochen zum klinischen Bild des Keuchhustens, einer bei Erwachsenen sehr selten auftretenden Kinderkrankheit führt (siehe Lehrbücher der Kinderheilkunde bzw. der Infektiologie).

17.6.28 Lepra (Aussatz)

Die Lepra ist heute überwiegend eine in der dritten Welt anzutreffende, von Mensch zu Mensch übertragbare, vom Mycobacterium leprae hervorgerufene Krankheit mäßiger Infektiosität, die Krankheitssymptome an Haut, Schleimhäuten und Nerven bewirkt und unterschiedliche Verlaufsformen aufweist.

Ätiologie. Das Mycobacterium leprae ist ein säurefestes, den Tuberkelbakterien ähnliches Stäbchen. Seine Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch nach längerem intensivem Kontakt vorwiegend durch erregerhaltiges Nasen- bzw. Wundsekret der Lepraeffloreszenzen.

Ihre Ausbreitung wird von sozialen Bedingungen mitbestimmt. Schätzungsweise gibt es weltweit 5–10 Millionen Leprakranke, jedes Jahr mehr als 650 000 Neuerkrankungen. Im europäischen Raum haben sich kleine endemische Herde in Griechenland, der Türkei und auf der iberischen Halbinsel gehalten.

Pathologisch-anatomisch werden an Hand histologischer Befunde unterschieden:

- das *lepröse Infiltrat*, ein unspezifisches Hautinfiltrat (Macula)
- das *Leprom*, das aus großen schaumzellartigen vakuoloisierten Zellen, den sogenannten Virchow- oder Leprazellen, besteht und
- das *tuberkuloide Lepragranulom* mit Lymphozyten, Histiozyten und Riesenzellen.

Die Symptomatik ist nach einer Jahre betragenden Inkubationszeit mit einem Prodromalstadium mit Gewichtsabnahme und Sensibilitätsstörungen relativ unspezifisch.

Hinweisend sind in Verbindung mit einer entsprechenden Anamnese deutlich konturierte, hypästhische Maculae an den unterschiedlichsten Körperstellen.

Dieses Stadium führt entweder zur spontanen Rückbildung oder zur nachfolgenden Differenzierung in die *tuberkuloide Lepra* und die *lepromatösen Formen*. Beide führen zu knotigen Veränderungen der Subkutis und weiterer Weichteile unter Einbeziehung des peripheren Nervensystems. Der so anfänglich entstehenden unterschiedlichen Zahl kleiner Knoten folgt die Verdickung der Ohrläppchen und der Verlust der

Augenbrauen. Endstadien sind grobentstellende Neubildungen *(Facies leonina)* oder auch *mutilierende Prozesse*, vorwiegend im Gesicht (Nasenseptum) und an den Extremitäten.

Für die Diagnose sind schrotkorngroße Verdickungen, tastbare Stränge peripherer Nerven und umschriebene Sensibilitätsstörungen kombiniert mit meist chronischen und therapieresistenten Hauteffloreszenzen richtungsweisend. Der Nachweis der Erreger nach Ziehl-Neelsen-Färbung ist besonders im Nasensekret, im Gewebssaft von leprösen Hautveränderungen und aus dem Ohrläppchen erfolgversprechend. Die Nachweisquote liegt für die lepromatösen Formen signifikant höher gegenüber tuberkuloiden Formen, bei denen der Erregernachweis meist ausbleibt. Der *Lepromin-Hauttest* stellt eine immunologische Reaktion dar, so daß er bei den hyperergischen tuberkuloiden Lepraformen deutlich positiv reagiert, aber bei lepromatösen Prozessen negativ ausfällt. Sowohl eine Frühreaktion nach 24–28 h als auch die Spätreaktion nach 3–4 Wochen sind verwertbar.

Die Prognose der Lepra ist unter Langzeittherapie entscheidend verbessert worden. Nach einigen Jahren der Behandlung ist die Bakterienfreiheit erreichbar.

Für die Therapie stellen gegenwärtig Sulfone (Dapsone) das Mittel der Wahl dar.

Die Behandlungsdauer erstreckt sich bei steigenden Dosen von 25 bis maximal 200 mg, 2mal wöchentlich, auf 1–5 Jahre. Mit gelegentlichen toxischen Nebenreaktionen wie Nephritis und Anämie muß gerechnet werden.

Weltweit werden primär resistente Stämme von M. leprae beobachtet. Sekundärresistenzen sollen sich in 10 % aller Leprafälle entwickeln.

Deshalb wird Dapsone auch in Kombination mit Rifampicin über 6 Monate verabfolgt. Danach wird die Monotherapie mit Dapsone über 2–5 Jahre fortgesetzt. Acedapsone, Clofazimin und Thalidomid sind andere antilepromatös wirksame Substanzen.

17.6.29 Cholera

Bei der Cholera handelt es sich um eine akute Infektionskrankheit, die durch das Toxin von Vibrio cholerae hervorgerufen wird, auf den Darm lokalisiert ist und einen hinsichtlich der Schwere sehr unterschiedlichen Verlauf durch stärksten Verlust an extrazellulärer Flüssigkeit zeigt.

Erregerreservoir und Infektionsquelle ist allein der Mensch, der den fäkal-oralen Übertragungsmodus unterhält.

Seit 1817 breitete sich die Cholera in sieben Seuchenzügen jeweils auf alle tropischen und subtropischen Regionen, ja bis Europa aus. Die letzte durch Vibrio cholerae Ol (Biotyp El Tor) verursachte Pandemie begann in Indonesien. 1970 trat die Cholera erstmals in Afrika auf. 1991 kam es nach 100 Jahren Pause erstmals wieder zu einer Epidemie in Peru, von wo sie sich über ganz Südamerika ausbreitete (siehe auch Abb. 17.25).
Bei den 1992 zunächst in Bangladesch und später in Indien aufgetretenen Cholera-Ausbrüchen könnte es sich um den Beginn eines neuen, die gesamten Tropen und Subtropen erfassenden Seuchenzuges handeln. Krankheitsverläufe und Laboruntersuchungen weisen auf diese Möglichkeit hin. Für die Infektion ist eine neue Variante des Cholera-Erregers verantwortlich, so daß eine Immunität in der Bevölkerung nicht besteht. Es handelt sich um ein sog. Vibrio cholerae non-Ol (Vibrio cholerae O139 Bengal), wobei der Stamm mit keiner der 138 bislang serologisch identifizierten Varianten verwandt ist. Die gegen die Cholera-Erreger von Typ O1 entwickelten Impfstoffe dürften versagen.
Eine ungehemmte Ausbreitung der Erkrankung ist in Ländern mit strengen Hygienebestimmungen heute kaum mehr zu befürchten.

Pathologisch-anatomisch fallen neben der hochgradigen Exsikkose die toxischen Veränderungen des Herzens, der Leber und der Nieren auf. Das Dünndarmepithel wird unverändert gefunden!

Die Symptomatik setzt nach einer Inkubation von 6 h bis zu 5 Tagen ein. Bei ausgeprägten Krankheitsbildern, die vermutlich 15–20 % der apparenten Infektionen ausmachen, gehen die Stadien Brechdurchfall, Kollaps, Rekonvaleszenz fließend und in wechselnder Ausprägung ineinander über.

Plötzlich setzen häufige Stuhlentleerungen mit dem typischen ungefärbten und ungehemmt abgehenden „Reiswasserstuhl“ ein.

Blutbeimengungen finden sich nie. Die Vibrionen können aus solchen Stühlen immer isoliert werden.

Flüssigkeitsverluste von 30 l in der akuten Phase der ersten 2–3 Tage kommen vor. Quälen-

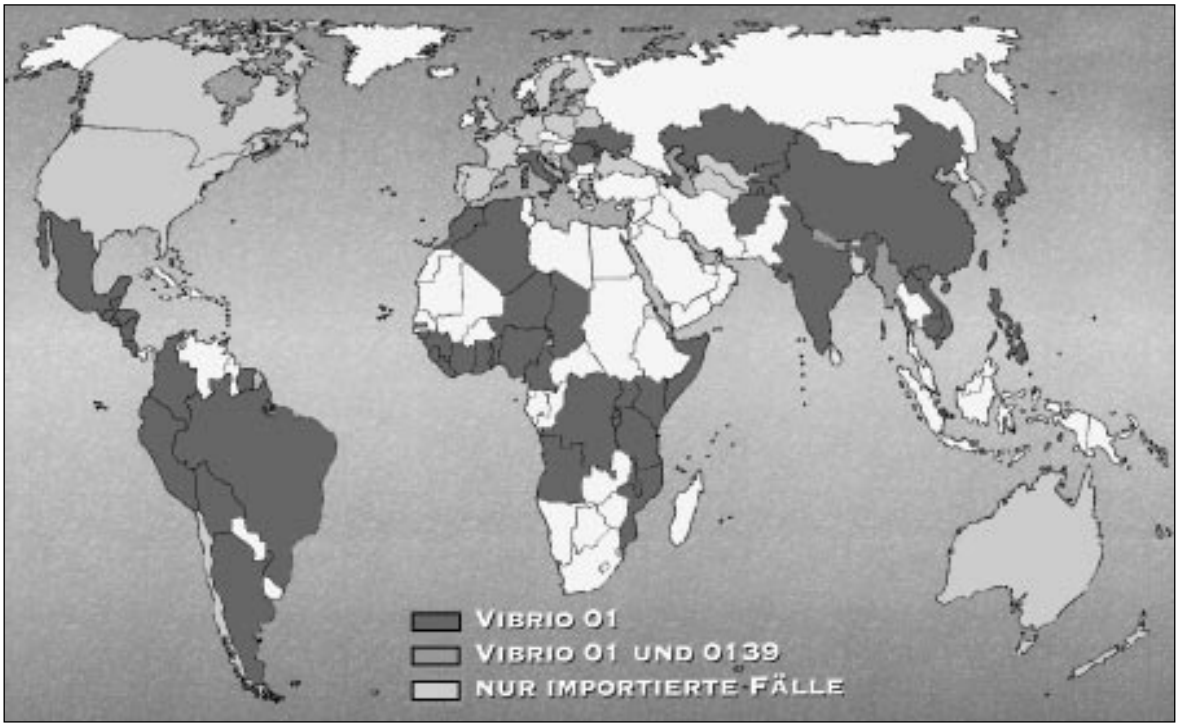


Abb. 17.25 Länder bzw. Gebiete mit Choleravorkommen (Mit freundlicher Genehmigung der WHO aus: International travel and health: Vaccination requirement and health advice, 1994)

der Durst, Enophthalmus, Heiserkeit, Wadenschmerz und Kachexie zeichnen die lebensbedrohliche Exsikkation aus. Die Ausscheidungen haben zwar einen niedrigen Eiweißgehalt, enthalten aber als Ausdruck der aktiven und selektiven Sekretion der Dünndarmschleimhaut das Doppelte an Bikarbonat und bis zum 5fachen des Kaliumgehalts im Vergleich zu Blutplasma. Diese signifikanten Verschiebungen des Elektrolytstatus müssen als vorwiegende Ursache der kardialen Insuffizienz und der vasomotorischen Dysregulation sowie der zunehmenden Azidose mit Oligurie oder Anurie angesehen werden. Unbehandelte Fälle gehen in Bewußtseinstrübung und Coma uraemicum über.

Schwere Verlaufsformen und höhere Letalität werden bei klassischer Cholera beobachtet; die Zahl der inapparenten Infektionen ist beim Typ El Tor vergleichsweise größer. Rekonvaleszentenausscheider scheinen bei El-Tor-Cholera häufiger und die Ausscheidungsdauer scheint verlängert zu sein.

Die *Cholera fulminans* zeichnet sich durch perakuten Verlauf aus; der Exitus tritt innerhalb weniger Stunden ein.

Die *Cholera sicca* geht ohne Durchfall und Erbrechen einher; führendes Symptom ist der Kreislaufschock. Der Exitus erfolgt vor Auftreten der choleratypischen gastroenteritischen Symptome. Bei der gastroenteritischen Form tritt klinisch lediglich Durchfall auf, während alle anderen choleratypischen Symptome vermißt werden. Im Stuhl werden Vibrionen nachgewiesen.

Die Sicherung der Diagnose besteht im Nachweis der Vibrionen, optimal in Schleimhautflocken des flüssigen Stuhls und in Abstrichen aus dem Rektum auf peptonwassergetränkten Tupfern.

Die Differentialdiagnose erstreckt sich vorwiegend auf ausgeprägte diarrhoische Salmonellosen, intestinale Formen der Malaria tropica, Lebensmittelvergiftungen sowie Intoxikationen mit chemischen Giftstoffen.

NAG-Vibrionen (Non-Agglutinating-Vibrio) bzw. NCV (Nicht-Cholera-Vibrionen) sind der Spezies V. cholerae zuzurechnen und verursachen eine Erkrankung, die mit Durchfall und Erbrechen, gelegentlich auch mit Fieber einhergeht und der Cholera gleicht, jedoch einen wesentlich milderen Verlauf zeigt.

Therapie.

Sofortiger Volumen- und Elektrolytersatz stellen lebensrettende Maßnahmen dar.

Bei Patienten mit Schock muß der Flüssigkeits-

ersatz parenteral erfolgen; bei Patienten in besserem Allgemeinzustand führt eine orale Rehydratation zu gleich guten Therapieergebnissen.

Zusammensetzung der parenteralen Infusion (WHO): Natrium 120 mmol/l, Chlorid 80 mmol/l, Acetat oder Bicarbonat 50 mmol/l, Kalium 13 mmol/l, Glucose 55 mmol/l. 50–100 ml/min werden infundiert, bis sich die Kreislaufverhältnisse normalisiert haben.

Während des Flüssigkeitsersatzes kommt es häufig zu weiteren Durchfällen, die bis zu 24 Liter in 24 Stunden betragen können und unmittelbar zu substituieren sind. Die Durchfälle müssen deshalb quantitativ erfaßt werden. Die Gefahr der Überwässerung wird am besten durch Messung des zentralen Venendrucks, sonst durch Beobachtung des Füllungszustandes der Halsvenen und durch häufige Auskultation der Lunge gebannt.

Bei weniger ausgeprägter Exsikkose wird der Volumenersatz besser *oral* durchgeführt.

Zusammensetzung der oralen Lösung (WHO): NaCl 3,5 g/l, $NaHCO_3$ 2,5 g/l, KCl 1,5 g/l, Glucose 20 g/l (Na 90 mmol/l, Chlorid 80 mmol/l, Bicarbonat 30 mmol/l, Kalium 20 mmol/l, Glucose 110 mmol/l).

Eine *zusätzliche Chemotherapie* führt zur Verkürzung der Diarrhoe und der Dauer der Ausscheidung. Tetracycline 1–2 g/die und TPM-Sulfonamid 2 × 2 Tbl./die über 2–5 Tage sind die Mittel der Wahl.

Prophylaxe. Die subkutane Immunisierung mit abgetöteten Choleravibrionen 2mal im Abstand von 2 bis 4 Wochen gibt einen relativen Impfschutz (4–6 Monate), der halbjährlich aufgefrischt werden muß.

Die sorgfältige Einhaltung einfacher hygienischer Maßnahmen, wie das Trinken ausschließlich abgekochten Wassers, stellt die bessere Prophylaxe dar.

17.6.30 Angina Plaut-Vincent (Fusospirochätose)

Zu den Fusospirochätosen werden Lokalinfektionen gerechnet, an denen sich Erreger der Gattung Fusobacterium sowie verschiedene Spirochätenarten, insbesondere Treponemen und Borrelien, beteiligen.

Bekannt sind Noma, Ulcus tropicum und die Angina Plaut-Vincent. Bei dieser handelt es sich um eine ulzerierende Entzündung im Bereich meist einer Tonsille, die mit regionärer Lymphadenitis einhergeht.

Ätiologie. Die gramnegativen, anaeroben Stäbchen der Gattung Fusobacterium besiedeln normalerweise die Schleimhäute des Verdauungs- und Respirationstraktes. Pathogen werden sie bei Mischinfektionen in entzündlichen, oft auch eitrigen Prozessen gefunden. Gelegentlich werden Gruppenerkrankungen beobachtet.

Symptomatik. Bei der meist einseitigen ulzeromembranösen Tonsillitis mit grauen, schmierigen Belägen ist das Ulkus „wie ausgestanzt“. Die regionalen Lymphknoten sind regelmäßig geschwollen.

Das Allgemeinbefinden ist auffällig wenig gestört. Afebrile Verläufe sind häufig.

Die Diagnose besteht im Nachweis der Mischflora, der meist im einfach gefärbten mikroskopischen Präparat aus einem Tonsillenabstrich gelingt.

In der Differentialdiagnose ist eine Abgrenzung zur Diphtherie, infektiösen Mononukleose, Lues sowie allen anderen Anginaformen notwendig.

Therapeutisch ist Penicillin G gegen die Erreger wirksam.

17.6.31 Frambösie (Treponema-Infektion)

Die Frambösie (Yaws) ist eine durch Treponema pertenue hervorgerufene, nicht venerische Infektionskrankheit der Tropen und Subtropen, die in Stadien verläuft und mit Zerstörung von Weichteilen und Knochen einhergeht.

Ätiologie. Die Erreger von Frambösie (Treponema pertenue) und Pinta (Treponema carateum) sind von Treponema pallidum, der Lues-Spirochäte, weder morphologisch noch serologisch zu trennen. Nur unterschiedliche klinische Bilder gestatten eine Differenzierung.

Trotz erfolgreicher Sanierungsbemühungen der WHO spielen die nicht venerischen Treponematosen auch heute noch für die Gesamtmorbidität in tropischen Gebieten eine bedeutende Rolle. Die Frambösie kommt in den tropischen Regionen von Afrika, Südostasien und Südamerika vor.

Infektionsquelle ist der Mensch, die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion. Bereits im Kindesalter wird die überwiegende Mehrzahl der Kranken infiziert.

Die Symptomatik der *Primärläsion*, die nach einer Inkubationszeit von 3 bis 5 Wochen auftritt, besteht in meist an den Unterschenkeln lokalisierten Papeln, die zu beetartigen Effloreszenzen konfluieren. Wenn diese ulzerieren, so sind sie bis zur protrahiert verlaufenden Heilung mit Narbenbildung schmierig belegt. Im *Sekundärstadium* kommt es häufig zu Fieber mit Kopfschmerzen, auch zu Gliederschmerzen als Ausdruck der Generalisation. Schubweise schießen dabei einige bis Hunderte papulöser Effloreszenzen auf, die sog. *Frambösiepapillome* bilden (franz. framboise = Himbeere).

Im *Tertiärstadium* nach 5- bis 10jähriger Latenz, werden gewebszerstörende Prozesse mit Gummabildung besonders auch im Rachenbereich beobachtet.

Die Diagnose der Frambösie ist durch Nachweis des Erregers im Dunkelfeld zu stellen. Reizseren aus den Mutterefflorescenzen und aus der Kruste der Papillome sind als Untersuchungsmaterial geeignet. Die Seroreaktionen auf Lues werden nach einigen Monaten positiv.

Das der Frambösie entsprechende Äquivalent in den tropischen Gebieten Mittel- und Südamerikas ist die Pinta. Sie weist, wie die Frambösie, drei klinische Stadien auf.

Zur Therapie wird Penicillin eingesetzt.

17.6.32 Legionellosen

Eine 1977 aufgefundene humanpathogene Bakteriengruppe wird vorwiegend durch Legionellen dargestellt, unter denen die L. pneumophila, Serogruppe 1, beim Menschen am häufigsten nachgewiesen werden konnte. Weitere Serogruppen (2–6) sind bekannt. Der Erreger ist ein gramnegatives, polarbegeißeltes Stäbchen. Er wird weltweit im Wasser, bei Erdarbeiten, auch besonders im Schlamm gefunden und ist in der Lage, menschliche Erkrankungen vom sporadischen Fall bis zum lokalen Explosivausbruch zu verursachen.

Infektionsquellen für menschliche Erkrankungen wurden in mit Legionellen kontaminierten Warmwasserversorgungssystemen und defekten Klimaanlagen gefunden.

Gruppenerkrankungen waren in der Regel an Bauten gebunden, in denen solche Anlagen benutzt wurden. Grundsätzlich sind besonders bei sporadischen Fällen die Infektionsquellen zuerst im Wohn- und Arbeitsmilieu der Patienten zu suchen. Die Aufnahme der Erreger in den menschlichen Organismus scheint vorwiegend aerogen zu erfolgen, die Übertragung direkt von Mensch zu Mensch ist unwahrscheinlich.

Eine Erkrankung bei Gesunden entwickelt sich nur nach Einbringung hoher Keimzahlen in den Organismus.

Der Hauptanteil der klinischen Erkrankungen weist eine Immuninsuffizienz der verschiedensten Herkunft auf. Hohes Lebensalter, reduzierende chronische Krankheiten, Status nach eingreifenden ärztlichen Maßnahmen, offenbar auch Nikotin- und Alkoholabusus haben sich als disponierende Faktoren erwiesen.

Symptomatik. Nach heutiger Kenntnis kann die Infektion mit dem Erreger zwei Formen der Legionellose hervorrufen: die „klassische“ Legionärskrankheit und das Pontiac-Fieber (Tabelle 17.16).

Tabelle 17.16 Klinische Formen der Legionellose

	Legionärskrankheit	Pontiac-Fieber
Inkubationszeit	2–10 Tage	1–2 Tage
Klinik	primär atypische Pneumonie meist schwerer Verlauf	grippeähnlicher fieberhafter Infekt (ohne Pneumonie) meist leichter Verlauf
Beteiligung anderer Organe	Beeinträchtigung der Funktion von Leber und Nieren, Verwirrungszustände, Diarrhöen	fehlt
Letalität	15–20 %	

Die Legionellose beginnt 2–10 Tage nach der Infektion mit uncharakteristischen *Prodromalerscheinungen:* Unwohlsein, Gliederschmerzen, leichten Kopfschmerzen und Benommenheit; außerdem trockenem Husten mit sehr geringem oder fehlendem Auswurf. Nach wenigen Studen steigt die Temperatur auf 39–40,5 °C, oft nach einem Schüttelfrost, begleitet von Thoraxschmerzen. Nicht selten kommt es zu Abdominalschmerzen mit Durchfällen und Erbrechen. Die Benommenheit, die bis zum schweren Verwirrtheitszustand gehen kann, deutet auf die Beteiligung des ZNS. Es besteht zumeist eine relative Bradykardie. Der physikalische Befund über der Lunge ist durch Rasselgeräusche oder eine geringe Dämpfung gekennzeichnet.

Im Blut findet man eine mäßige Leukozytose mit Linksverschiebung, eine deutlich erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, als Zeichen der Leber- und Nierenbeteiligung erhöhte Transaminasen, erhöhtes Bilirubin, Hyponatriämie und Azotämie, außerdem im Urin Eiweiß und Erythrozyten. Die Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt eine Pneumonie mit zunächst fleckiger Infiltration, später mit zunehmender Verdichtung ganzer Lungenlappen.

Die Patienten erholen sich meist vollständig, aber oft sehr langsam. Eingeschränkte Lungenfunktion, auch Lungenfibrosen, werden beobachtet. Die Patienten sollten nach Überstehen einer Legionärskrankheit für längere Zeit sorgfältig beobachtet werden.

Die Differentialdiagnose gegenüber Pneumonien anderer Ätiologie ist schwierig.

Meist handelt es sich um auffallend schwere primär atypische Pneumonien. Der Verdacht wird verstärkt, wenn höhere Temperaturen, Verwirrtheitszustand, Störung der Leberfunktion, mäßige Leukozytose, Lymphozytopenie, Hyponatriämie unter 130 mmol/l und Serumalbumin unter 25 g/l auftreten.

Weitere wichtige Hinweise gibt die fortschreitende Verdichtung der Lunge im Röntgenbild sowie das Übergreifen auf andere Lungenlappen, die Unbeeinflußbarkeit durch Penicillin-, Cephalosporin- oder Aminoglycosidbehandlung und der fehlende Nachweis bestimmter Erreger.

Das *Pontiac-Fieber* ist bedingt durch eine Virulenzvariante von L. pneumoniae. Klinisch ist es durch die kurze Inkubationszeit und den leichten Verlauf gekennzeichnet. 1 bis 2 Tage nach der Infektion beginnt die Krankheit mit Unwohlsein, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Fieber, Husten, Thoraxschmerzen, Durchfällen und Erbrechen; auch Verwirrtheitszustände kommen vor. Die Patienten können sich sehr krank fühlen, erholen sich aber innerhalb von 5 Tagen fast vollständig.

Die Diagnose mit serologischen Methoden zu sichern hat nur retrospektiv einen gewissen Wert, da der beweisende Titeranstieg erst in der 6.–8. Krankheitswoche zu erwarten ist (indirekter Immunfluoreszenztest). Auch die Erfolgsrate des direkten Erregernachweises aus Sputum und Trachealsekret mit direkten fluoreszenzserologischen Methoden hat eine ähnlich geringe Erfolgsrate wie die Kultur. Diagnosebeweisend ist der *Nachweis des Legionella-Antigens* aus dem Urin mittels RIA oder ELISA. Die Antigenausscheidung setzt bereits nach 24 Stunden ein und persistiert über Monate.

Verlauf. Die schweren Formen weisen eine lange, teilweise über mehrere Monate sich hinziehende Rekonvaleszenz auf. Die Letalität von Legionellosen wird insgesamt mit 15 % angegeben; bei unbehandelten immundefekten Patienten kann sie bis zu 80 % ansteigen.

Eine Therapie ist nur mit Erythromycin erfolgversprechend. Andere durch das Antibiogramm als effektiv ausgewiesene Antibiotika erfüllen erfahrungsgemäß in vivo diese Qualität nicht.

17.7 Aktinomykose, Nokardiose

Bei der Aktinomykose liegt eine durch Actinomyces israeli hervorgerufene seltene chronische granulomatöse Entzündung vor, die durch Selbstinfektion entsteht, mit Gewebseinschmelzungen und Fistelbildungen im Bereich „brettharter Infiltrate" einhergeht und bestimmte Prädilektionsstellen bevorzugt.

Ätiologie. Die grampositiven Aktinomyzeten stehen biologisch zwischen Bakterien und Pilzen. Sie gehören zur normalen Mund- und Darmflora. Die Infektion erfolgt endogen unter Mitwirkung anderer Mikroorganismen.

Eintrittspforte kann ein Zahngranulom oder eine banale Verletzung der Schleimhaut sein.

Die Symptomatik der Aktinomykose wird durch charakteristische Granulome geprägt, die die sog. *Drusen* enthalten. Bei diesen bis 1 mm im Durchmesser großen Körnchen handelt es sich um ein Myzel, das von einem „Strahlenkranz" umsäumt wird. Bevorzugt ist die *zervikofaziale Lokalisation.* Im Rektalbereich kommt es zu *perianalen Fisteln,* in der Ileozökalregion zum

appendizitischen Symptomenkomplex, thorakal entsteht ein der Tuberkulose ähnliches Bild.

Die Diagnose erfolgt durch Erregernachweis in der unter anaeroben Bedingungen angesetzten Kultur.

Die Therapie ist mit Penicillin im Langzeitschema durchzuführen.

Zu den Aktinomyzeten gehört auch *Nocardia asteroides*, ein grampositives Bodenbakterium, das in kleinste Hautverletzungen eindringt, wodurch in den tropischen Gebieten Mittel- und Südamerikas etwa die Hälfte der als *Madurafuß* bezeichneten extrapulmonalen Manifestationen entsteht.

Die *Lungennokardiose* imitiert eine Tuberkulose, neigt aber frühzeitig zur Metastasierung und bildet abszedierende Infiltrate bzw. Empyeme. Diese tendieren in den Organen zur Fistelbildung, während die in den Weichteilen auftretenden Metastasen bindegewebig proliferieren und als *Myzetome* bezeichnet werden.

17.8 Mykosen

17.8.1 Vorbemerkungen

Mykosen sind Infektionen durch Pilze als Folge einer diesen Erregern eigenen Invasivität.
Toxomykosen dagegen sind Lebensmittelvergiftungen durch Pilztoxine. *Mykogene Allergien* werden durch Kontakt mit Pilzprodukten ausgelöst.

Eine *Einteilung der Mykosen* unterscheidet zwischen einheimischen und nicht einheimischen Infektionen. Die bemerkenswerte *Zunahme der einheimischen Mykosen* hat überwiegend iatrogene Ursachen.

Eine Mykose ist differentialdiagnostisch immer dann einzubeziehen, wenn ein infektiöser Prozeß am Respirationstrakt, am Intestinum und an den Meningen mit der üblichen Therapie nicht beherrscht wird.

Der Modus menschlicher Erkrankungen durch heimische Pilze ist meist die endogene Sekundärinfektion mit Pilzarten, die zur physiologischen Flora des Menschen gehören. Krankheitswert erhalten Besiedlungen mit Pilzen dann, wenn der Nachweis erregerspezifischer klinischer Symptome und der mehrmalige kulturelle Nachweis des gleichen Pilzes im Untersuchungsmaterial aus zeitlich verschiedenen Entnahmen gelingen.

Als unterstützende *Risikofaktoren für die Entwicklung pathogener Potenzen von Pilzen* gelten:

- Langzeittherapie mit Antibiotika
- Therapie mit Glucocorticoiden, Zytostatika und Antimetaboliten
- erregerbedingte Immunschwäche
- Hämozytopenien, Hämoblastosen
- maligne Neubildungen
- endokrine Dysregulationen wie Diabetes mellitus, Hypoadrenalismus
- Verbrennungen
- Gravidität
- reduzierter Allgemeinzustand, Kachexie, Marasmus.

Die Mykosen lassen sich zweckmäßig einteilen in:

- Mykosen durch Dermatophyten
- Mykosen durch Sproßpilze
- Mykosen durch Schimmelpilze
- außereuropäische Mykosen.

17.8.2 Candidose

Candidose (Candidiasis, Moniliasis, Soormykose) wird jede durch die verschiedenen Candida-Arten (vorwiegend C. albicans) verursachte Infektion unabhängig von Lokalisation und Ausbreitung bezeichnet.

Ätiologie.

Die verschiedenen Candida-Arten sind als die wichtigsten pathogenen Sproßpilze anzusehen. Sie finden sich als fakultativ pathogene Erreger bereits normalerweise auf den Schleimhäuten des Respirations-, Intestinal- und des weiblichen Urogenitaltrakts.

Die Symptomatik umfaßt Veränderungen an den verschiedensten Organen. So findet sich die Haut besonders submammär oder an anderen intertriginösen Bereichen häufig befallen. Im Bereich von Mundhöhle und Rachen ist der Soor durch kleine weiße Stippchen oder größere zusammenhängende Pilzrasen erkennbar. Der Befall des Intestinums führt zu meist symptomarmer Enterokolitis. Eine Bronchitis kann durch eine Candidose unterhalten werden. An den Schleimhäuten der Genitalorgane ist das Auftreten einer Balanitis bzw. einer Vulvovaginitis candidamycetica möglich. Pilzpneumonien durch Candida entstehen als Sekundärinfektion bei schwerer Grundkrankheit. Bei schlechten Abwehrverhältnissen

breitet sich eine Candidose von der Mundhöhlenschleimhaut über den Rachen abwärts in Trachea und Ösophagus sowie tiefer liegenden Abschnitten des Intestinaltrakts aus.

Für die Diagnose ist der Pilznachweis aus Sputum, in Abstrichen von Oberflächenpilzrasen und bei neurotropen Manifestationen aus dem Liquor cerebrospinalis zu führen. Serologisch ist eine positive Agglutination bei Serumverdünnungen ab 1:400 diagnostisch verwertbar, fehlende Titer besitzen keinen Aussagewert.

Therapie. Pilzwirksame Chemotherapeutika (Antimykotika) und Farbstoffpinselungen wirken unter der Voraussetzung, daß der Allgemeinzustand des Patienten gebessert bzw. die Stoffwechselverhältnisse normalisiert und Glucocorticoide abgesetzt werden.

17.8.3 Kryptokokkose (Torulose)

Die Kryptokokkose ist eine durch Cryptococcus neoformans bedingte Erkrankung des Menschen, die als primäre und als sekundäre Mykose auftreten kann und nach ihrer Organlokalisation unterschieden wird.

Ätiologie. Dieser pathogene Sproßpilz findet sich ubiquitär, besonders im Erdboden.

Bei der primären Form erfolgt die Infektion infolge exogener Faktoren (aerogene Infektion durch Kot von Tauben), bei der sekundären Form liegt eine schwere Insuffizienz der Abwehrverhältnisse durch die verschiedensten Grundkrankheiten vor.

Symptomatik. Bei der sekundären Form der Kryptokokkose liegt teilweise ein schweres Krankheitsbild vor. Bei der Lungen-Kryptokokkose werden chronische Bronchitis und Bronchopneumonie beobachtet, die röntgenologisch durch ihre disseminierten Herde einer Tuberkulose ähneln. Auch Meningitis und Meningoenzephalitis mit schwerstem Krankheitsbild können als Ausdruck der Generalisation der Pilze auftreten.

Bei AIDS treten disseminierte Infektionen mit septischen Verläufen und Hepatosplenomegalie auch ohne ZNS-Manifestation auf.

Die Diagnose wird durch Erregernachweis mikroskopisch und kulturell aus Liquor oder Sputum gesichert.

Für die Therapie eignen sich Amphotericin B und 5-Fluorcytosin.

17.8.4 Aspergillose, Mucormykose

Bei der durch Schimmelpilze der Gattung Aspergillus verursachten Aspergillose sind vorwiegend die Lungen befallen, während das Intestinum sehr selten in das Krankheitsgeschehen einbezogen ist.

Ätiologie. Als Erreger fungieren A. fumigatus, seltener A. flavus, A. niger u. a. Schimmelpilze, Mucor-Rhizopus- und Absidia-Arten kommen als ebenfalls fakultativpathogene Erreger von Mykosen des Menschen in Frage.

Symptomatik. Entsprechend der Schimmelpilzart ist zwischen Aspergillose und Mucormykose zu unterscheiden.

Überwiegend liegen chronisch verlaufende Bronchitis und Bronchopneumonie vor, die durch Bluthusten auffallen. Pulmonale Kavernen und Lungenzysten werden bevorzugt besiedelt.

Das im Hohlraum entstehende Myzel („Aspergillom“) ist röntgenologisch durch eine zwischen Kavernenwand und Aspergillom eingeschaltete Luftsichel zu erkennen. Bei der Mucormykose kommt es zu schweren Lungenveränderungen mit Abszedierungen und Blutungen, zum Befall des ZNS und des Darmes bei allgemein ungünstiger Prognose.

Diagnose. Die Pilze sind im befallenen Gewebe nachzuweisen. Im Zusammenhang mit dem histologischen Befund und der serologischen Sicherung von Serumpräzipitinen wird die Diagnose gestellt.

Therapie. Im Vordergrund steht die operative Entfernung von Aspergillomen. Nystatin und Amphotericin B können als Aerosol gegeben werden. Parenteral ist bei multitopen bzw. generalisierten Prozessen Amphotericin B oder 5-Fluorcytosin angezeigt.

17.8.5 Viszerale, nicht einheimische Mykosen

Durch aerogene Infektion treten außerhalb Europas einige Mykosen auf, die nach Europa selten eingeschleppt werden. Hierzu rechnen die vorwiegend in Nordamerika und Mexiko, aber auch in Teilen von Afrika und Asien auftretenden Mykosen:

- Histoplasmose, verursacht durch Histoplasma capsulatum

- Kokzidioidomykose, verursacht durch Coccidioides immitis und
- nordamerikanische Blastomykose, verursacht durch Blastomyces dermatitidis.

Bei der Histoplasmose handelt es sich um ein der Lungentuberkulose ähnliches Krankheitsgeschehen, bei der Kokzidioidomykose ähnelt die akute Erkrankung einem grippalen Infekt. Hämatogene Streuungen können zu einem progressiven Verlauf mit ungünstiger Prognose überleiten. Die nordamerikanische Blastomykose ist eine chronische granulomatöse Infektion, die Lungen, Haut und Knochen befällt.

17.8.6 Toxomykosen, mykogene Allergien

Die von bestimmten Schimmelpilzarten gebildeten niedermolekularen Mykotoxine sind starke Zellgifte, die vorwiegend Leberschäden provozieren und stark kanzerogen wirken. Hier sind besonders die hitzestabilen *Aflatoxine* (von Aspergillus flavus) zu nennen, die in Lebensmitteln (so in Erdnüssen, Kaffeebohnen, Mais) auch noch nach Erhitzung vorkommen können und deren pathogene Auswirkung auf den Menschen in der Praxis noch unzureichend überschaut wird.

Gegen die Sporen von Schimmelpilzen können sich meistens unter dem Bild einer chronisch rezidivierenden asthmoiden Bronchitis Allergien entwickeln, wobei bestimmte Berufsgruppen (Siloarbeiter, Landwirte u. a.) durch die entsprechende Exposition besonders gefährdet sind (Kap. 7 „Farmerlunge“).

17.9 Protozoen-Infektionen

Die für den Menschen pathogenen Protozoenarten finden sich hauptsächlich in Tropen und Subtropen, wobei die Übertragung direkt, d. h. bei Nahrungsaufnahme, oder indirekt durch Insekten erfolgt.

Nach Art ihrer Fortbewegung werden diese tierischen Einzeller eingeteilt in:

– *Flagellaten* (Geißeltierchen)	– *Rhizopoden* (Amöben)	– *Ziliaten* (Wimpertierchen)
u. a. Lamblia intestinalis	u. a. Entamoeba histolytica	u. a. Balantidium coli
Trypanosomen, Leishmanien	Plasmodien	– *Sporozoen*

17.9.1 Toxoplasmose

Ätiologie.

Der Erreger der Toxoplasmose ist Toxoplasma gondii, ein weltweit verbreiteter Vertreter der Sporozoa mit breitem Wirtsspektrum. Infektionsquellen sind meist Katzenkot mit Toxoplasmaoozysten oder Fleisch infizierter Tiere (z. B. Schwein, Rind) mit Zysten.

Die Übertragung erfolgt durch Genuß von rohem oder ungenügend gekochtem Fleisch oder durch den Verzehr von Lebensmitteln, die durch Katzenkot verunreinigt sind. Beim Menschen sind auch intrauterine Infektionen möglich, wenn sich die Mutter während der Schwangerschaft erstmals mit Toxoplasmen infiziert. Die Inkubationszeit beträgt 2–3 Wochen.

Symptomatik. Gemessen an der hohen Durchseuchung der Bevölkerung, die bei den Erwachsenen über 50 % liegt, kommt es beim Immunkompetenten nur selten nach Toxoplasmainfektionen zu subjektiv und objektiv faßbaren Krankheitserscheinungen. Die meisten Infektionen bleiben unbemerkt. Bei klinischen Erscheinungen sind folgende Organmanifestationen bevorzugt (Tab. 17.17): Lymphknotentoxoplasmose, Augentoxoplasmose, Meningoenzephalitis und Myokarditis. Ausgeprägte Krankheitserscheinungen werden vor allem bei Immunsupprimierten beobachtet. So kommt es bei AIDS-Patienten nicht selten zu einer prognostisch ungünstigen Meningoenzephalitis.

Eine Gefährdung der Frucht droht, wenn sich eine Mutter während der Schwangerschaft erstmals mit Toxoplasmen infiziert. Folgen können sein: Abort, Totgeburt oder die klassische Trias: Hydroenzephalus, intrazerebrale Verkalkung, Chorioretinitis.

Diagnostik. Der direkte Parasitennachweis ist sehr schwierig. Bedeutsamer ist der Nachweis spezifischer Antikörper (Ausnahme: direkter Toxoplasmennachweis aus Biopsiematerial bei Immunsupprimierten): Komplementbindungsreaktion (KBR), Farbtest nach Sabin und Feldmann (SFT) sowie der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT gleichwertig mit dem SFT) und toxoplasmosespezifische IgM-Antikörper.

Serologische Befunde sind folgendermaßen zu interpretieren:

1. SFT bis 1:256, KBR bis 1:5: Latente Toxoplasmose ohne Krankheitswert. Bestehen verdächtige klinische Symptome (Lymphknoten-

Tabelle 17.17 Organmanifestationen der Toxoplasmose

Organ	Klinisches Bild	Besonderheiten
Lymph-knoten	indolente Lymphadenitis	histologisches Bild der Lymph-adenitis Piringer - Kuchinka
Abdominalorgane	Lymphadenopathia mesenterialis	häufig klinisches Bild der Appendizitis
	Hepatitis	interstitielle, z.T. granulomatöse Hepatitis
	Ileitis	meist Ileitis terminalis mit Durchfällen
	Pelveoperitonitis	
Lunge	interstitielle Pneumonie	vorwiegend bei generalisierten Infektionen
Haut	pustulöses, stark juckendes Exanthem	als infektions-allergisches Initialsymptom
Gefäßsystem ZNS	Endarteriitis obliterans	
	psychische Veränderungen	
	– Pseudoasthenia	neurasthenische Bilder
	– Depression	
	neurologische Veränderungen	
	– heftiger Kopfschmerz	
	– hypothalamisch-hypophysäres Syndrom	evtl. Diabetes insipid., Adipositas
	– Meningitis	lympho-histiozytäres Zellbild
	– Enzephalitis	epileptiforme Anfälle
	– Hirnnervenausfälle	Nn. olfactorius, oculomotorius, facialis
Myokard	interstitielle Myokarditis	interstitielle Infiltrate, Nekrosen, Fibrosen
Augen	rezidiv. Retinitis (centralis) serosa	Titerbewegung im SFT nur bei Langzeitbeobachtung
	Vasculitis / Periphlebitis retinae	
	Neuritis N. optici	

schwellungen, subfebrile Temperaturen, Krankheitsgefühl), so ist eine Wiederholungsuntersuchung in 2–3 Wochen angezeigt. Falls dabei Titeranstieg: Wie unter 2.

2. SFT 1:1000 und höher. KBR 1:10 und höher: Therapie nur bei entsprechender Symptomatik erforderlich. Auch bei Schwangeren keine Gefährdung der Frucht; keine Therapie erforderlich, es sei denn, daß eine Erstinfektion vorliegt (SFT zum Zeitpunkt der Konzeption negativ).

3. Titerschwankungen auch um das Vierfache (z. B. 1:64 bis 1:256) dürfen ohne weitere Überprüfung durch wiederholte Untersuchungen noch nicht als echte Erhöhung oder Absinken des Antikörpertiters gedeutet werden. Zusätzlich stehen mit dem indirekten Hämagglutinationstest (IHT) und dem IgM-ELISA zwei Verfahren zur Verfügung, mit denen sich bei Interpretationsschwierigkeiten der „klassischen" serologischen Tests (z. B. bei erstmaliger serologischer Untersuchung in der Schwangerschaft) der Infektionszeitpunkt besser als bisher abschätzen läßt.

Differentialdiagnose. Mononucleosis infectiosa, Lymphknotentuberkulose, Sarkoidose, unspezifische Lymphadenitis, maligne Lymphome.

Therapie. Sulfonamide kombiniert mit Pyrimethamin (Daraprim), bei Schwangeren Spiramycin (Selectomycin); bei Meningoenzephalitis im Gefolge von AIDS Pyrimethamin und Sulfonamide und/oder Clindamycin (Sobelin®). *Die unkomplizierte Lymphadenitis bedarf keiner Behandlung.*

Seronegative Schwangere sollten kein rohes Fleisch essen und engen Kontakt mit Tieren (besonders Katzen) meiden.

17.9.2 Lamblia-Infektion (Giardiasis, Lambliose)

Unter Lambliose wird ein Befall des Dünndarms mit Lamblia intestinalis verstanden.

Ätiologie. Lamblia intestinalis (Giardia lamblia) ist ein zu den Flagellaten zählendes Protozoon, das relativ häufig im mittleren und unteren Dünndarm, seltener im Duodenum und den Gallenwegen des Menschen vorkommt.

Infektionsquelle ist der zystenhaltige Stuhl von Parasitenträgern. Eine Übertragung durch Trinkwasser ist möglich. Lamblienträger sind relativ selten.

Die Symptomatik tritt nur bei einer bestimmten Quantität der Erreger und bei Besiedlung der obersten Darmabschnitte auf.

Rezidivierende Bauchschmerzen, unregelmäßig auftretende Durchfälle, allgemeine Krankheitszeichen, Appetitverlust und Gewichtsabnahme sowie das Auftreten einer sonst nicht erklärbaren Anämie sind bei einem Teil der Lamblienträger vorhanden.

In tropische Zonen eingereiste Mitteleuropäer erkranken häufig innerhalb der ersten Tage an Durchfällen, von denen ein Teil durch aktivierte Lambliosen („travellers disease“) verursacht wird.

Diagnose. Lamblien sind mikroskopisch im Duodenalsaft, ihre Zysten (weniger sicher) im Stuhl nachweisbar.

Für die Therapie ist Metronidazol (Vagimid®, Clont®) das Mittel der Wahl; Dosierungsempfehlung 3×2 Tbl./d über die Dauer von fünf Tagen.

17.9.3 Balantidium-Infektion (Balantidiose)

Zu der durch Balantidium coli verursachten Balantidiose kommt es bei allgemeiner Resistenzminderung und Vorliegen bestimmter Risikofaktoren, wobei ein der Amöbenruhr entsprechendes Krankheitsbild auftritt.

Ätiologie. Balantidium coli ist der größte Parasit aus der Reihe der Protozoen. Sein Hauptwirt ist das Hausschwein, in dessen Dickdarm sich Zysten entwickeln, die mit den Fäzes ausgeschieden werden und zur direkten oder indirekten Übertragung auf den Menschen führen. Mit Schweinezucht und -schlachtung Beschäftigte sind besonders exponiert.

Symptomatik. Während der überwiegende Teil der Infektionen asymptomatisch verläuft, können Dysbakterie, Sub- und Anazidität sowie Gastroenteritis ein Eindringen der Parasiten in die Darmwand ermöglichen, wodurch ein mit Dickdarmgeschwüren und blutig-schleimigen Durchfällen einhergehendes ruhrähnliches Geschehen einsetzt, das monate- oder sogar jahrelang bestehen kann.

Die Diagnose wird durch den Nachweis des Parasiten im Stuhl gestellt. Kulturell sind die bei Amöbennachweisen üblichen Nährböden verwendbar.

Zur Therapie ist Oxytetracyklin in einer Dosierung von 2,0 g/d über die Dauer von 10 Tagen zu empfehlen.

17.9.4 Amöben-Infektionen

17.9.4.1 Amöbiasis

Unter Amöbiasis werden alle durch Entamoeba histolytica verursachten, vorwiegend in Tropen und Subtropen auftretenden Krankheitsbilder, insbesondere die Amöbenruhr (Amöbendysenterie) und die von ihr ausgehenden Prozesse wie Amöbom, Amöbenabszeß der Leber u. a. zusammengefaßt.
Die Infektion mit E. histolytica ist die am häufigsten von Reisen in die warmen Länder, wo vielfach die Hälfte der Bevölkerung infiziert ist, nach Hause mitgebrachte Tropenkrankheit.

Ätiologie. Bei der für die Amöbiasis verantwortlichen E. histolytica sind ein vegetatives Stadium (Trophozoit) und ein Dauerstadium (Zyste) zu unterscheiden. Die im Darmlumen vorkommende Minutaform wandelt sich nach Eindringen in die Darmwand zur Magnaform um, die Erythrozyten und auch Bakterien in ihrem Zytoplasma phagozytiert enthalten kann.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über direkten oder indirekten Kontakt mit den im Stuhl ausgeschiedenen Zysten.

Pathologisch-anatomisch liegt eine schwere ulzeröse Kolitis vor, die mit zunehmender Fibrosierung, Verwachsungen, Strikturen und perianalen Fisteln einhergeht, wobei sich entzündliche Konglomerattumoren (*Amöbom*) und Absiedlungen in die Leber (*Leberabszeß*) bilden können.

Die Symptomatik der Amöbiasis beginnt mit glasig-schleimigen, teilweise blutig tingierten Auflagerungen auf dem zunächst noch geformten, bald breiigen Stuhl. Die Allgemeinsymptome beschränken sich meistens auf häufigen Stuhldrang mit Tenesmen, subfebrile Temperaturen und Druckgefühl im Abdomen. Unkomplizierten Erkrankungen mit gutartigem Verlauf

und Ausheilung stehen fulminante perakute Erkrankungsbilder mit stärksten Tenesmen, schweren Darmblutungen, nekrotisierender Enterokolitis mit tödlicher Peritonitis sowie die (am häufigsten vorkommenden) chronisch-rezidivierenden Formen gegenüber.

Eine verhältnismäßig häufige Komplikation bei Amöbiasis ist der Leberabszeß, der auch noch nach monate- oder jahrelanger Latenzzeit auftreten kann und durch ein schweres Krankheitsbild mit septischem Fieber, starkem Druckschmerz in der Lebergegend und Gewichtsverlust gekennzeichnet ist.

Bei entsprechendem Verdacht ist die Diagnose durch Sonographie, Computertomographie oder Angiographie hinsichtlich Größe und Lokalisation zu sichern.

Hinweise auf die Diagnose ergeben sich aus einem aus der Anamnese bekannten Aufenthalt in den Tropen oder Subtropen und den kennzeichnenden Krankheitserscheinungen. Zur Diagnosesicherung ist unbedingt der Nachweis der E. histolytica mit mikroskopischen und mikrobiologischen Methoden notwendig. Die E. histolytica ist durch die Anfärbung von Nativmaterial (Schleimflocke von noch warmem Stuhl, mittels Rektoskopie gewonnenes Material) von apathogenen Darmamöben abzugrenzen, wobei in mikroskopisch negativen Fällen auch Kulturverfahren auf speziellen Medien zum Erfolg führen können.

Die Differentialdiagnose hat die bakterielle Ruhr, Salmonellosen und andere bakterielle Enterokolitiden, die Colitis ulcerosa, das Dickdarmkarzinom und (bei Patienten mit entsprechender Infektionsmöglichkeit) die Schistosomatose zu berücksichtigen.

Therapeutisch ist das Metronidazol sowohl gegen Darmlumen- als auch Gewebsinfektionen verwendbar (3 × 0,75/d über 10 Tage). Mit einer Versagerquote bis zu 10 % ist zu rechnen. Ein sicheres Chemoprophylaktikum sowie die Möglichkeit einer aktiven oder passiven Immunisierung existieren nicht. Die Prophylaxe besteht in hygienischen Maßnahmen.

17.9.4.2 Primäre Amöben-Meningoenzephalitis

Die primäre Amöben-Meningoenzephalitis ist eine sehr seltene, durch freilebende Amöben der Limax-Gruppe verursachte und durch Baden in amöbenverseuchtem Wasser übertragene, akut verlaufende und in der Regel tödlich endende Infektionskrankheit.

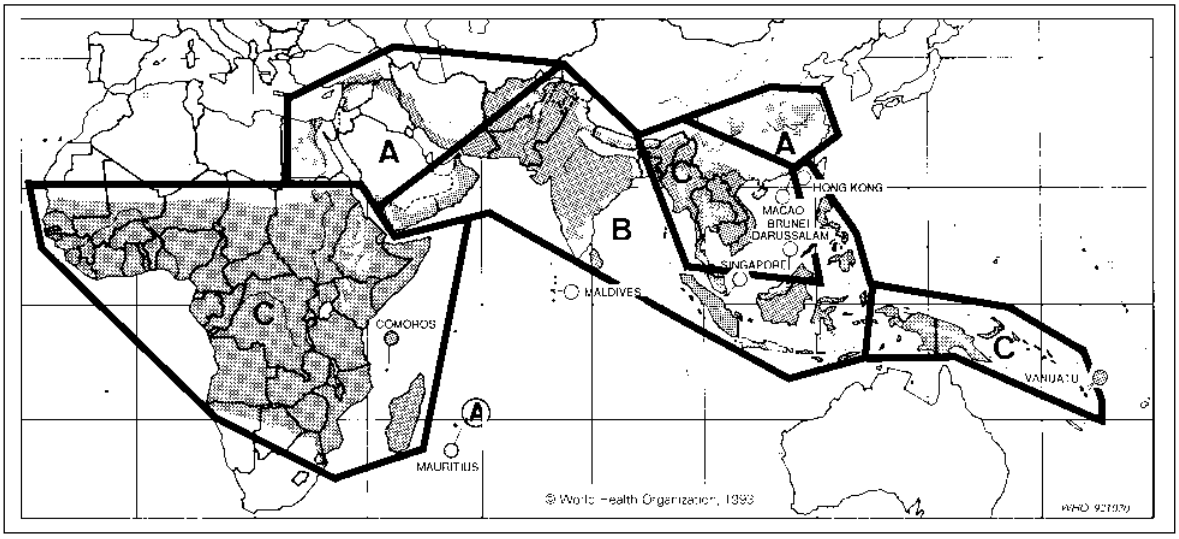
Ätiologie.

Die betreffenden Amöben sind weltweit verbreitet und finden sich in stehenden und fließenden Gewässern. Es erkranken vorwiegend jugendliche Menschen, oft bei entsprechender Exposition nach einem Bad. Erkrankungen sind in Amerika, Australien sowie in Europa (Belgien, Böhmen, Slowenien) bekannt geworden.

Symptomatik. Nach einer Inkubationszeit von etwa 5 Tagen kommt es unter hohem Fieber zur

Tabelle 17.18 Blutformen der verschiedenen Malariaerreger

Erythrozyt/ Parasit	Plasmodium vivax	Pl. ovale	Pl. marарie	Pl. falciparum
Infizierter Erythrozyt	Vergrößert, abgeblaßt, Schüffner-Tüpfelung	Vergrößert, abgeblaßt, oval, ausgezackt, James-Tüpfelung	Unverändert	Unverändert, gelegentlich Maurer-Fleckung, durch Halbmonde längs deformiert
Erreger	Ringförmig, mehrkernig, amöboid, Morula	Ringförmig, wenig amöboid, eher kompakt	Ringförmig, pigmentreich, bandförmig, Gänseblümchen	Kleine Ringe, 2 Chromatin-Körperchen, Mehrfach-Infektionen
Zahl der Merozoiten	12–24	6–12	6–8	14–20
Gametozyten	Kompakt, einkernig, Makro-G. > Erythrozyt. Mikro-G. bandförm. Kern	Kleiner als bei Pl. vivax	Spät erscheinend, geringe Größe, kleiner als Erythrozyt	Halbmond- oder bohnenförmig, zuletzt frei im Blutplasma



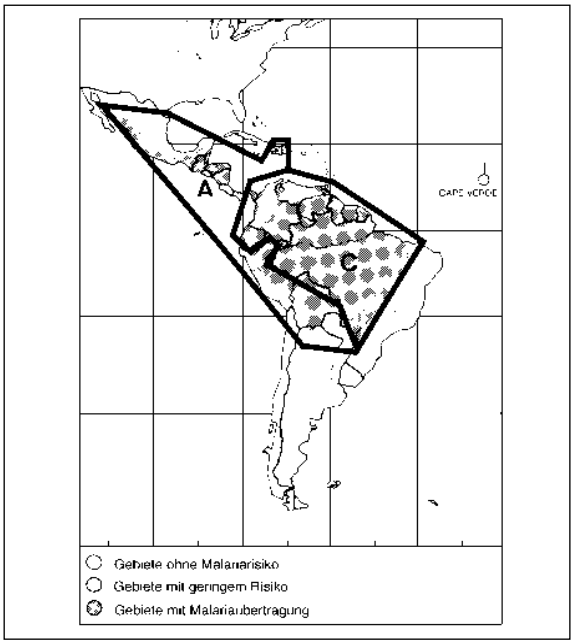


Abb. 17.26 a, b Malaria-Verbreitungskarte (Mit freundlicher Genehmigung der WHO aus: International travel and health: Vaccination requirement and health advice. Genf, World Health Organisation 1995)
Hinsichtlich der Zonen A, B und C beachte auch Tabelle 17.19

Meningitis, die rasch auch Zeichen der Enzephalitis mit Krämpfen, Hirnnervenstörungen, Bewußtseinstrübungen bis zum Coma aufweist. Der Exitus letalis erfolgt meist in der zweiten Krankheitswoche. Für die Diagnose ist die Anamnese ein wertvoller Hinweis. Der Amöbennachweis im Liquorsediment ist mittels Phasenkontrastmikroskopie möglich.

Therapie. Bisher waren Behandlungsversuche ohne überzeugendes Ergebnis.

17.9.5 Plasmodium-Infektionen (Malaria)

Als Malaria werden alle durch verschiedene Plasmodien verursachten fieberhaften Infektionskrankheiten bezeichnet, wobei die Übertragung von Mensch zu Mensch durch weibliche Stechmücken (Anopheles) erfolgt.

Ätiologie. Vier Plasmodienarten sind für die Krankheitsbilder der Malaria hauptsächlich verantwortlich (Tab. 17.18):

Plasmodium	*Krankheitsbild*	*Plasmodium*	*Krankheitsbild*
Pl.vivax	Malaria tertiana	Pl. malariae	Malaria quartana
Pl.ovale	der Malaria tertiana ähnlich	Pl. falciparum	Malaria tropica.

Endemische Malariagebiete gibt es in Europa nicht mehr, so daß alle hier vorkommenden Malariafälle primär als eingeschleppt gelten können (siehe Abb. 17.26 a, b).
Neue Entwicklungen zeichnen sich möglicherweise ab, sind doch im engeren Umkreis von nicht-tropischen internationalen Flughäfen bei der einheimischen Bevölkerung frische Malariafälle beobachtet und die entsprechenden Anophelen gefunden worden. Vorwiegend tropische und subtropische Gebiete erfüllen weiträumig bestimmte, die Oberflächengewässer betreffende Bedingungen für einen optimalen Lebensraum der Anophelesmücken.

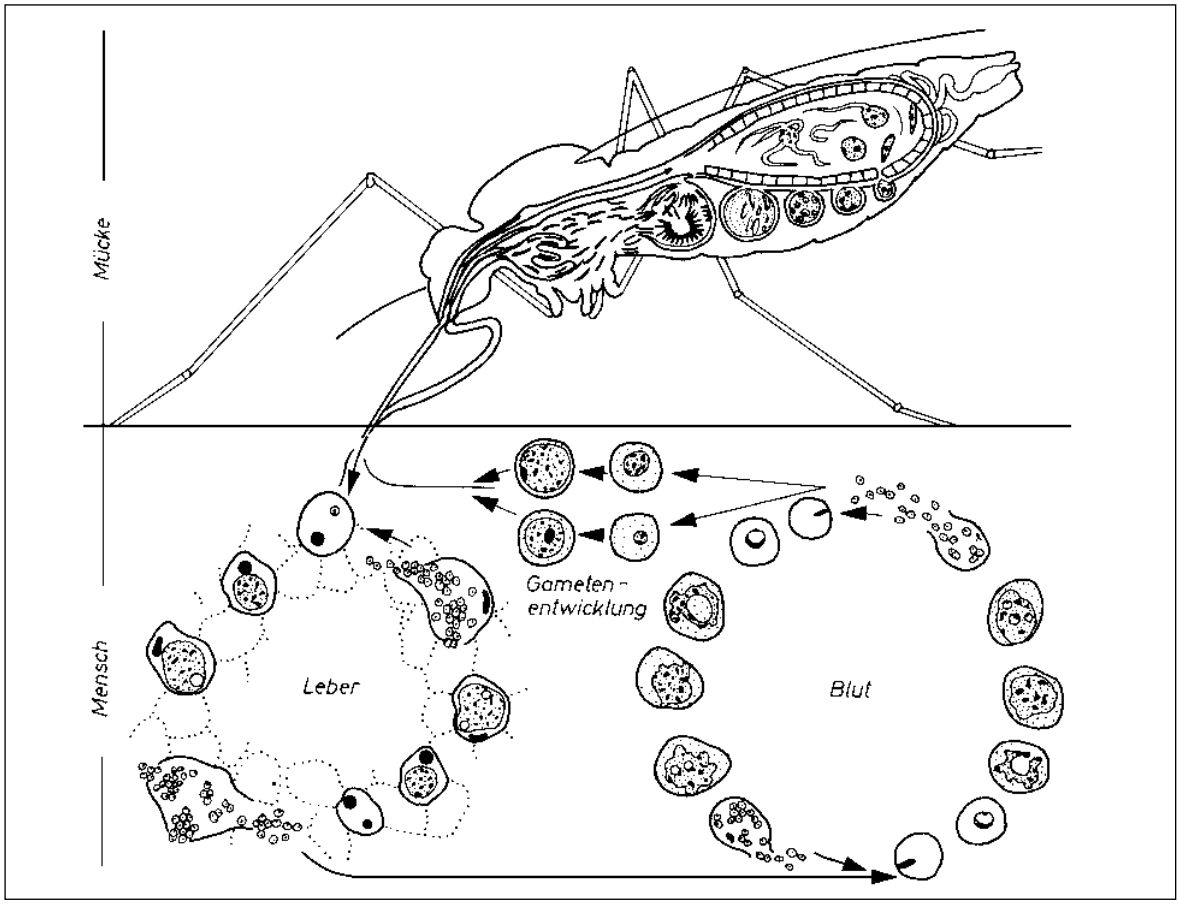


Abb. 17.27 Entwicklungszyklus von Plasmodium vivax, Mücke und Mensch

Die Parasiten machen einen Entwicklungszyklus durch, wobei die ungeschlechtliche Vermehrung (Schizogonie) und die geschlechtliche Vermehrung (Sporogonie) mit einem Wirtswechsel (Mensch – Mücke) verbunden sind (Abb. 17.27).

Reservoir der Plasmodien ist der Mensch. Fehlende Entwicklungsmöglichkeiten für Plasmodien liegen bei Merkmalsträgern von Sichelzellhämoglobin sowie Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel vor (s. Kap. 11). Die Empfänglichkeit des Menschen ist bei der Existenz besonderer Risikofaktoren (Unterernährung, Infektionskrankheiten u. a.) erhöht.

Trotz beachtlicher regionaler Erfolge von Malariabekämpfungsprogrammen der WHO hat sich die Malaria in verschiedenen Gebieten erneut ausgebreitet (u. a. Indien, Pakistan). An dieser Situation sind die zunehmende Insektizid-Resistenz der Mücken, die vermutlich beginnende 4-Aminochinolin-Resistenz von Plasmodium falciparum in manchen Gebieten und das Erlahmen der (teuren) Überwachungsaktivitäten schuld.

Die Symptomatik ist bei den verschiedenen Malariaerkrankungen nicht einheitlich. Sie beginnt nach einer Inkubationszeit von 1 bis 2 Wochen bei M. tropica, etwa 2 Wochen bei M. tertiana und 3–7 Wochen bei M. quartana. Pl. vivax, ovale und malariae können jedoch auch erst nach einer primären Latenz von 6–10 Monaten nach der Exposition zur Erstmanifestation kommen.

Jede Ersterkrankung beginnt bei Menschen, die früher noch keine Malaria hatten, mit einem Prodromalstadium mit uncharakteristischem, remittierendem Fieber (auch als Continua), mit Kopf- und Gliederschmerzen und allgemeinem Krankheitsgefühl.

Das Auftreten der durch Synchronisation des Schizogonie-Zyklus bedingten typischen Malariaanfälle mit Schüttelfrost, hohem Fieber, Schweißausbruch und fieberfreiem Intervall ist bei Pl.-vivax- und Pl.-ovale-Infektion erst am Ende der ersten Woche zu erwarten. *Bei der Malaria tropica kommt es überhaupt nicht zu einer derartigen Synchronisation!*

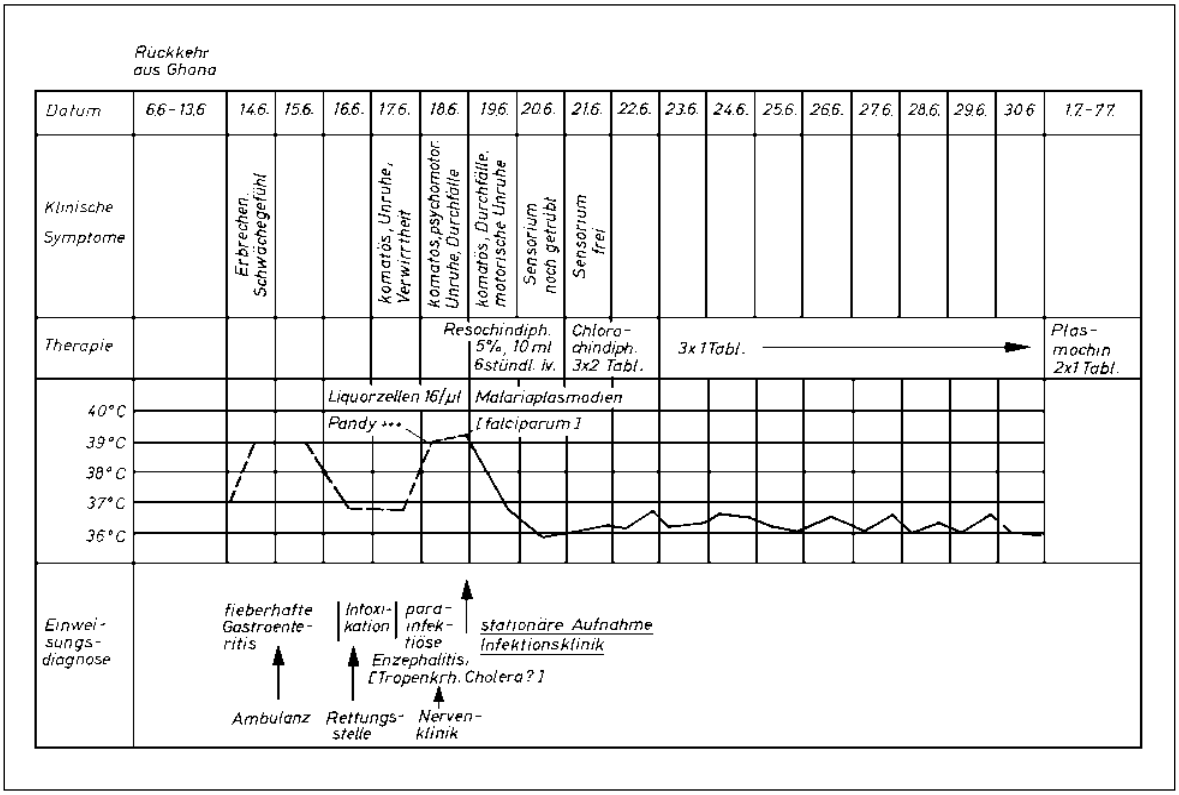


Abb. 17.28 Verlaufsbeobachtung bei Malaria tropica (49jähriger Patient)

Die Kennzeichen der Malaria tropica sind uncharakteristisches, meist hohes Fieber mit Frösteln und Schweißausbrüchen sowie rasch zunehmende Verschlechterung des Krankheitszustandes. Die Vorstellung, die Malaria sei eine mit typischen Schüttelfrösten im tertiären oder quartären Rhythmus ablaufende Erkrankung, ist im Falle der Malaria tropica falsch und gefährlich!

Dies gilt auch für die anderen Malaria-Arten in der ersten Krankheitswoche. Tatsächlich treten bei Malaria tertiana und Malaria quartana erst nach einer Woche die typischen Fieberattacken auf, an die sich bei der Pl.-vivax-Infektion ein fieberfreies Intervall von 48 h, bei der Pl.-malariae-Infektion ein Intervall von 72 h anschließt. Jeder Fieberanfall entspricht dem Erythrozytenzerfall nach Reifung der Schizonten. Nach 10 bis 15 Zyklen hört das Fieber spontan auf (Abbildung 17.28).

Verlauf. Während Malaria tertiana und Malaria quartana nur mit einer geringen Letalität belastet sind, muß diese für die Malaria tropica noch immer recht hoch angesetzt werden (bei Tropenrückkehrern bei 10%). Insbesondere führen kapilläre Thrombosierungen und Gewebshypoxien infolge Hämolyse bei der Malaria tropica zu lebensbedrohlichen Verlaufsvarianten.

Durch Gewebsthrombosierungen kommt es zu verschiedensten Veränderungen in Hirn, Leber und Herz. Meningoenzephalitische Krankheitsbilder können in wenigen Stunden in ein tiefes Koma übergehen (Abb. 17.28).

Ein Ikterus ist auf kleinherdige Nekrosen in der Leber zurückzuführen. Weiterhin können eine Myokarditis mit Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Lungenödem sowie starke Durchfälle auftreten.

Spätrezidive sind bei Tertiana- und Quartana-Infektionen bekannt. Sie treten fakultativ bei Pl. vivax in einem Zeitraum bis zu 4 Jahren, beim Pl. malariae bis zu 12 Jahren nach der Erstinfektion auf. Die Tropica-Infektion kennt keine Rezidive.

Diagnose. Parasitennachweis im nach Giemsa gefärbten „dicken Tropfen“ und Blutausstrich, KB-Reaktion und Immunfluoreszenz. Bei M. tropica findet man peripher nur Ringstadien, evtl. auch die charakteristischen Halbmonde (Gametozyten) (Tab. 17.18) (Abb. 17.29 a–g).

Prophylaxe. Chloroquin (Resochin®): 2 bis 3 Tbl./Woche, bei starker Exposition zusätzlich

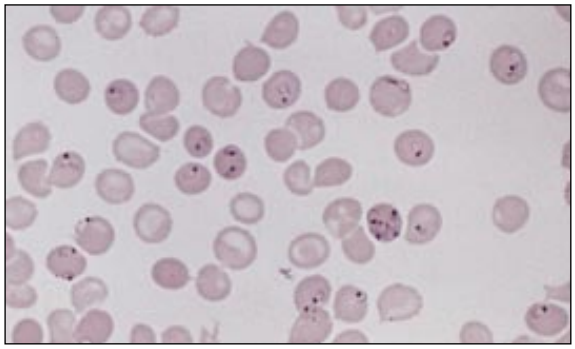


Abb. 17.29 a Blutausstrich von Patient mit Malaria tropica. May-Grünwald-Giemsa-Färbung. Zahlreiche Trophozoiten von Plasmodium falciparum mit 1 bis 2 rotgefärbten Chromatinkörpern und relativ kleinem, dünnem, regelmäßig geformtem Zytoplasmaring („Ringformen"). Auch bei einem Vorliegen mehrerer Parasiten in einem Erythrozyten ist dieser im Vergleich zu nicht befallenen Zellen nicht vergrößert (Beachte dagegen den Trophozoid von Plasmodium vivax, Bild e)

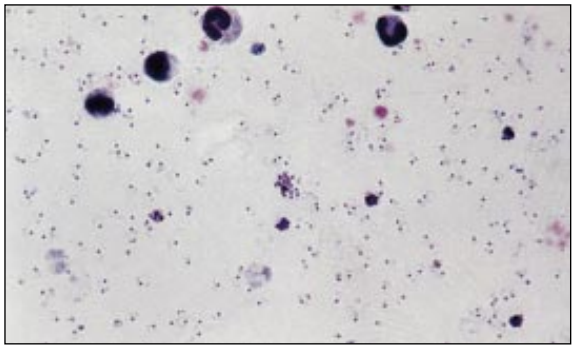


Abb. 17.29 d Dicker Tropfen von Patient mit Malaria tropica. May-Grünwald-Giemsa-Färbung. Neben Granulozyten und Lymphozyten (am oberen Bildrand) massenhaft Ringformen von Plasmodium falciparum als Ausdruck einer schweren Infektion

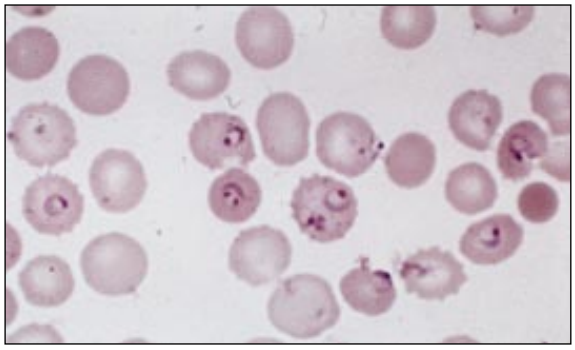


Abb. 17.29 b Blutausstrich von Patient mit Malaria tropica. May-Grünwald-Giemsa-Färbung. In den Erythrozyten zahlreiche Trophozoiten von Plasmodium falciparum. Erythrozyten dadurch größenmäßig nicht verändert, jedoch mehrfach mit verbreiterter zentraler Dellenbildung als Kriterium der bestehenden Anämie

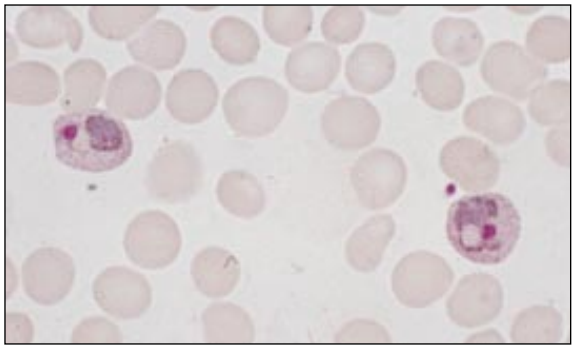


Abb. 17.29 e Blutausstrich von Patient mit Malaria tertiana. May-Grünwald-Giemsa-Färbung. In Bildmitte zwei Trophozoiten von Plasmodium vivax mit Kern und amöboid geformtem Zytoplasma. Die beiden infizierten Erythrozyten sind deutlich vergrößert und lassen Schüffner-Tüpfelung erkennen

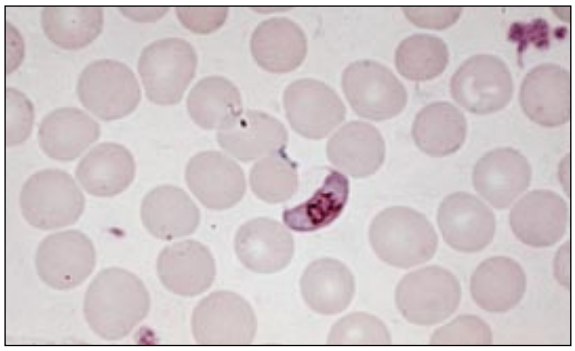


Abb. 17.29 c Blutausstrich von Patient mit Malaria tropica. May-Grünwald-Giemsa-Färbung. In der Mitte des Bildes männlicher Gametozyt von kennzeichnender halbmond- bzw. bohnenförmiger Gestalt innerhalb eines Erythrozyten. Die Kontur dieses infizierten hämoglobinarmen Erythrozyten ist noch schwach erkennbar

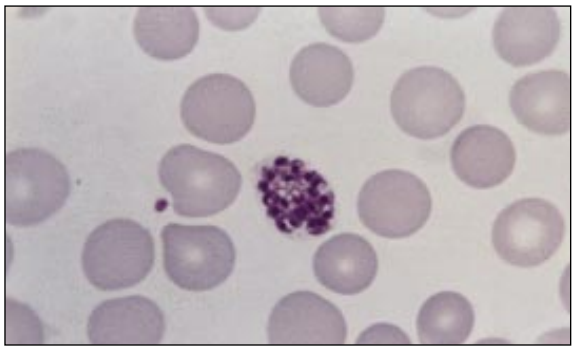


Abb. 17.29 f Blutausstrich von Patient mit Malaria tertiana. May-Grünwald-Giemsa-Färbung. In Bildmitte reifer Schizont von Plasmodium vivax, der den ganzen Erythrozyten ausfüllt und aus mindestens 15 Merozoiten besteht

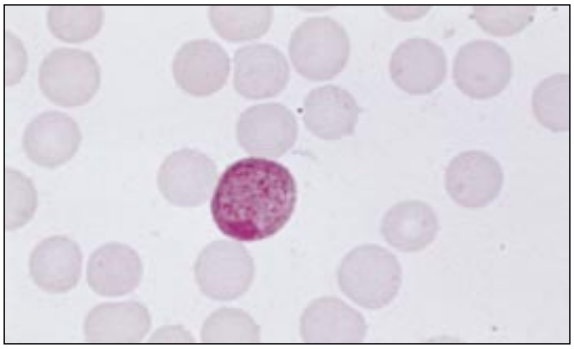


Abb. 17.29 g Blutausstrich von Patient mit Malaria tertiana. Leicht oval geformter weiblicher Gametozyt von Plasmodium vivax. Das Chromatin des Parasiten ist exzentrisch gelegen; verstreut sind Pigmentgranula vorhanden.

Pyrimethamin (Daraprim®): 1 Tbl./Woche. Beginn 2 Wochen vor Ausreise in ein Endemiegebiet, während der Dauer des dortigen Aufenthaltes und 4 Wochen danach. In Südostasien, Westpazifik, Südamerika und neuerdings auch in Ostafrika, da Chloroquin-resistente Pl.-falciparum-Stämme vorkommen, als Prophylaktikum die Kombinationen: Pyrimethamin/Dapsone (Maloprim®) oder Pyrimethamin/Sulfadoxin (Fansidar®): 1 Tbl./Woche.

Therapie. 1. Tag: 600 mg Chloroquin, 6 Std. später 300 mg, 2. und 3. Tag: je 300 mg Chloroquin evtl. i. m. = 300 mg. Bei Tertiana-, Ovale-, Quartana-Infektion anschließend 14 Tage lang Primaquin: 1 Tbl./d. Bei Tropica-Infektion zusätzlich zu Chloroquin Chinin = 0,5 g in 20 ml NaCl i.v. Bei Chloroquin-Resistenz: Chinin oder Tetracycline, Mefloquin (Lariam®), Halofantrin (Halfan®) (siehe auch Tab. 17.19).

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Tod.

17.9.6 Leishmania-Infektionen

Ätiologie. Leishmanien gehören in die Familie der Trypanosomiden. Drei Arten dieser intrazellulären Parasiten sind menschliche Krankheitserreger: Leishmania donovani, Erreger der vis-

Tabelle 17.19 Empfohlene Malaria-Medikamente nach Resistenzzonen (Mit freundlicher Genehmigung der WHO aus: International travel and health: Vaccination requirement and health advice. Genf, World Health Organization 1995) (siehe auch Malaria-Verbreitungskarte, Abb. 17.26)

ZONE	CHARAKTERISTIKA	MEDIKAMENTE ZUR VORBEUGUNG	NOTFALL-MEDIKATION
A	Gebiete ohne Chloroquinresistenz oder ohne *Plasmodium falciparum*	Chloroquin	keine
		keine	Chloroquin
B	Gebiete mit Chloroquinresistenz	Chloroquin + Proguanil	Mefloquin (Sulfadoxin/ Pyrimethamin[a])
		Chloroquin	
		keine	
C	Gebiete mit hochgradiger Chloroquinresistenz oder Multiresistenzen	Mefloquin (Doxycyclin)	keine
		Chloroquin + Proguanil[a]	Mefloquin (Sulfadoxin/ Pyrimethamin[a])
		keine	

[a] nur für das tropische Afrika

zeralen Leishmaniose (Kala-Azar); L. tropica, Erreger der Hautleishmaniose (Orientbeule); L. brasiliensis, Erreger der amerikanischen Schleimhautleishmaniose (Espundia).

Die Übertragung von *Kala-Azar* und *Orientbeule* erfolgt durch weibliche Sandmücken (Phlebotomen). Als Erregerreservoir dienen bei Kala-Azar Hunde, bei der Orientbeule kleine Nagetiere. Kala-Azar kommt in Indien, den Mittelmeerländern, Ostasien, Afrika und Südamerika vor. Die Orientbeule ist im Mittelmeerraum, die Schleimhautleishmaniose in Lateinamerika endemisch. Letztere wird durch Mücken der Gattung Lutzomyia übertragen.

Symptomatik. *Kala-Azar* hat eine gelegentlich monatelange Inkubationszeit. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch unregelmäßiges Fieber, Haut- und innere Blutungen, Hepatosplenomegalie, Anämie, Leukozytopenie, IgG-Vermehrung und eine im Krankheitsverlauf zunehmende Kachexie. Überwiegend sind Kinder befallen. Die viszerale Leishmaniose bleibt häufig latent. Durch interkurrente Infektionen oder durch Immunsuppression kann es zur Erkrankung kommen.

Die *Orientbeule* beginnt als kleine Papel, die sich zu einem tiefgreifenden Geschwür entwickelt. *Espundia* führt zu Geschwürsbildungen an Nase, Mund, Rachen und Ohr.

Diagnose. Der Erregernachweis erfolgt im nach Giemsa gefärbten Punktatausstrich aus Knochenmark (Abb. 17.29 h), Leber, Milz oder Geschwürsrand. Anzüchtung: NNN-Medium, Tierversuch (Hamster), KB-Reaktion, Immunfluoreszenz, Hämagglutination.

Therapie. Antimonate (Glucantime®), Diamidine (Lomidin®).

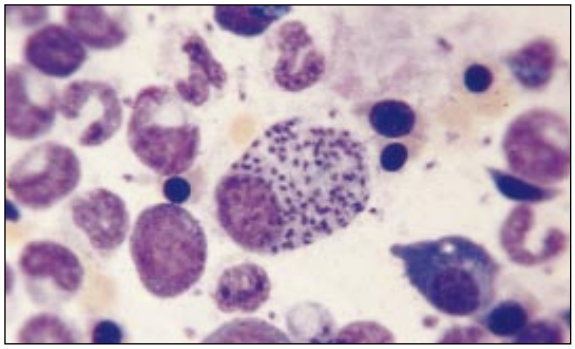


Abb. 17.29 h Knochenmarkausstrich von Patienten mit Leishmaniasis. May-Grünwald-Giemsa-Färbung. In einem Makrophagen zahlreiche Formen von Leishmania donovani

17.9.7 Trypanosoma-Infektionen

17.9.7.1 Chagas-Krankheit

Ätiologie. Erreger ist Trypanosoma cruzi, das durch den Kot von Raubwanzen (Triatomen) übertragen wird.

Die Krankheit ist eines der vordringlichsten Gesundheitsprobleme Lateinamerikas mit etwa 35 Millionen Chagas-Infizierten.

Tr. cruzi vermehrt sich intrazellulär in der glatten Muskulatur des Verdauungstraktes unter Zerstörung der Ganglien des autonomen Nervensystems, im Herzmuskel sowie in Zellen des RHS.

Symptomatik. Die akute Phase der Krankheit betrifft überwiegend Kinder. Das Krankheitsbild geht mit unregelmäßigem Fieber, Hautausschlägen, Gesichtsödem sowie mit Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie einher. Häufigste Todesursache: Meningoenzephalitis. Die chronische Chagas-Krankheit verläuft als Kardiomegalie, z. T. mit Megakolon, Megaösophagus, Megagaster.

17.9.7.2 Schlafkrankheit

Ätiologie. Erreger sind Trypanosoma gambiense und rhodesiense, spindelförmige Flagellaten (15–40 µm) mit frei endender Geißel und undulierender Membran.

Epidemiologie. Die Krankheit kommt nur im tropischen Afrika vor. Ihr Verbreitungsgebiet deckt sich mit dem Vorkommen der Tsetse-Fliegen (Glossinen), die als Überträger dienen. Reservoir ist der kranke und latent infizierte Mensch, für Tr. rhodesiense auch Säugetiere.

Symptomatik. Etwa 15 Tage nach dem infektiösen Stich entwickelt sich lokal ein münzengroßes Geschwür. Von dort aus erfolgt auf dem Blut- und Lymphwege die *Generalisation.* Diese ist gekennzeichnet durch Fieberschübe, flüchtige Exantheme, Ödeme, Lymphknotenschwellungen. Dazu kommen Polyserositis, Polyneuritis und – nach Monaten – Meningoenzephalitis. Unbehandelt endet die Krankheit in Marasmus, Koma und Tod. Viele Infektionen verlaufen jedoch subklinisch.

Diagnose. Der Erregernachweis erfolgt aus Geschwür, Blut, Liquor oder Lymphknotenpunktat mit Immunfluoreszenz, IgM-Vermehrung in Blut und Liquor. Indirekt: Hämagglutination.

Therapie und Prophylaxe. Suramin (Bayer 205®) oder Diamidine (Lomidin®). Im liquorpositiven Stadium: Melarsoprol® oder Nitrofurazon (Furacin®).

17.9.8 Pneumozystose

Ätiologie. Pneumocystis carinii ist ein sporozoenähnlicher Parasit, der im infizierten Gewebe als dickwandige Zyste mit einem Durchmesser von 4 bis 6 µm zu identifizieren ist. Innerhalb dieser Zyste sind bis zu 8 ovale Sporozoiten nachweisbar. Der Erreger wurde bisher den Protozoen zugeordnet. Nach Ergebnissen neuerer Sequenzanalysen des Genoms ist er eher den Pilzen zugehörig.

Pathogenese.

Bereits in der frühen Kindheit kommt es zu einer Besiedlung des Organismus mit Pneumocystis carinii. Dementsprechend ist eine endogene opportunistische Infektion nach Manifestation eines kongenitalen oder auch erworbenen Immundefizits die übliche Form der Reaktivierung.

Eine Übertragung durch Tröpfcheninfektion ist offensichtlich außerordentlich selten. Eine Übertragung durch Bluttransfusion ist nicht völlig ausgeschlossen, jedoch nicht anzunehmen, da die endogene Reaktivierung einer latenten Infektion die Regel ist.

Symptomatik. Pneumocystis-carinii-Pneumonien treten vorwiegend auf bei Neugeborenen mit Agammaglobulinämie, bei Kindern mit akuter Leukämie, bei Erwachsenen mit malignen Lymphomen oder ausgeprägtem systemischem Lupus erythematodes, bei AIDS, bei Patienten unter einer Glucocorticosteroid- oder einer zytotoxischen Behandlung.

50–70 % der AIDS-Patienten erleiden eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie, wodurch dieses Krankheitsbild in den letzten Jahren besondere Beachtung erforderte (Abb. 17.8, Abschnitt 2.2.16).
Die klinischen Symptome sind Dyspnoe, Tachypnoe und unproduktiver Hustenreiz. Die meisten der Patienten haben Fieber, eine erhöhte Atemfrequenz und röntgenologisch interstitielle, vorwiegend bilaterale Infiltrationen.

Bei zu später Behandlung oder auch bei foudroyantem Verlauf kann es in bis zu 30 % der Erstmanifestationen zu einem letalen Ausgang infolge Ateminsuffizienz kommen. Pleurale Beteiligungen sind sehr selten.

Diagnose. Der Nachweis des Erregers erfolgt in provoziertem Sputum, transtrachealem Aspirationsmaterial, fiberbronchoskopisch gewonnenem Bronchialsekret, perbronchialer Biopsie, bronchoalveolärer Lavage, perkutaner transthorakaler Nadelbiopsie oder in Bioptaten durch offene Lungenbiopsien. Hilfreich sind darüber hinaus (auch zur Verlaufskontrolle) ein Galliumszintigramm der Lunge und die LDH-Bestimmung im Serum.

Differentialdiagnose. Zytomegalieviruspneumonie, Nokardiose, Aspergillose, Zygomykose, Mykoplasmapneumonie, Viruspneumonien, bakterielle Pneumonien, tuberkulöse Infektionen, Medikamentenreaktionen, neoplastische Infiltrationen und Strahlenfolgen.

Therapie. Co-Trimoxazol (= 20 mg/kg KG Trimethoprim plus 100 mg/kg KG Sulfametoxazol tgl. unterteilt in 3 Applikationen); alternativ Pentamidin (4 mg/kg KG tgl. einmal i.m. oder als Infusion). Neuerdings wird auch die Kombination von Trimethoprim und Dapson empfohlen.

Bei Knochenmarktransplantationen zwischen dem 20. und 120. Tag nach dem Eingriff sowie auch nach abgelaufener Pneumocystispneumonie bei AIDS-Patienten wird eine Prophylaxe empfohlen.

Diese kann mit Co-Trimoxazol in normaler Dosis oder mit Pentamidin-Inhalationen (30 mg/4 Wochen) erfolgen.

17.9.9 Kryptosporidiose

Ätiologie. Kryptosporidien sind bei vielen Säugetier- und Vogelarten gefunden worden, wobei unsicher ist, ob stets dieselbe Art vorliegt. Tierärzte kennen diesen Parasiten als Erreger einer schweren Durchfallerkrankung bei Kälbern.

Epidemiologie. Infektionen beim Menschen sind zunächst nur vereinzelt beschrieben worden.

In den letzten Jahren wird jedoch eine durch Kryptosporidien bedingte Diarrhoe als häufige Komplikation bei AIDS-Kranken beobachtet.

Die Parasiten leben eingebettet in den Mikrovillussaum der Darmepithelzellen und vermehren sich dort durch Schizogonie und Gamogonie. Vom Infizierten werden Oozysten ausgeschie-

den, die nur 3–5 µm messen. Auch im Immunkompetenten kann es nach der Infektion zu einer kurzzeitigen Vermehrung der Parasiten kommen. Sie bleibt klinisch ohne Erscheinungen oder verläuft unter dem Bild einer wenige Tage dauernden Durchfallerkrankung. Dann nimmt die Vermehrung der Parasiten stark ab und kommt ganz zum Erliegen. Der Immungeschwächte vermag die Infektion jedoch nicht zu beherrschen.

Die Diagnose beruht auf dem mikroskopischen Nachweis von Oozyten im Stuhl. Die Verwechslung mit Pilzen muß dabei vermieden werden. Eine wirksame Chemotherapie ist bisher nicht bekannt.

17.9.10 Isospora-belli-Infektionen

Ätiologie. Isospora belli hat im Gegensatz zu den Sarkosporidien einen direkten Übertragungsweg. Die mit dem Kot ausgeschiedenen Oozysten müssen sich zunächst im Freien zu infektiösen Formen weiterentwickeln. Werden sie vom Menschen aufgenommen, vermehren sie sich ungeschlechtlich in den Zellen des Darmepithels. Außerdem werden Gamonten (Vorstadium des Gameten) und Gameten, nach Befruchtung schließlich wieder Oozysten gebildet, die im Stuhl erscheinen.

Symptomatik. Meist bestehen Durchfälle, die sich als recht hartnäckig erweisen können, zumal zuverlässig wirksame Medikamente nicht bekannt sind. Nach der Gabe von Sulfonamiden und Dihydrofolatreduktasehemmern kann es zu einer Besserung kommen.

Der Erreger erlangt zunehmend Bedeutung bei AIDS-assoziierten Durchfällen.

17.9.11 Sarcosporidiose

Ätiologie. Erreger sind Sarcocystis suihominis und Sarcocystis bovihominis, beides menschliche Parasiten, bei denen das Schwein bzw. das Rind als Zwischenwirt fungiert. Bevorzugtes Verbreitungsgebiet sind die Tropen.

Die Infektion erfolgt über ungenügend erhitztes Rind- oder Schweinefleisch.

Symptomatik. Nach einer Inkubationszeit von 12 bis 24 Stunden treten wässrige Durchfälle auf, die zur Exsikkose führen und mehrere Tage anhalten können.

Fünf Tage nach der Infektion beginnt die Ausscheidung von Oozysten und Sporozysten, die mehrere Wochen andauern können.

Die Therapie besteht in Flüssigkeits- und Elektrolytersatz.

17.10. Helminthosen (Wurmbefall)

Wurmbefall des Menschen ist weltweit außerordentlich häufig. Die Befallsraten sind jedoch in verschiedenen Regionen nicht einheitlich: In den Tropen – weniger in den Subtropen – sind die Befallsraten höher als in den gemäßigten Zonen. Etwa 75 % der Bevölkerung der Tropen beherbergen mindestens eine Wurmart. In vielen Entwicklungsländern zeichnet sich der Wurmbefall häufig durch Doppel- und Dreifachbefall aus.

Insgesamt sind mehr als 100 verschiedene beim Menschen schmarotzende Würmer bekannt. Sie gehören zu den

- Zestoden (Bandwürmern)
- Nematoden (Fadenwürmern)

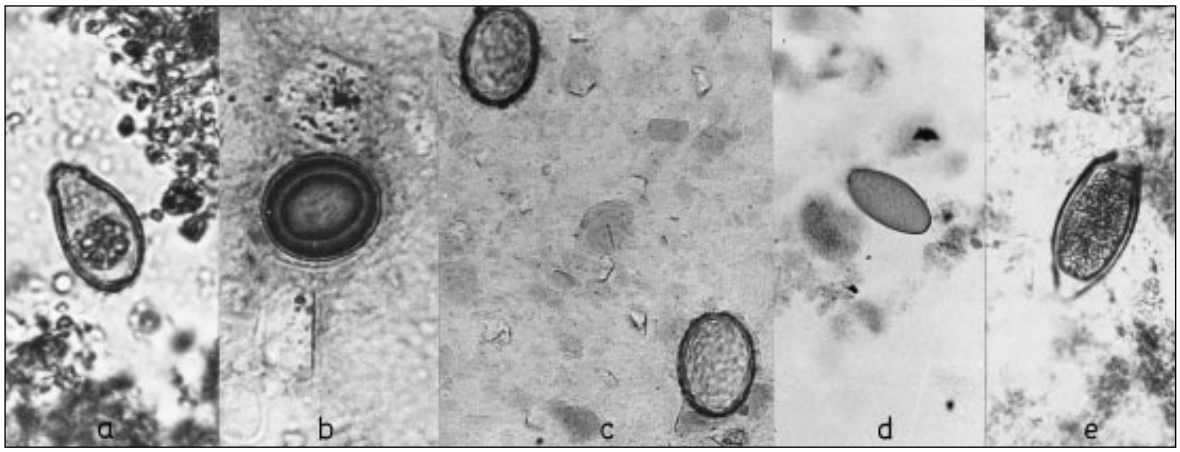


Abb. 17.30 Wurmeier
a) Chlonorchis sinensis, b) Taenia solium, c) Ascaris lumbricoides , d) Paragonimus westermani, e) Trichuris trichiura

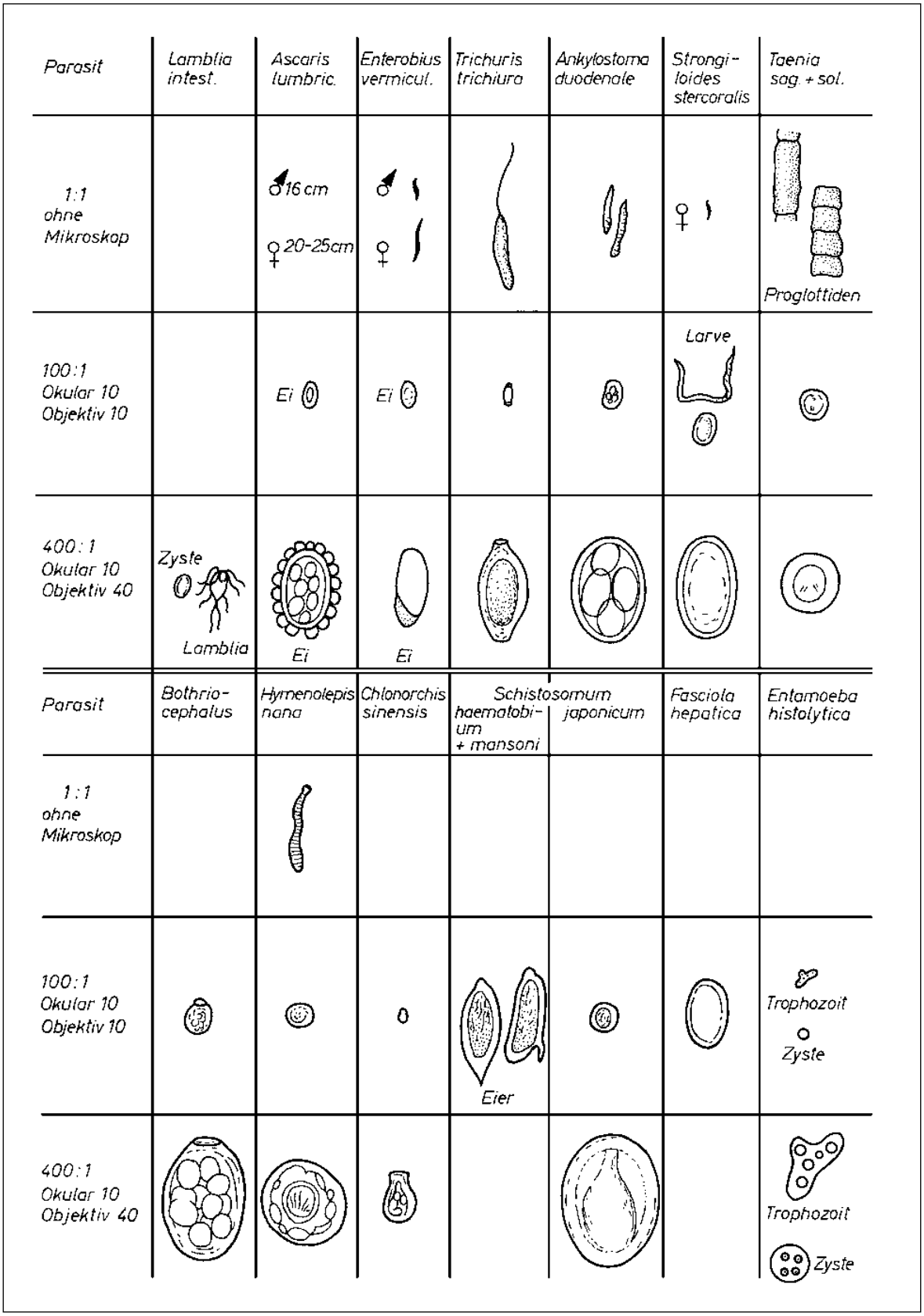


Abb. 17.31 Größenvergleich von Parasiteneiern und parasitären Bestandteilen

- Plathelminthen (Plattwürmern)
- Nemathelminthen (Rundwürmern).

Bei einer Reihe von Würmern werden im Rahmen ihrer Entwicklung verschiedene Stadien in unterschiedlichen Wirtsorganen oder sogar verschiedenen Wirten durchlaufen. Die Entwicklungsstadien leben in Zwischenwirten, die geschlechtsreifen Formen im Endwirt. Die Art der schädigenden Einwirkung der Würmer bzw. ihrer Entwicklungsstadien ist nach Qualität (Wurmart) und Quantität (Wurmzahl) sehr unterschiedlich, wobei mechanische, metabolische, toxische und allergische Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung sein können. Lokalisation der Würmer und individuelle Disposition spielen gleichfalls eine Rolle. Nicht wenige Fälle von Wurmbefall verlaufen symptomlos und werden nur zufällig gefunden.

Die diagnostische Aufgabe ist bei einer Anzahl von Wurmarten an parasitologisch geschulte und erfahrene Ärzte und med.-techn. Laborassistentinnen gebunden, bei einigen wenigen Wurmarten jedoch gehört die Diagnosestellung des Wurmbefalls zu den allgemeinen ärztlichen Anforderungen (Abb. 17.30 und 17.31). Dies gilt auch für die neueren therapeutischen Möglichkeiten, einen Wurmbefall möglichst schnell, sicher und nebenwirkungsfrei zu beseitigen.

Die günstige Entwicklung der Chemotherapie des intestinalen Wurmbefalls basiert im wesentlichen auf den Substanzen Niclosamid, Thiabendazol und Mebendazol.

Bei Infektionen bzw. Infestationen mit Tänien, Askariden, Trichuris, Ankylostoma, Strongyloides, Trichostrongylus und Enterobius ist die Eliminierung der Parasiten bei über 90 % zu erreichen.

17.10.1 Zestoden-Infektion (Bandwurmbefall)

Unter einer Zestoden-Infestation ist der Befall mit Bandwürmern und mit Bandwurmfinnen zu verstehen (Tab. 17.20).

17.10.1.1 Täniose

Hierzu rechnen der Befall mit dem Rinderfinnen-Bandwurm (Taenia saginata) sowie der Befall mit dem Schweinefinnen-Bandwurm (Taenia solium).

Ätiologie. T. saginata wird 8–10 m lang und kann bis zu 20 Jahre lebensfähig im menschlichen Intestinum bleiben. T. solium wird 2–4 m lang und bleibt bis zu 25 Jahre im menschlichen Darm lebensfähig. Die beiden Tänienarten sind durch unterschiedliche Anordnung der Uteruskonturen in den Proglottiden zu unterscheiden. Die Aufnahme infektiöser Finnen von T. saginata erfolgt durch Verzehren von rohem Rinder- oder Kalbfleisch, von T. solium von rohem Schweinefleisch. Für beide Arten ist der Mensch Endwirt, für T. solium kann er auch Zwischenwirt sein, wobei sich das Krankheitsbild der Zystizerkose entwickelt. Die in den Eiern der Proglottiden befindlichen lebenden Larven gelangen durch Düngung auf Wiesen und Gemüsekulturen, werden von Rindern bzw. Schweinen aufgenommen, erreichen über Darmwand und Blutbahn die Muskulatur und sind nach einigen Monaten zur infektiösen Finne herangereift. Die Täniosen sind durch die Fleischbeschau seltener geworden.

Die Symptomatik ist sehr unterschiedlich, meist wenig ausgeprägt. Inappetenz wechselt mit Heißhunger. Gelegentlich treten Bauchschmerzen, Brechreiz und Erbrechen auf.

Die Diagnose wird durch Abgang einzelner Proglottiden mit dem Stuhl (bei T. saginata) oder kurzer Proglottidenketten (bei T. solium) gestellt. Bei Verdacht auf Bandwurmbefall besteht die Möglichkeit der mikroskopischen Stuhluntersuchung auf Eier. Die Differenzierung der beiden Tänienarten ist wichtig, da bei T. solium nach *Vorliegen einer Zystizerkose* zu fahnden ist.

Therapie.

Durch eine einmalige orale Gabe von 2 g Niclosamid bei Erwachsenen ist der Bandwurm fast stets zu beseitigen.

Als Alternative kommt Mebendazol in Betracht. Eine Verordnung von Abführmitteln ist nicht erforderlich.

Prophylaxe. *Kein Genuß von rohem Fleisch!* Durch Schnellräuchern bzw. Pökeln werden Finnen nicht abgetötet. *Keine Oberdüngung von Gemüse!* Der abgegangene Wurm ist zu vernichten (keinesfalls in die Toilette werfen!).

17.10.1.2 Zystizerkose

Bei der Zystizerkose liegt ein Befall des Menschen mit Finnen von T. solium vor.

Tabelle 17.20 Bandwürmer (Zestoden)

Wurmart	Geographische Verbreitung	Klinik	Diagnose	Therapie
Rinder- u. Schweine-Bandwurm (Taenia saginata, T. solium)	Weltweit	Proglottiden im Stuhl, Heißhunger, Leibschmerzen, nervöse Beschwerden	Nachweis makroskopisch sichtbarer Bandwurmglieder im Stuhl	Niclosamid (Yomesan®) (4 Tbl. à 0,5 g)
Finnen des Schweinebandwurms (Cysticercus cellulosae	Weltweit	Tumoren in Haut und Muskel, Sehstörung, Hirntumorartige Symptomatik	Probeexzision, Röntgen- u. Liquor-U., Serologie	Operation
Fischbandwurm (Diphyllobothrium latum	Überall dort, wo Süßwasserfische roh gegessen werden	Häufig symptomlos, Leibschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust. Selten megaloblastäre Anämie	Einachweis im Stuhl	Niclosamid (Yomesan®) Vitamin B_{12} Praziquantel
Zwergbandwurm (Hymenolepis nana)	In warmen Ländern, vorwiegend bei Kindern	Bei starkem Befall: Leibschmerzen, Durchfall, Kopfschmerzen, Krämpfe	Einachweis im Stuhl	Yomesan® (2 × im Abstand von 8 Tagen) Praziquantel
Finnen des Hundbandwurms (Echinococcus granulosus, cysticus	Weltweit	Zysten in Leber, Lunge, Herz, Nieren, Gehirn usw.	Szinti- u. Sonographie, Laparoskopie, Röntgen-U., Fluoreszenz- u. Elisa-Test, Hämagglutination	Operation Mebendazol (Vermox®)
Finnen des Fuchsbandwurms (Echinococcus alveolaris, multilocularis		Leberkrebsartige Symptomatik		Betatron-Bestrahlung

Ätiologie. Während bei der Täniose der Mensch als Endwirt fungiert, wird er bei der Zystizerkose Zwischenwirt. Es werden in verschiedenen Geweben, in die aus den Eiern stammende Hakenlarven über die Blutbahn gelangt sind, in 60 bis 70 Tagen Finnen ausgebildet. Infektionsquellen sind finnenhaltiges Fleisch von Haus- und Wildschweinen sowie Bandwurmglieder im Sinne der Selbstinfektion.

Die Symptomatik ist abhängig von der Anzahl und der Lokalisation der Zystizerken. Bei einem Befall des Auges sind Sehstörungen, bei Befall des ZNS Krämpfe, Herdsymptome u. a. möglich.

Die Diagnose ist bei entsprechendem Verdacht durch Probeexzision aus der Haut bzw. durch Röntgenuntersuchung (Nachweis von Verkalkungen) zu sichern. Serologische Verfahren sind unsicher.

Eine kausale Therapie gegen die Zystizerkose existiert nicht.

17.10.1.3 Echinokokkose, Alveokokkose

Es handelt sich um den Befall des Menschen mit der Finne von Echinococcus cysticus oder der Finne des Echinococcus alveolaris (Alveococcus).

Ätiologie. Auslösend für menschliche Erkrankungen sind die Finnen des Hundbandwurmes, des Echinococcus granulosus (cysticus) mit 3 Wurmgliedern und einer maximalen Länge von 6 mm sowie des Echinococcus multilocularis (alveolaris) mit 3–5 Gliedern und einer Länge bis zu 3,7 mm.

Echinococcus cysticus ist weltweit verbreitet, Echinococcus alveolaris herdförmig (besonders auch in Deutschland, in der Schweiz, in Österreich und in der GUS). Natürliche Endwirte und Ausscheider der vom Zwischenwirt Mensch später aufgenommenen Eier sind für E. cysticus

vorwiegend Hunde, für E. alveolaris Rotfuchs und Hauskatze.

Pathologisch-anatomisch führt die Infektion mit Eiern des E. cysticus zur Freisetzung von Larven im Intestinaltrakt, die über die Schleimhaut in die Blutbahn und anschließend in die prädestinierten Organe gelangen.

Während E. cysticus expansiv und monozystisch mit Hydatiden von teilweise Faustgröße wächst, kommt es bei E. alveolaris zur infiltrativ-polyzystischen Ausbreitung und Bildung von Agglomeraten aus kleinen stecknadelkopf- bis erbsgroßen Bläschen.

E. cysticus ruft nur geringe gewebliche Reaktionen hervor. E. alveolaris führt zur Bildung von Granulationsgewebe mit tumorösem Charakter.

Symptomatik.

Der E. cysticus ist zu 75 % in der Leber, zu 10–20 % in der Lunge, selten im ZNS, in der Milz, in den Nieren oder Knochen lokalisiert.
Der E. alveolaris befällt vorwiegend die Leber; Metastasierung in andere Organe ist selten.

Es kommt zu Verdauungsbeschwerden, Völlegefühl und Lebervergrößerung. Bei extremem Hydatidenwachstum tritt Aszites auf. Zystenrupturen mit Ausschwärmung der Scolices führen zu schweren Schockzuständen. Lungenechinokokkosen verursachen Pleuraergüsse, Atelektasen und Teilkollaps der Lungen. Bei Befall des Skeletts treten Spontanfrakturen auf.

Die Diagnose kann bei entsprechendem Verdacht durch indirekte Hämagglutination, durch die KBR und durch einen Hauttest mit Antigen aus Zystenflüssigkeit vom Schaf gesichert werden. Die Sonographie klärt den Umfang der Zystenbildung von E. cysticus.

Die Therapie des E. cysticus ist vorwiegend eine Aufgabe des Chirurgen. Bei inoperablen Fällen oder Aussaat der Scolices wird mit Mebendazol behandelt. Auch bei dem fast immer inoperablen E. alveolaris hemmt eine Langzeittherapie mit Mebendazol oder Albendazol das Parasitenwachstum und verbessert die Prognose.

17.10.1.4 Diphyllobothriose (Fischbandwurmbefall)

Es handelt sich um den in Europa in den Anliegerstaaten der östlichen Ostsee sporadisch auftretenden Befall des Menschen mit dem Fischbandwurm.

Ätiologie. Die Infestation von Diphyllobothrium latum erfolgt durch den Genuß ungenügend gekochter bzw. gebratener Fische, durch Trockenfisch und ungenügend eingefrorene Fische.

Symptomatik. Die Entwicklung einer makrozytären Anämie bei Megaloblastose steht neben wechselnden Bauchbeschwerden im Vordergrund. Anämien treten nur bei Lokalisation des 8–10 m langen und bis zu 20 Jahren lebensfähigen Bandwurmes im oberen Dünndarm auf.

Die Diagnose ist durch den Nachweis der Eier im Stuhl bzw. aus den kennzeichnenden Proglottiden zu sichern.

Zur Therapie ist Niclosamid einzusetzen. Die Anämie spricht auf Vitamin B_{12} an.

17.10.2 Trematoden-Infektion (Saugwurmbefall)

Unter den menschenpathogenen Saugwürmern besitzt besonders die Gruppe der Leberegel Bedeutung. Ihr gehören Fasciola hepatica, (der große Leberegel), Clonorchis sinensis (der chinesische Leberegel) und Opisthorchis felineus (der Katzenleberegel) an. Darüber hinaus ist im europäischen Raum auch mit dem Auftreten eingeschleppter Fälle von Paragonimose, dem Befall mit dem Lungenegel zu rechnen. Im folgenden werden Fasziolose, Paragonimose und Schistosomatose behandelt (Tab. 17.21).

17.10.2.1 Fasziolose

Es handelt sich um den Befall des Menschen mit dem großen Leberegel.

Ätiologie. Der große Leberegel ist 2–5 cm lang, lanzettförmig und hält sich vorwiegend in den intrahepatischen Gallengängen und in der Gallenblase auf. In den warmen und gemäßigten Klimazonen ist er verbreitet zu finden. In Europa tritt er nur sporadisch auf. Zwischenwirte sind bestimmte Schnecken, hauptsächliche Endwirte Schafe und Rinder, nur selten der Mensch.

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch schwere toxische Leberschädigung mit Ikterus, septisches Fieber, Milzvergrößerung und heftigste Oberbauchschmerzen.

Als Komplikationen sind septische Cholangitis, Cholezystitis und Verschlußikterus möglich. Die Diagnose ist durch Eiernachweis im Stuhl oder Duodenalsaft zu stellen.

Für die Therapie stehen Dehydroemetin und Bithional zur Verfügung.

Prophylaxe. Bestimmte Pflanzen, u. a. Brunnenkresse an Wiesenbächen und Sauerampfer auf Wiesen können verseucht sein.

17.10.2.2 Paragonimose (Paragonimiasis)

Es handelt sich bei der vorwiegend in Ostasien vorkommenden Paragonimose um den Befall mit dem Lungenegel Paragonismus westermani. Erkrankungen erfolgen überwiegend als Lungenparagonimose unter den Zeichen einer chronischen Bronchitis mit Bronchiektasen.

Ätiologie. Der Lungenegel ist ausgewachsen 1 bis $1^1/_2$ cm lang. Endwirte sind außer dem Menschen Hunde, Schweine, Katzen und große Wildkatzen.

Der Mensch nimmt die Larven des Lungenegels beim Genuß von rohen Krabben und Krebsen auf. Endemische Gebiete für die Infektion sind vorwiegend Korea, Vietnam und andere Länder Ostasiens. Kleinere Herde sind auch in Westafrika sowie Süd- und Mittelamerika bekannt geworden.

Die von den Endwirten abgesetzten Eier entwickeln sich in Schnecken als erstem oder in Süß-

Tabelle 17.21 Saugwürmer oder Egel (Trematoden)

Wurmart	Geographische Verbreitung	Klinik	Diagnose	Therapie
Schistosomiasis (Bilharziose) Sch. haematobium (Blasenbilharziose) Sch. mansoni (Darmbilharziose) Sch. japonicum (Hepatolienale Bilharziose	Afrika, mittl. Osten Afrika, vord. Orient, Südamerika Südostasien	Fieberhaftes Initialstadium m. Algien, Urticaria, Ödem, Hämaturie, Dysurie, Hydronephrose, Blasen-Ca., Kolitis Polyposis, Hepatosplenomegalie. Cor pulmonale, Hepatosplenomegalie, Zirrhose, Hemiplegie	Einachweis im Harn, Stuhl, Biopsiematerial Zystoskopie, Rektoskopie, Nachweis v. Antikörpern, KBR. Immunfluoreszenz, Hämagglutination, Zerkarienhüllenreaktion	Niridazol (Ambilhar®) Metrifonat (Bilarcil®) Oxamniquine Praziquantel Evtl. Operation
Chinesischer Leberegel (Clonorchis sinensis) Katzenleberegel (Opisthorchis felineus)	Ostasien Europa, Asien	Fieber, Anorexie Diarrhoe, Epigastritische Schmerzen Hepatomegalie, Leberhirrhose, -Ca.	Einachweis in Stuhl und Duodenalsaft	Bithionol (Bitin®) Niclofolan (Bilevon®)
Großer Darmegel (Fasciolopsis buski)	Ostasien	Durchfälle, Leibschmerzen, Kachexie	Einachweis im Stuhl	Niclosamid (Yomesan®) Bitoscanat (Jonit®)
Lungenegel (Paragonismus westermani	Ost- u. Südostasien Westafrika	Bronchitis Hämoptoe, Bronchiektasie, Krampfanfälle, Plegien	Einachweis im Sputum, Eosinophilie im Sputum, Röntgen-U. KBR	Bithionol-S (Bitin-S®) Niclofolan (Bilevon®)
Kleiner Darmegel (Heterophyes heterophyes) (Metagonismus yokogawai	Ägypten Ostasien	Durchfälle, Leibschmerzen, Krampfanfälle	Einachweis im Stuhl	Mebendazol (Vermox®)

wasserkrabben als zweitem Zwischenwirt zu Metazerkarien. Mit den Krabben gelangen sie über Darmwand und Zwerchfell in die Lunge des Menschen. Hier werden sie zu geschlechtsreifen Würmern und kapseln sich ein.

Sechs Wochen nach der Infektion erscheinen die Eier im Sputum und, wenn sie verschluckt werden, auch im Stuhl.

Pathologisch-anatomisch sind meist zahlreiche kirschkern- bis haselnußgroße Kavernen im Lungenparenchym nachweisbar, in denen zwei Würmer enzystiert sind. Die fibröse Gewebskapsel der Kaverne hat Zugang zu den Bronchien, über die die Eier ins Sputum gelangen.

Seltenere extrathorakale Lokalisationen sind vom Gehirn bekannt, wo Sitz und Quantität der Parasiten das klinisch-neurologische Bild bestimmen.

Ansiedlungen der Würmer in Appendix, Mesenterium und in den Nebenhoden wurden beobachtet.

Die Symptomatik der pneumotropen Ansiedlung entspricht einer chronischen Bronchitis, die zur Ausbildung von Bronchiektasen führt. Im weiteren Verlauf treten Fieber und Dyspnoe auf. Das Sputum wird blutig, wodurch sich ein richtungsweisendes Symptom ergibt. Durch zerebrale Paragonimiasis kommt es zu Kopfschmerzen, im weiteren Verlauf zu epileptiformen Anfällen und Sehstörungen.

Abdomineller Befall führt zu Durchfällen und uncharakteristischen Leibschmerzen, die von Lymphknotenvergrößerungen begleitet sind.

Die Diagnose stützt sich auf den Nachweis der Parasiteneier im Sputum oder im Stuhl, selten auch im Urin. Während röntgenologisch im Frühstadium der Zystenbildung nur unregelmäßige Infiltrate gefunden werden, zeichnen sich im weiteren Verlauf die fibrösen Kavernenwandungen als Rundschatten ab. Die Sonographie bietet gleichfalls Hinweise.

Bei frischen Infektionen kann serologisch die KBR und ein Intrakutantest zur Diagnose beitragen.

Die Differentialdiagnose umfaßt die Lungentuberkulose, Bronchiektasen anderer Genese, Lungenabszesse, Mykosen und Zystizerkosen. Bei Hirnbeteiligung sind Toxoplasmose, Hirntumor und wiederum Zystizerkose sowie Bilharziose auszuschließen.

Zur Therapie ist Dihydroemetin geeignet.

17.10.2.3 Schistosomatose (Bilharziose)

Der Befall des Menschen mit Schistosomen in Afrika, Südamerika und Vorderasien bewirkt je nach Schistosomenart durch unterschiedliche Organlokalisation verschiedene Bilharzioseformen.

Ätiologie. Die wesentlichen Schistosomenarten und die von ihren bewirkten Krankheitsbilder sind:

- Sch. mansoni verursacht die afrikanische und südamerikanische Darm- und Leberbilharziose,
- Sch. japonicum verursacht die ostasiatische Darm- und Leberbilharziose und
- Sch. haematobium die Blasen- und Urogenitalbilharziose.

Der Lebenszyklus des Parasiten beginnt – vom Menschen aus gesehen – bei der perkutanen oder über die Schleimhäute erfolgenden Aufnahme von Zerkarien in den menschlichen Organismus. Sie werden dann in der Pfortader geschlechtsreif, paaren sich und beziehen auch paarweise die Venengeflechte des Mesenteriums und Darmes (Sch. mansoni und japonicum) bzw. die Venengeflechte der Harnblase und des Beckens (Sch. haematobium). Je nach Schistosomenart erscheinen im Zeitraum zwischen 6 und 12 Wochen Eier im Urin oder im Stuhl des Patienten. Gelangen sie in ein für den Parasiten geeignetes Gewässer, so wird dort ein Mirazidium freigesetzt, welches von den als *Zwischenwirt* dienenden Wasserschnecken aufgenommen wird. Nach einer weiteren Reifung setzen diese Zerkarien in das verseuchte Gewässer ab, womit der Zyklus von vorn beginnt.

Die im menschlichen Organismus herangewachsenen Würmer (Syn. Adernegel) halten sich bis zu 2 Jahrzehnten. Ernstere Krankheitserscheinungen werden vor allem durch die Eier hervorgerufen.

Symptomatik. In den gemäßigten Zonen werden vorwiegend chronische Stadien beobachtet. Blutungen aus den Harnwegen können als erstes Symptom zum Arzt führen. Im einzelnen kommt es bei Infektionen mit Sch. haematobium zur terminalen Hämaturie, nachdem eine organgezielte Ablage der Haematobiumeier in der Submukosa der Harnblasenschleimhaut erfolgt ist.

Zystoskopisch sieht man Mikroabszesse und die hellgelben Knötchen der Eigranulome. Die Verkalkung der Eier führt zur narbigen Erstarrung der Blasenwand. Diagnostisch ist der Eier-

nachweis im Urin beweisend. Die Darmbilharziose äußert sich unter dem Bild einer chronischen hämorrhagischen Kolitis. Die ruhrähnlichen Durchfälle gehen mit heftigen Tenesmen einher. Leibschmerzen, Durchfälle und Obstipation in wechselnder Folge sowie Gewichtsverlust weisen auf das Vorliegen einer Darmbilharziose hin. Gesichert wird die Diagnose durch Eiernachweis im Stuhl. Rektoskopisch finden sich flache Knötchen, seltener kleinere Ulzera.

Eiablagen in der Leber über die Pfortader führen zu ausgeprägter Hepatosplenomegalie, perivaskulärer Fibrosierung im Bereich der Pfortader mit Ausbildung eines portalen Hochdrucks und schließlich zur Ausbildung einer Leberzirrhose.

Für die Therapie steht Praziquantel zur Verfügung.

17.10.3 Nematoden-Infektionen (Fadenwurmbefall)

Tabellarische Übersicht s. Tab. 17.22.

17.10.3.1 Trichinellose (Trichinose)

Bei der durch die Fleischbeschauung heute sehr seltenen Trichinellose liegt ein Befall des Menschen mit Trichinen vor, der durch Genuß von rohem (Schweine-)Fleisch verursacht wird und sich in einem je nach Quantität der Infektion unterschiedlich schweren Krankheitsbild äußert.

Ätiologie. Der Entwicklungszyklus von Trichinella spiralis verläuft in allen Stadien innerhalb des Wirtsorganismus. Aus den mit infiziertem rohem Fleisch aufgenommenen Trichinen werden die Larven im Darm frei, durchdringen die Darmwand und reifen in ihrer Muskelschicht zu weiblichen und männlichen adulten Würmern. Von den weiblichen Würmern werden 1 000 bis 1 500 Larven abgesetzt, die mit Blut und Lymphe in alle Körperteile, vorwiegend in die Muskulatur des Wirtes, transportiert werden. Dort kapseln sie sich ein und verkalken, bleiben jedoch infektiös.

Die Symptomatik beim Menschen wird weitgehend von der Zahl der Parasiten bestimmt, wobei quantitativ geringe Infestationen symptomlos bleiben. Bei stärkerem Befall kommt es jedoch nach einer mittleren Inkubationszeit von 1 bis 2 Wochen zu Erbrechen, Durchfall, Bauch- und Muskelschmerzen. Schwere Formen gehen mit Fieber, Dyspnoe und Massetertrismus einher. Häufig treten allergische Reaktionen, insbesondere Exantheme, auf.

Die Diagnose wird durch den Nachweis der Trichinellen im Quetschpräparat aus Muskelbiopsien gestellt. In der akuten Phase der Infektion kann die Isolierung von Larven aus dem Blut versucht werden. Stets liegt eine hochgradige Eosinophilie im Blutausstrich vor. Auch serologische Möglichkeiten der Diagnosestellung sind in der KBR und einer Larven-Agglutination gegeben.

Die Therapie ist oft wenig effektiv und zudem belastet durch die Gefahr zusätzlicher toxischer Nebenwirkungen durch das Absterben der Würmer. Gegen Darmtrichinen und Larven ist Thiabendazol indiziert.

Eine Prophylaxe ist das Garkochen oder auch Tiefkühlen trichinenverdächtigen Fleisches.

Meldepflicht besteht für Erkrankung und Tod.

17.10.3.2 Askaridose (Spulwurmbefall)

Die Askaridose ist die verbreitetste Wurminfektion des Menschen, wobei die Infektion durch kontaminierte Nahrung erfolgt und bei Lungenpassage der Larven allergische Reaktionen auftreten sowie die unterschiedlichsten Symptome durch die adulten Spulwürmer verursacht werden.

Ätiologie. Die Reifung des Embryos von Ascaris lumbricoides zur infektionstüchtigen Larve nach Ausscheidung der Eier mit dem Stuhl erfolgt im feuchten Boden. Die Infektion kommt meist oral über pflanzliche Nahrungsmittel (Salate) zustande.

Die Symptomatik ist zunächst bedingt durch die Lungenpassage der Larven. Sie äußert sich durch Bronchitis, insbesondere durch asthmoide Bronchitis und regelrechte Asthma-bronchiale-Anfälle und geht mit allergischen Hautveränderungen parallel. Durch die Besiedlung des Darms mit ausgereiften Askariden kommt es zu Bauchschmerzen, Durchfällen und anderen uncharakteristischen Symptomen, gelegentlich zum Obturationsileus durch Askaridenknäuel und zu Cholangitis und Pankreatitis durch Einwanderung der Spulwürmer in die entsprechenden Gänge.

Die Diagnose wird durch Eiernachweis im Stuhl sowie durch Abgang adulter Würmer gesichert.

Therapie s. Tabelle 17.22.

Tabelle 17.22 Fadenwürmer (Nematoden)

Wurmart	Geographische Verbreitung	Klinik	Diagnose	Therapie
Spulwurm (Ascaris lumbricoides)	Weltweit Häufigste Wurmkrankheit	Flüchtige Lungeninfiltrate, Leibschmerzen, Übelkeit, Verdauungsbeschwerden	Einachweis im Stuhl, Röntgen-U., Eosinophilie, IgE-Erhöhung	Mebendazol (Vermox®) (2 × 100 mg für 3 Tage)
Madenwurm (Enterobius vermicularis)	Weltweit. In den gemäßigten Zonen häufiger als in den Tropen	Nur bei 25 % Symptome, Nervosität, Juckreiz am After	Einachweis perianal mittels Klebestreifen, Analabstrich	Mebendazol Pyrviniumpamoat (Molevac®)
Peitschenwurm (Trichuris trichiura)	Weltweit. Besonders in warmen Ländern	Bei starkem Befall: Verstopfung Durchfall, Anämie	Einachweis im Stuhl	Mebendazol Thiabendazol (Minzolum®)
Hakenwurm (Ancylostoma duodenale) (Necator americanus)	Warme Länder Bergwerke Tunnelbauten	Dermatitis, Eosinophilie, Leibschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Anämie, Eiweißmangel	Einachweis im Stuhl, - Eosinophilie, IgE-Erhöhung	Mebendazol (2 × 200–300 mg/ 3 Tage) Eisen
Zwergfadenwurm (Strongyloides stercoralis)	Warme Länder	Dermatitis, Enterocolitis, Urticaria	Eier und Larven im Stuhl	Mebendazol. Wiederholung wegen Autoinfektion
Trichine (Trichinella spiralis)	Weltweit	Symptomlos oder Durchfall, Fieber, Muskelschmerzen, Gesichtsödem, Exantheme, Blutungen	Parasitennachweis im genossenen Fleisch, Muskelbiopsie, serologisch. Prophylaxe: Fleischbeschau	Thiabendazol (2 × 1,5 g/ 7 Tage) Kortikosteroide
Filarien (Wuchereria bancrofti) (Brugia malayi) (Loa loa) (Onchocerca volvulus)	Warme Länder Südostasien Zentralafrika Zentralafrika u. -amerika	Fieber, Exantheme, Lymphangitis, Elefantiasis, Hautschwellungen, Urtikaria Pruritus, Dermatosen, Hautknoten, Sehstörungen, Blindheit	Mikrofilarien im Blut (Nacht- bzw. Tag-Periodizität), Makrofilarien in Lymphknoten und Haut („snip“), Antikörpernachweis	Hetrazan, Kortikosteroide, Hetrazan/ Suramin Operation
Medina-Wurm (Dracunculus medinensis	Westafrika Vord. Orient Indien	Urtikaria, Gesichtsödem, Gelenkergüsse, Geschwüre	Wurmnachweis im Geschwür, Röntgen-U.	Operation Antibiotika Niridazol (Ambilhar®)

17.10.3.3 Enterobiose (Oxyuriasis)

Die weltweit verbreitete Enterobiose wird durch den Madenwurm Enterobius vermicularis (Oxyuris) von Mensch zu Mensch durch Schmierinfektion übertragen (bzw. bei stattgefundener Infestation durch Autoinfektion unterhalten). Stärke des Befalls und Lokalisation prägen die Symptomatik.

Ätiologie. Aus den oral aufgenommenen Eiern werden im oberen Intestinum die Larven freigesetzt, die zum adulten Wurm heranreifen, der sich vorwiegend in den unteren Darmabschnitten ansiedelt, wobei die weiblichen Würmer den Enddarm zur Eiablage verlassen.

Die Symptomatik umfaßt Schlafstörungen durch heftigen Juckreiz im Bereich von Anus und Vulva. Eine Endometritis durch Madenwürmer kann Fluor auslösen. Auch Enterokolitis und Appendizitis können durch eine ausgeprägte Enterobiose verursacht werden.

Die Diagnose wird durch den Nachweis von Wurmeiern im Anal- oder Perianalabstrich (Zellophanstreifenmethode) gesichert. Auch der Nachweis der adulten Würmer (Weibchen 1 cm lang) im frischen Stuhl gelingt häufig.

Zur Therapie wird die einmalige Verabfolgung von Mebendazol (Vermox®) empfohlen.

17.10.3.4 Ankylostomatidose (Hakenwurmbefall)

Der Befall mit dem Hakenwurm, der in allen warmen Ländern, besonders in tropischen Regengebieten verbreitet ist, wird meist durch Barfußgehen erworben.

Die Larven durchdringen die Haut, gelangen auf dem Blutweg zur Lunge und über Bronchien und Trachea zum Dünndarm, wo sie sich in die Schleimhaut einbohren und zu teilweise schweren Eisenmangelanämien durch chronischen Blutverlust führen.

Ätiologie. Bei Ancylostoma duodenale und Necator americanus sind die männlichen Tiere bis maximal 10, die weiblichen bis maximal 18 mm lang. Der Stuhl von Wurmträgern ist durch die reichliche Eierproduktion der adulten Würmer hochinfektiös. In feuchter Wärme (Tunnelbau, Bergwerkstollen) sind auch im gemäßigten Klima die Voraussetzungen für die Entwicklung vom Ei zur Larve gegeben.

Die Symptomatik wird durch die verschiedenen Orte der Infektion bestimmt. Beim Eintritt in die Haut kommt es zur juckenden Dermatitis, bei der Lungenpassage zu Bronchitis oder sogar Bronchopneumonie und schließlich zu Durchfall, Obstipation, Anämien und zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch starken Befall.

Diagnose.

Unklare Anämie, Eosinophilie und IgE-Erhöhung im Serum bei Rückkehrern aus den Tropen sollten an Wurmbefall denken lassen und die Untersuchung auf Eier im frischen Stuhl veranlassen.

Therapie. Thiabendazol und Mebendazol sind angezeigt, wobei mehrere Kuren in 1- bis 2wöchigem Abstand erforderlich sind.

17.10.3.5 Infektionen mit Nematodenlarven

Nematodenlarven, vorwiegend von Askariden verschiedener Tierarten, rufen beim Menschen, der für diese als Fehlwirt zu werten ist, verschiedene Krankheitszeichen hervor, wenngleich dadurch der Entwicklungszyklus der Würmer unterbrochen ist. Bei Tropenrückkehrern wird nicht selten die kutane Larva migrans („creeping eruption") an den unteren Extremitäten, seltener die viszerale Infektion gesehen.

17.10.3.6 Strongyloidose (Zwergfadenwurmbefall)

Bei der in warmen Ländern sehr häufigen Strongyloidose liegt ein Befall mit dem Nematoden Strongylus stercoralis vor, wobei die Larven ähnlich wie bei Ankylostoma perkutan in den Körper gelangen und nach Lungenpassage je nach Lokalisation schwerste Enteritis oder Kolitis verursachen.

Ätiologie. Strongylus stercoralis ist ein bis 1 mm langer Wurm, dessen Entwicklungszyklus dem von Ankylostoma ähnelt. Im Gegensatz zu Askaris und Ankylostoma besteht bei Strongylus die Gefahr der Autoinfektion, da sich im Darm die infektionstüchtigen filariformen Larven unmittelbar entwickeln, die nach Durchbohren der Darmwand wieder eine viszerale Wanderung mit Lungenpassage vornehmen. Eine Entwicklung von filariformen Larven mit Autoinfektion ist bei schlechter Afterhygiene auch perianal möglich.

Die Symptomatik ist bei perkutaner Invasion durch Juckreiz und allergische Hautreaktionen bestimmt, während bei Lungenpassage Bronchitis, bei Darmbesiedlung Enterokolitis auftreten können.

Für die Diagnose ist es wichtig, daß im Stuhl außer den Eiern häufig auch Larven gefunden werden, die sich gut von anderen Nematodenlarven abgrenzen lassen.

Als Therapie ist die Gabe von Mebendazol ähnlich wirksam wie bei den anderen Nematodenarten, wobei Wiederholungskuren notwendig sind.

17.10.3.7 Trichuridose (Peitschenwurmbefall)

Der Befall mit dem 3–4 cm langen Peitschenwurm ist weltweit verbreitet, in den Tropen häufiger als in den gemäßigten Zonen, wobei nur bei starkem Befall des Darms ausgeprägte Krankheitserscheinungen auftreten.

Ätiologie. Bei Trichuris trichiura kommt es zur direkten Entwicklung ohne Ausbildung einer Larvenwanderung. Die mit dem Stuhl ausgeschiedenen Eier reifen außerhalb des Menschen zu Larven, werden mit kontaminierter Nahrung aufgenommen und siedeln sich in Dünn- und Dickdarm an, indem sie sich mit dem peitschenschnurartigen Vorderende in die Schleimhaut einbohren bzw. festsaugen.

Zu ausgeprägter Symptomatik kommt es bei stärkerem Befall infolge mechanischer Schäden der Darmschleimhaut und sekundären bakteriellen Darmwandinfektionen mit Auftreten von profusen schleimigen Durchfällen, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und zunehmender Schwäche.

Die Diagnose ist durch den Nachweis der charakteristischen Eier im Stuhl zu sichern, doch ergeben sich nicht immer hinweisende Symptome, die an einen Wurmbefall denken lassen.

Therapie. Mebendazol (600 mg in 3 Tagen) sowie Thiabendazol (4–6 Kautabletten = 2–3 g/d über 3 Tage) sind indiziert, jedoch ist die Erfolgsrate begrenzt.

17.10.3.8 Filaridose (Befall mit Filarien)

Infektionen mit Filarien treten im tropischen Amerika und Afrika als vorwiegender Befall der Lymphgefäße (Wucheria bancrofti, Brugia malayi) oder als Besiedlung des Bindegewebes durch die Erreger (Loa loa, Onchocerca volvulus) auf.

Die Krankheitszeichen sind von dem jeweiligen Organbefall her sehr wechselhaft. Sie umfassen Augensymptome, die zur Erblindung führen können, schwere allergische Reaktionen, Lymphödeme, Lymphvarizen, Elefantiasis u. a.

Die Symptomatik der Filariosis bancrofti und der Filariosis malayi ist nach langjährigem Verlauf durch extreme Lymphstauung (Elefantiasis) besonders der Beine und des Skrotums gekennzeichnet. Bei der Onchozerkose verursachen die Mikrofilarien Veränderungen der Haut, die in eine Dermatitis mit nachfolgender Xerodermie und Pseudoichthyose übergehen können. Augenkomplikationen sind gefürchtet. Bei der Loa-loa-Infektion kommt es zu allergischen umschriebenen Ödemen der Haut, die jahrelang rezidivieren können.

Die Stellung der Diagnose stützt sich auf die mikrobiologische Diagnostik der verschiedenen Filariaarten bzw. deren Mikrofilarien.

Zur Therapie ist das Diethylcarbamazin (nur gegen Mikrofilarien) verwendbar.

Weiterführende Literatur

Brandis, U., Pulverer, G.: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. 6. Auflage, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart – New York 1988

Emond, R. T., Rowland, H. A. K., Welsby, P.: Infektionskrankheiten. Ullstein Mosby, Wiesbaden 1995

Germer, W. D., Lode, H., Strickl, H.: Infektions- und Tropenkrankheiten, AIDS, Schutzimpfungen. 3. Auflage, Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1987

Hahn, H., Falke, D., Klein, P.: Medizinische Mikrobiologie. Springer, Heidelberg 1991

Hart, C., Broadhead, R. L.: Infektionskrankheiten im Kindesalter. Ullstein Mosby, Wiesbaden 1993

Keusch, G. T.: The 1996 Year Book of Infectious Diseases. Mosby, St. Louis 1996

Morse, S. A., Moreland, A., Holmes, K.: Atlas of Sexually transmitted Diseases and AIDS. 2nd ed., Mosby, St. Louis 1996

Mims, C. et al.: Medizinische Mikrobiologie. Ullstein Mosby, Wiesbaden 1996

Peters, W., Gilles, H. M.: Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology. Mosby, St. Louis 1995

Reese, R., Betts, R.: A practical approach to infectious diseases. Little Brown and Company, Boston – Toronto – London 1991

Sanford, J., Luby, J.: Infectious diseases. Grune u. Stratton, New York – London – Toronto – Sydney – San Francisco 1981

Schlossberger, D.: Current Therapy of Infectious Disease. Mosby, St. Louis 1996

Warren, S., Mahmoud, F.: Tropical and Geographical Medicine. MC Graw-Hill Book Company, New York – St. Louis – Toronto 1984

18 Tuberkulose

R. LODDENKEMPER

18.1.	Einführung	1017
18.1.1	Vorbemerkungen	1017
18.1.2	Epidemiologie	1018
18.1.3	Bakteriologie	1018
18.1.4	Untersuchungsmaterial	1020
18.2.	Die tuberkulöse Infektion	1021
18.2.1	Pathogenese	1021
18.2.2	Immunreaktion	1021
18.3	Krankheitsablauf	1022
18.3.1	Primäre Lungentuberkulose	1022
18.3.2	Postprimäre Lungentuberkulose	1024
18.3.3	Extrapulmonale Tuberkulose	1026
18.4	Klinisches Bild	1026
18.4.1	Primäre Lungentuberkulose	1026
18.4.2	Postprimäre Lungentuberkulose	1027
18.4.3	Extrapulmonale Tuberkulose	1032
18.5	Therapie	1033
18.5.1	Chemotherapie	1033
18.5.2	Symptomatische Therapie	1036
18.5.3	Chirurgische Therapie	1037
18.6	Präventive Maßnahmen	1037
18.7	Nicht-tuberkulöse (sog. atypische) Mykobakteriosen	1037
	Weiterführende Literatur	1038

18.1 Einführung

18.1.1 Vorbemerkungen

Die Tuberkulose ist eine meldepflichtige Infektionskrankheit, die beim Menschen fast ausschließlich durch das Mycobacterium tuberculosis hervorgerufen wird.

Erkrankungen durch das Mycobacterium bovis sind nach Ausrottung der Rindertuberkulose in den Industrieländern eine Rarität, spielen aber in der dritten Welt weiter eine wichtige Rolle. Das Mycobacterium africanum kommt nur in Westafrika als Erreger vor.

Die nicht-tuberkulösen, sogenannten „atypischen“ Mykobakteriosen, die in der Regel bei lokalen oder generalisierten Abwehrschwächen auftreten und nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden, rechnen nicht zur Tuberkulose.

Noch zu Beginn dieses Jahrhunderts war die Tuberkulose bei uns führende Todesursache. Im Jahre 1990 starben in Deutschland immer noch 1232 Personen an Tuberkulose, davon mehr als 900 an aktiven, vorwiegend pulmonalen Manifestationen.

Damit ist die Tuberkulose auch heute noch bei uns – trotz AIDS mit 715 Todesfällen – die häufigste zum Tode führende Infektionskrankheit.

Der Rückgang der Tuberkulose in den Industrieländern zeigte sich schon vor der Ära der Chemotherapie eingangs der 50er Jahre. Dies war zum einen Folge der verbesserten hygienischen und fürsorgerischen Maßnahmen einschließlich BCG-Impfung und Röntgen-Reihenuntersuchung, zum anderen aber auch Folge einer natürlichen Selektion mit einer gegenüber der Tuberkulose widerstandsfähigeren Bevölkerung.

Die bislang stetige Abnahme der jährlichen Neuerkrankungen sowie die gute Wirksamkeit der antituberkulösen Medikamente scheinen zu einer gewissen Sorglosigkeit im Verhalten gegenüber der Tuberkulose zu verleiten. In neueren Berichten über Sektionsergebnisse aus den verschiedenen Industrieländern fällt jedenfalls die relative *Zunahme der klinisch unentdeckt gebliebenen Tuberkulosen* auf. Offenbar wird die Tuberkulose zu selten in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen.

Daher liegt im Rückgang der Tuberkulose durchaus die *Gefahr des erneuten Anstiegs;* hinzu kommen die zusätzlichen Risiken im Zusammenhang mit AIDS, die in den USA bereits wieder zu einer höheren Tuberkuloseinzidenz geführt haben. Auch *bei uns ist die Zahl der an offener, ansteckungsfähiger Tuberkulose Neuerkrankten* in den letzten Jahren nicht wie erwartet weiter abgefallen, sondern relativ konstant geblieben, so daß die Tuberkulose wieder ernster genommen werden muß.

18.1.2 Epidemiologie

Weltweit wird die Zahl der hochinfektiösen Tuberkulosekranken auf *10 bis 15 Millionen* geschätzt. In den Entwicklungsländern erkranken 4 bis 5 Millionen Menschen jährlich neu, *etwa 3 Millionen sterben an dieser dort häufigsten und das Leben am meisten gefährdenden Infektionskrankheit*. Besonders in den afrikanischen Ländern südlich der Sahara findet sich ein oftmaliges *Zusammentreffen von AIDS und Tuberkulose*, welches mit einer hohen Letalität behaftet ist.

Ganz anders sieht die Situation bei uns und in den vergleichbaren Industriestaaten aus. Hier nahm bislang die Tuberkulose innerhalb eines Jahrzehnts jeweils um die Hälfte ab (Abb. 18.1). Bliebe es bei diesem Trend, würde sie in 25 Jahren nur etwa 10 % der heutigen Erkrankungsziffern ausmachen und in wenigen Jahrzehnten zu den höchst seltenen Infektionskrankheiten gehören. Die Statistiken der letzten Jahre, die vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) 1992 veröffentlicht wurden, lassen zwar einen deutlichen Rückgang der Gesamtzahl von Neuerkrankungen in den alten und neuen Bundesländern erkennen, *jedoch ist die absolute Zahl der an offener Lungentuberkulose Erkrankten weitgehend konstant geblieben* (Abb. 18.1). Bei etwa drei Viertel werden die Tuberkelbakterien bereits mikroskopisch im Direktpräparat des Auswurfs nachgewiesen, was die eigentliche Infektionsgefährdung ausdrückt. Der Anteil der Ausländertuberkulose ist in den alten Bundesländern mit 15 % gleich geblieben (Abb. 18.1) und somit auch nicht verantwortlich für die fehlende Abnahme der offenen Lungentuberkulose. Auffällig ist, daß sich das Auftreten der Tuberkulose *innerhalb der deutschen Bevölkerung in die hohen Altersgruppen* verschiebt (Abb. 18.2).

1990 betrug die Zahl der Neuerkrankungen in den alten Bundesländern 12 184 (Inzidenz 19,6 Fälle auf 100 000 Einwohner) und in der früheren DDR 2496 Neuerkrankungen (Inzidenz von 15,2). Dabei handelte es sich in den alten Bundesländern bei 10 641 Fällen um eine Lungentuberkulose, wovon bei 6246 (59 %) ein Nachweis von Tuberkulosebakterien erfolgte, und in 1543 Fällen (13 %) um eine Tuberkulose anderer Organe. In 2740 Fällen waren Ausländer betroffen. Dies entspricht einer Inzidenz von 66,1 auf 100 000 in den alten Bundesländern lebenden Ausländer. Damit ist die Erkrankungshäufigkeit bei Ausländern dreimal so hoch; besonders ist hier die Altersgruppe zwischen 20 und 60 Jahren betroffen.

18.1.3 Bakteriologie

Die Mykobakterien sind gerade oder leicht gebogene Stäbchen, die 1–10 µm lang und 0,2 bis 0,6 µm breit und nicht beweglich sind. Das Mycobacterium tuberculosis ist 1–4 µm lang (Entdeckung durch Robert Koch 1882). Es besitzt eine *äußere Wachshülle, welche für seine besonderen Eigenschaften verantwortlich ist*. So wird der Widerstand gegenüber physikalischen Einflüssen wie Dehydration und gegen chemische Einflüsse wie Desinfizienzien verstärkt. Seine schwierige Anfärbbarkeit ist auch für die verspätete Entdeckung und die Bezeichnung als *„säure- und alkoholfest“* verantwortlich. Durch Hitze und ultraviolette Strahlen kann es leicht abgetötet werden. Außerhalb des Körpers kann es bis zu 3 Monate überleben. *Es vermehrt sich nur bei Körpertemperaturen und ist ausgesprochen aerob, wodurch sich die bevorzugte Lokalisation in Körperregionen mit hohen Sauerstoffspannungen erklärt*. In Geweben mit saurem und sauerstoffarmem Milieu wird sein Wachstum

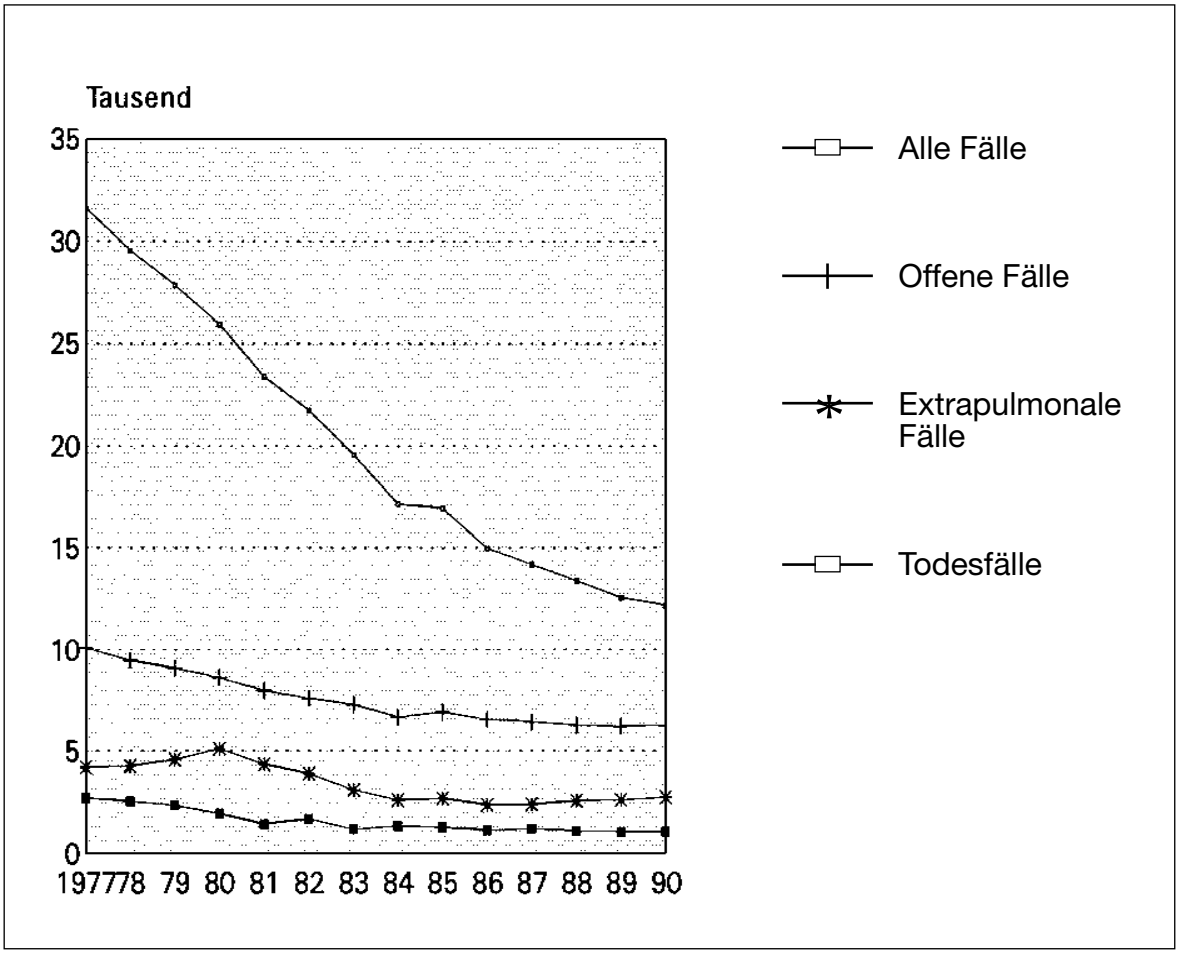


Abb. 18.1 Entwicklung der Tuberkulose 1977–1990 am Beispiel der BRD – alte Bundesländer. Neuzugänge (Gesamtfälle, offene Lungentuberkulosen, Gesamtfälle bei Ausländern) und Todesfälle

verlangsamt oder sogar eingestellt („dormant persister").

Der genaue Schädigungsmechanismus des Tuberkelbakteriums ist nicht bekannt. Es produziert weder Toxine noch enthält es Endotoxine. Es wird durch Makrophagen phagozytiert und eingeschlossen in Phagosomen. Da es aber die Kopplung von Phagosomen und Lysosomen stört, verhindert es seine Abtötung durch die Makrophagen. *Die Zellschädigung ist wahrscheinlich Folge der Freisetzung von lysosomalen Enzymen*. Dies ist besonders auffallend bei primär erkrankten Personen *ohne spezifische Immunität*, da hier eine *deutliche Tendenz zur Gewebedestruktion und -verflüssigung* besteht. Patienten mit vorhandener *spezifischer Immunität* zeigen dagegen eine *vermehrte zelluläre Antwort* und eine deutliche *Tendenz zur Fibrosebildung*.
Der mikroskopische Nachweis der „säurefesten Stäbchen" erfolgt mit der *Ziehl-Neelsen-Färbung*, die quantitativen Schätzungen nach *Gaffky*. Die Fluoreszensmikroskopie nach Auramin-Färbung weist eine größere diagnostische Treffsicherheit auf, ist aber aufwendiger.

Eine kulturelle Anzüchtung ist für die Typisierung und für die Empfindlichkeitsprüfung gegenüber den antituberkulösen Medikamenten notwendig. Da M. tuberculosis ein langsam wachsender Organismus ist, liegt das endgültige Ergebnis der Kulturen *erst nach 6 bis 12 Wochen vor*.

Schnellere Kulturverfahren, die den kulturellen Nachweis bereits nach zwei Wochen ermöglichen (Radioisotopenverfahren „*Bactec*") sind aufwendiger und teuer. Tierversuche (Meerschweinchen) sind heute nur noch äußerst selten indiziert.

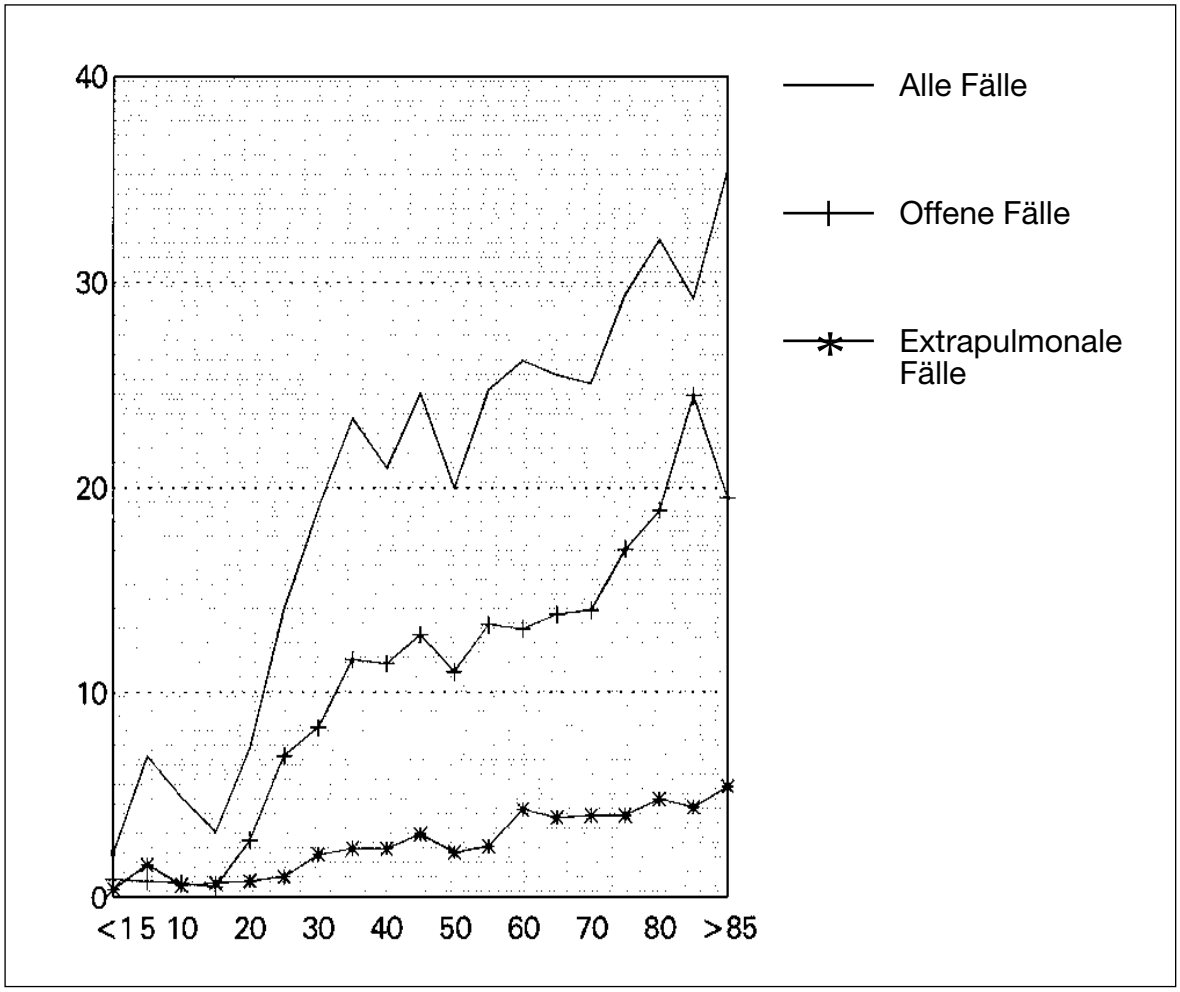


Abb. 18.2 Inzidenz der Tuberkulose 1990 nach Altersgruppen (BRD, alte Bundesländer) Neuzugänge je 100 000 Einwohner gleichen Alters (jeweils 5 Jahre zusammen) (Gesamtfälle, offene Lungentuberkulosen, extrapulmonale Lungentuberkulosen)

Besonders empfindlich sind die kürzlich entwickelten molekularbiologischen Verfahren mit *Gensonden mittels Polymerase-Kettenreaktion*, die für die Zukunft nicht nur einen sehr raschen (innerhalb 48 Stunden) und erhöhten Nachweis versprechen, sondern auch eine genauere Identifizierung. Allerdings sind hiermit auch falschpositive Ergebnisse verbunden.

Erst die kulturelle Züchtung der Bakterien erlaubt die Überprüfung ihrer Empfindlichkeit gegenüber Antituberkulotika. Diese *Resistenzbestimmung* ist wünschenswert, um eine primäre Resistenz oder eine spätere Resistenzentwicklung unter Therapie (sekundäre Resistenz) zu erfassen und die Therapie danach auszurichten.

18.1.4 Untersuchungsmaterial

Der aus dem Bronchialbaum stammende Auswurf ist bei der Lungentuberkulose am geeignetsten für den direkten mikroskopischen Nachweis und die kulturelle Züchtung. Wenn nur wenig Sputum produziert wird, ist das *morgendlich ausgehustete Sekret am besten geeignet*. Bei ungenügender Sputumproduktion kann versucht werden, diese durch Inhalation einer hochprozentigen NaCl-Lösung zu induzieren.

Um im Sputum einen verläßlichen färberisch-positiven Nachweis zu führen, muß die Anzahl der Bakterien 5000/ml übersteigen. Dies ist meist nur bei kavernösen pulmonalen Erkrankungen der Fall.

Die Wahrscheinlichkeit einer positiven Kultur ist groß, wenn die Anzahl der Bakterien 100/ml übersteigt.

Bei Verdacht auf Lungentuberkulose sollten *wenigstens drei Sputumproben* untersucht werden.

Bei keimarmem Material sind auch häufigere Untersuchungen indiziert.

Andere Verfahren sind die Gewinnung von Kehlkopfspülwasser oder die Magensaftuntersuchung, letztere besonders bei Kindern.

Methode der Wahl ist aber heute bei Verdacht auf Tuberkulose und fehlendem Nachweis im Sputum die *fiberbronchoskopische Gewinnung von Sekret aus der Lungenperipherie*.

Bei Verdacht auf *extrapulmonale Tuberkulosen* sollten die entsprechenden Materialien wie Urin, Prostatasekret, Menstruationsblut, Liquor sowie Bioptate von betroffenem Gewebe mikroskopisch und kulturell untersucht werden. *Dies setzt aber voraus, daß an die Möglichkeit einer Tuberkulose gedacht wird und daß bioptisch oder operativ gewonnenes Gewebe nicht komplett in Formalinlösung fixiert wird.*

Der *histologische* Nachweis von typischen tuberkulösen Veränderungen mit *verkäsenden Epitheloidzellgranulomen* ist zwar diagnostisch äußerst wertvoll, jedoch letztendlich *nur im Zusammenhang mit dem Nachweis von Tuberkelbakterien beweisend*, da auch andere Krankheiten zu Granulombildungen führen. Dies gilt besonders für die Sarkoidose, bei der sich jedoch keine Nekrose (Verkäsung) findet.

18.2 Die tuberkulöse Infektion

18.2.1 Pathogenese

Bei der Lungentuberkulose handelt es sich um eine *Tröpfcheninfektion durch Inhalation* von Tuberkelbakterien, die von Menschen mit einer offenen Tuberkulose ausgehustet werden. Bei den heute seltenen Nahrungsmittelinfektionen durch infizierte Milch können die Mundschleimhaut, die Tonsillen und die Ileozökalregion des Darms Eintrittspforten sein. Bei Läsionen der Haut kann eine Infektion auch hier einmal primär erfolgen.

Nicht jede Übertragung von Tuberkelbakterien führt zu einer klinisch faßbaren Erkrankung. Diese hängt von der individuellen Resistenzsituation des Organismus und von der Anzahl der in die Alveolen gelangten Bakterien sowie ihrer Virulenz ab.

Die natürliche Resistenz hängt höchstwahrscheinlich von einer genetischen Disposition ab, jedoch auch vom Ernährungszustand und dem gleichzeitigen Vorhandensein anderer Infektionen und Krankheiten. Das *Hauptrisiko besteht bei jugendlichen Heranwachsenden*, jedoch kann die initiale Infektion jederzeit während der Kindheit, aber auch im Erwachsenenalter erfolgen. Gewöhnlich genügt nicht ein nur gelegentlicher Kontakt, sondern in der Regel ist zur Übertragung ein *enger Kontakt* innerhalb der Familie oder der unmittelbaren Umgebung notwendig. *Prädisponierende Krankheiten* sind *Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alkoholabusus, Zustand nach Magenresektion, Silikose (Silikotuberkulose), weiterhin eine immunsuppressive Therapie (systemische Glucocorticosteroide, Transplantationen)* und heute besonders das *erworbene Immundefekt-Syndrom* (AIDS).

18.2.2 Immunreaktion

Der natürliche Ablauf der Infektion mit M. tuberculosis wird wesentlich durch die *Ausbildung einer spezifischen Immunität* bestimmt. Die erste Phase, die primäre Infektion, erfolgt bei Personen ohne spezifische Immunität. In der folgenden Phase, der postprimären Tuberkulose, hat sich bereits eine spezifische Immunität ausgebildet, die *zellulär vermittelt ist und durch die positive Tuberkulinreaktion nachgewiesen werden kann*. Der Nutzen anderer Nachweisverfahren des Immunstatus, z.B. durch zirkulierende Antikörper, ist bislang unbefriedigend.

Die *Tuberkulinreaktion* beruht auf einer Überempfindlichkeit gegen Eiweißbestandteile der Mykobakterien, insbesondere von M. tuberculosis und M. bovis. Diese Tuberkulinallergie kann durch M. tuberculosis und andere Mykobakterien oder durch Tuberkuloseschutzimpfung (BCG-Impfung) erworben werden. Es handelt sich um eine *allergische Reaktion vom verzögerten Typ (Typ IV). Sie tritt im Mittel 6 Wochen nach der primären Infektion* mit Tuberkelbakterien auf.

Die *Tuberkulin-Testung* wird mit gereinigtem Tuberkulin durchgeführt, das ein durch fraktio-

nierte Filtration aus Tuberkelbakterien gewonnenes Tuberkuloprotein ist.

Die intrakutane Testung wird entweder mit Stempeltests wie dem *Tubergen-Test* (10 IE) oder dem *Tine-Test* (5 IE) auf der Unterarm-Innenseite vorgenommen. Bei dringendem Verdacht auf eine Tuberkulose empfiehlt sich die Testung nach *Mendel-Mantoux* mit ansteigenden Stärken von 0.1, 1, 10, 100 (und 1000) IE Die Ablesung erfolgt jeweils *drei Tage nach der Injektion*, dabei ist *jede tastbare Induration als positive Reaktion* zu werten.Hautrötungen allein sind als negativ anzusehen. Bei schwacher oder unklarer Reaktion sollte die Testung mit gleicher oder stärkerer Konzentration wiederholt werden.

Besonders für *epidemiologische Fragestellungen* besitzt der Tuberkulin-Test zentrale Bedeutung. Zusätzlich hat er aber auch als Folge des Rückgangs der Tuberkulose in den Industrieländern *für die klinische Diagnostik und Differentialdiagnostik* zunehmend an Wert gewonnen. *Ein negativer Ausfall schließt eine Tuberkulose aber nicht in jedem Fall aus*, insbesondere nicht bei Miliartuberkulose und Meningitis tuberculosa. Auch bei angeborenem oder erworbenem Immunmangel-Syndrom sowie unter immunsuppressiver Therapie (Glucocorticosteroide u. a.) kann eine Reaktion auf Tuberkulin fehlen. Eine verminderte oder fehlende Tuberkulinreaktion findet man auch bei HIV-Infizierten und Sarkoidose sowie nach Virusinfekten (Masern, Windpocken), nach Schutzimpfungen (Masern, Mumps), und bei malignen Lymphomen mit Verlust der zellulären Immunität.

18.3 Krankheitsablauf

18.3.1 Primäre Lungentuberkulose

Nach der Infektion als Folge der Inhalation von Tuberkelbakterien in die Alveolen entwickelt sich ein *kleiner Herd in den Lungen, dessen Lokalisation durch die Ventilationsverteilung bestimmt wird und daher am häufigsten in den mittleren und unteren Lungenfeldern anzutreffen* ist.

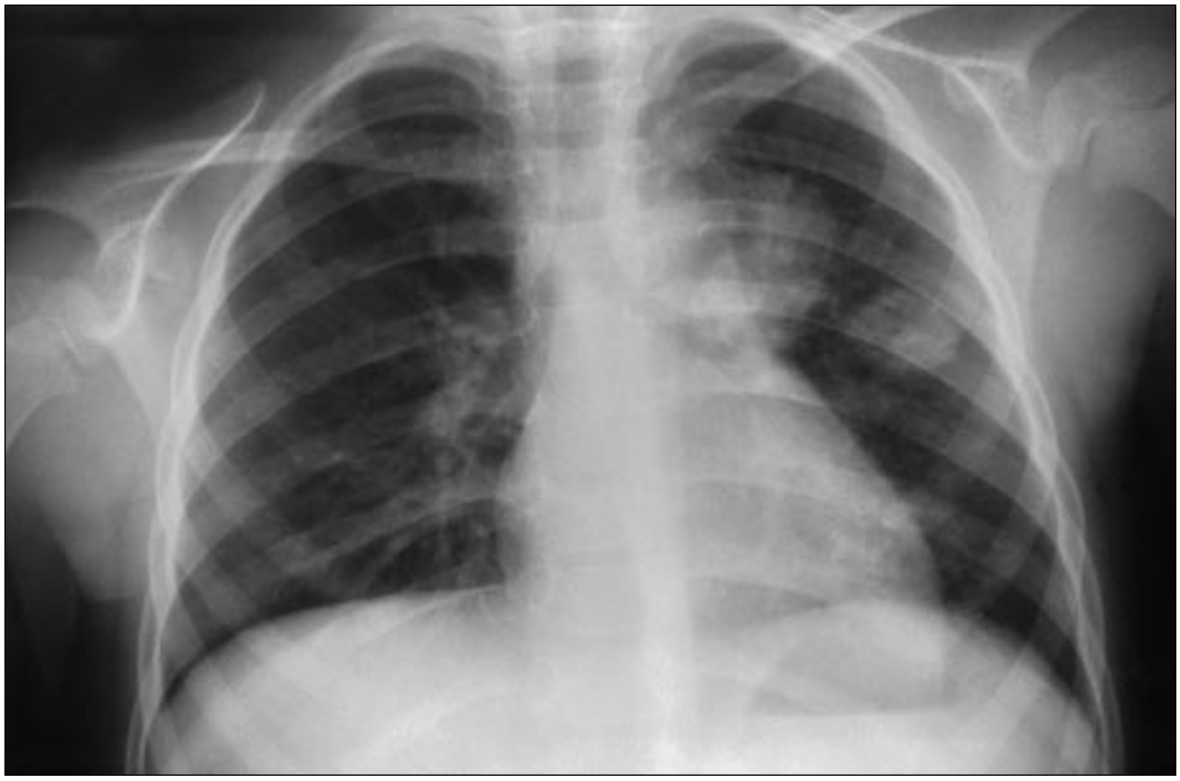


Abb.18.3 Primärkomplex mit Lungenherd im linken Mittelgeschoß und paratrachealen Lymphknotenvergrößerungen bei einem dreijährigen Mädchen, welches durch Tuberkulinkonversion auffällig geworden war. Der Nachweis von Tuberkelbakterien erfolgte in der Bronchialabsaugung.

Bereits früh im Stadium der Primärinfektion, wohl schon innerhalb von wenigen Stunden, werden die Bakterien über die Lymphbahnen zu den *regionalen Lymphknoten* transportiert, wo sie eine deutliche Reaktion hervorrufen. Den Lungenherd und die Lymphknotenreaktion bezeichnet man als *Primärkomplex* (Abb. 18.3).

In dieser ersten Phase, die etwa 6 Wochen andauert, vermehren sich die Bakterien, werden von Makrophagen phagozytiert und bilden Herde mit Exsudation und zellulärer Infiltration. Die ursprünglichen Makrophagen und Monozyten werden umgewandelt in sogenannte Epitheloidzellen und bilden Granulome, die meist auch Riesenzellen enthalten (*Epitheloidzellgranulome*). Die Tuberkel als charakteristische Herde der Tuberkulose werden *durch eine Zusammenballung dieser Granulome* gebildet. Innerhalb dieser Herde kommt es zur zentralen Nekrobiose und Nekrose mit Tendenz zur Verflüssigung, ein Vorgang, der als *Verkäsung* bezeichnet wird.

Das Ausmaß der Reaktion hängt von der Zahl und der Virulenz der Keime, der angeborenen Resistenz und der Reaktionsfähigkeit des Organismus ab.

Bei ungünstiger Abwehrlage herrschen exsudative Veränderungen vor, während bei günstiger immunbiologischer Lage vorwiegend produktive Veränderungen auftreten.

In den meisten Fällen verläuft die Primärtuberkulose *klinisch latent* ab und läßt sich nur anhand der entstandenen Allergie mittels der Tuberkulinreaktion nachweisen *(Tuberkulinkonversion)*.

Diese entwickelt sich *3 bis 12 Wochen nach der Primärinfektion*. In der Regel heilt der Primärkomplex ab. Der periphere Lungenherd löst sich über die nächsten Monate auf oder hinterläßt eine kleine fibrotische oder verkalkte Narbe. Das käsige Material in den Hiluslymphknoten wird reabsorbiert und die Abheilung erfolgt ebenfalls meist mit einer Verkalkung (verkalkter Primärkomplex, Abb. 18.4).

Bei weniger als 10 % der Betroffenen zeigen sich gering ausgeprägte Symptome. Je jünger der Mensch ist, desto eher kann es zu einer schwereren Erkrankung mit einem Auftreten von Miliartuberkulose und/oder tuberkulöser Meningitis kommen. Der gesamte Ablauf der Primärinfektion ist normalerweise nach etwa einem Jahr beendet.



Abb. 18.4 Verkalkter Primärkomplex mit verkalktem Primärherd im rechten Mittelgeschoß und verkalkten Lymphknoten am rechten oberen Hilus bei einem zehnjährigen Mädchen.

Bereits im frühen Stadium können die Tuberkuloseerreger in das Blut gelangen und sich überall im Körper ansiedeln. Bevorzugt sind dabei Gewebe, *die eine hohe Sauerstoffspannung bieten* wie die Lungenspitzen, die Metaphysen der langen Knochen und das zentrale Nervensystem. Der Wachstumsprozeß findet relativ langsam statt und geht eher über Monate und Jahre als über Tage und Wochen.

Im weiteren Verlauf der Primärinfektion kann es zu verschiedenen Komplikationen kommen, z. B. einer fortschreitenden Erkrankung an der Stelle der Lungenbeherdung. Dies ist zwar ungewöhnlich, führt aber dann zu Einschmelzungen (Kavernen) wie bei typischen postprimären Herden, jedoch eher mit ungewöhnlicher Lokalisation.

Der Herd kann sich aber auch zu einem *Tuberkulom* mit Bildung eines umschriebenen Rundherdes weiterentwickeln, der meist verkalkt ist und dauerhaft bestehen bleibt. In späteren Jahren kann hier der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom entstehen.

Durch die vergrößerten Hiluslymphknoten kann es auch zu einer Kompression von Bronchien mit Atelektase bzw. Dystelektase kommen (Abb. 18.5, Abb. 18.6). Bei Verkleinerung der Lymphknoten kann die Lunge wieder belüftet werden. Es kann aber auch ein bleibender Kollaps besonders im Mittellappen, der Lingula und den Unterlappen resultieren. Da die atelektatischen Lappen *häufig bronchiektatisch* verändert sind, können sie später Beschwerden mit rezidi-

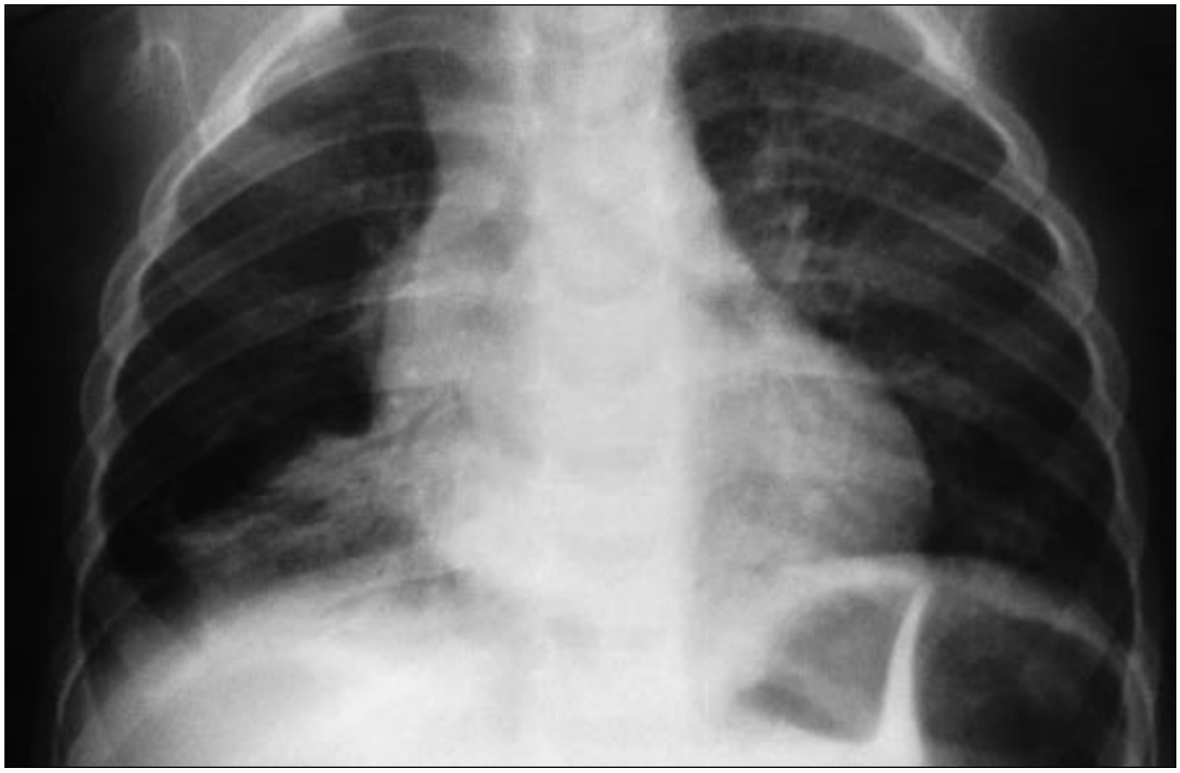


Abb. 18.5a Mittellappen-Dystelektase durch tuberkulösen Lymphknoteneinbruch in den Zwischenbronchus bei einem eineinhalbjährigen Mädchen a: Thoraxübersicht

vierenden Infekten und Hämoptysen auslösen. Selten verursachen die vergrößerten Lymphknoten über einen Ventilmechanismus ein distales obstruktives Emphysem.

Die vergrößerten Lymphknoten können auch *in den Bronchus perforieren und eine bronchogene Aussaat* der Tuberkulose in beide Lungen herbeiführen. Der Lungenherd des Primärkomplexes kann direkten Anschluß an die Pleura gewinnen und einen tuberkulösen *Pleuraerguß* verursachen. Schließlich kann die hämatogene Streuung eine *Miliartuberkulose* hervorrufen.

18.3.2 Postprimäre Lungentuberkulose

Auch wenn die Primärinfektion anscheinend ausheilt, können die Tuberkuloseerreger für viele Jahre quasi im Winterschlaf („dormant persister“) mit Minimalstoffwechsel verharren, da sie normalerweise durch die Immunreaktion allein nicht abgetötet werden. Bei veränderter Immunabwehrlage können diese Erreger wieder aktiviert werden (Reaktivierung) und dann zur postprimären Tuberkulose führen.



Abb. 18.5b Mittellappen-Dystelektase durch tuberkulösen Lymphknoteneinbruch in den Zwischenbronchus bei einem eineinhalbjährigen Mädchen b: seitliche Thoraxübersicht.

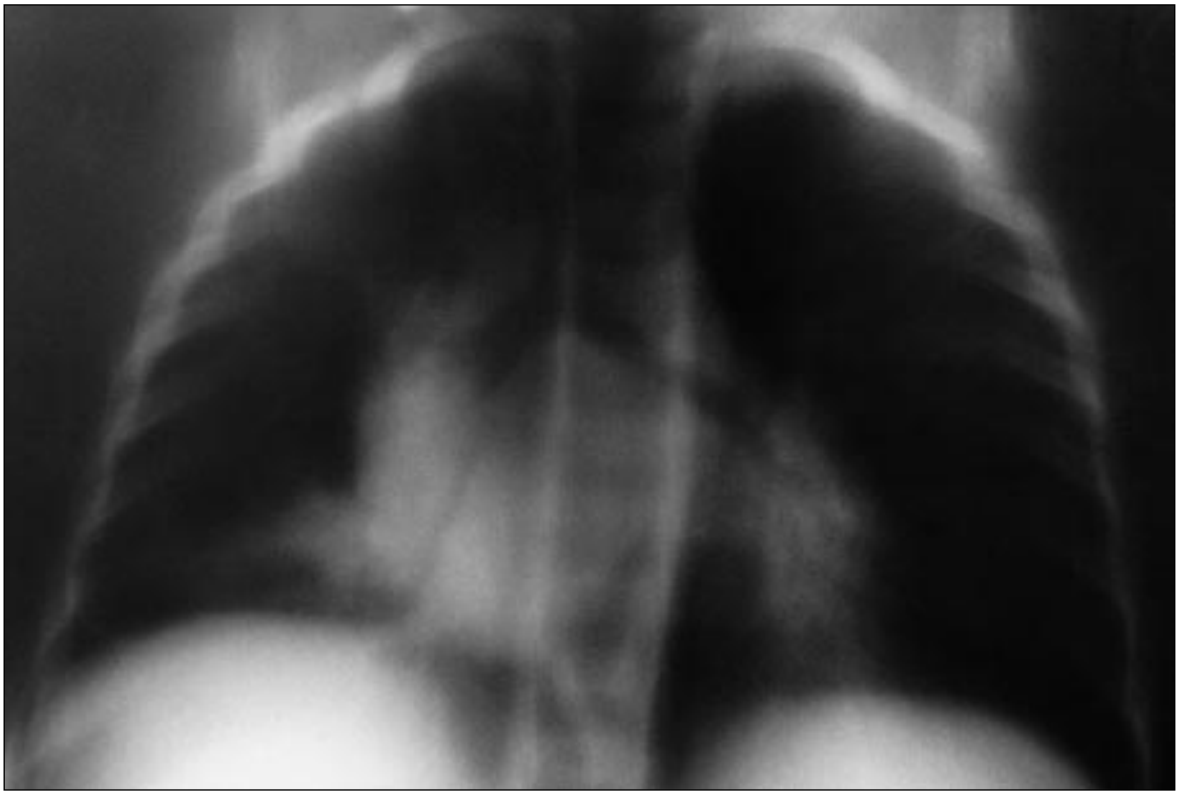


Abb. 18.5c Mittellappen-Dystelektase durch tuberkulösen Lymphknoteneinbruch in den Zwischenbronchus bei einem eineinhalbjährigen Mädchen c: Tomographie.



Abb. 18.6 Dystelektase in der rechten Unterlappenspitze bei Lymphknoteneinbruch in den Zwischenbronchus und vergrößerten Lymphknoten rechts paratracheal bei einem 46jährigen Mann.

Eine postprimäre Tuberkulose kann aber auch durch erneute Infektion mit Erregern von außen *(Reinfektion)* erfolgen.

Die histologischen Veränderungen sind durch *stärkere zelluläre Antwort, geringere Verkäsung und geringere Lymphknotenbeteiligung* charakterisiert, da ja bereits eine spezifische Immunität mit besserer Abwehrlage vorliegt. Auch zeigt die postprimäre Erkrankung wesentlich *seltener eine hämatogene Streuung*. Die postprimäre Krankheit ist am häufigsten in *Geweben mit hoher Sauerstoffspannung*. Daher und wegen ihrer Kreislauffilterfunktion ist die *Lunge am meisten betroffen (66–80 % der Fälle)*. Weitere häufige Lokalisationen sind das Skelettsystem und die Lymphknoten, jedoch können alle Gewebe entsprechend der hämatogenen Aussaat zum Zeitpunkt der Primärinfektion betroffen sein.

Die postprimäre Erkrankung beginnt gewöhnlich mit einer kleinen, unregelmäßig begrenzten pneumonischen Verschattung. *Das Fortschreiten variiert in Abhängigkeit vom Immunstatus*. Bei Patienten mit *hoher Immunität* können solche Herde *ohne Symptome* ausheilen und werden oft nur zufällig auf Routineröntgenaufnahmen entdeckt.

Das andere Extrem stellen Herde mit rascher, ausgedehnter und kavernöser Progredienz sowie einem sich schnell verschlechternden klinischen

Zustand dar. *Bei den meisten Patienten mit Lungentuberkulose handelt es sich aber um einem mehr chronischen Verlauf mit Neigung zum Rezidiv.* Verkäsungen sind weniger ausgeprägt, aber möglich. Oft stellen sich deutliche narbige Verziehungen ein. Bei Anschluß an das Bronchialsystem kann der Inhalt der verkäsenden Herde bronchogen gestreut werden und zu den klassischen Kavernen führen, in denen die Tuberkelbakterien optimale Bedingungen für ihre Vermehrung finden. Die Krankheit wirkt sich dann auch klinisch stärker aus, außerdem steigt die Infektionsgefahr.

In den Zeiten ohne chemotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten reichte das klinische Spektrum vom rasch fortschreitenden, tödlich endenden Verlauf bei Abwehrgeschwächten bis zur chronischen, häufig exazerbierenden Krankheit über das gesamte Erwachsenenleben. *Dagegen vernichtet die wirksame antituberkulöse Behandlung praktisch alle infektiösen Erreger*, so daß die Patienten heute unter einer Behandlung fast ausnahmslos gesunden. *Schwierigkeiten* können allerdings *bei stärkerer Reduktion der Abwehrlage* (wie bei *HIV-Infektion* oder bei einer Behandlung mit Zytostatika oder Corticosteroiden) bestehen. Hier können latent verbliebene Erreger die Tuberkulose erneut reaktivieren.

Da die postprimären Lungenveränderungen häufig mit deutlicher Fibrosierung und Schrumpfung verbunden sind, können Verziehungen der Bronchien und *Bronchiektasen* auftreten. Diese sind nicht selten Ursache für kleinere *Hämoptysen*. Dagegen sind *stärkere Hämoptysen mit Kavernenbildungen und Gefäßarrosionen im akuten Krankheitsgeschehen verbunden.*

18.3.3 Extrapulmonale Tuberkulose

Eine *primäre extrapulmonale Infektion* kann prinzipiell zwar in allen Haut- und Schleimhautbereichen auftreten, die mit Tuberkelbakterien in Kontakt kommen. Jedoch gehören diese Infektionen in den Industrieländern zu den *ausgesprochenen Raritäten*, nachdem die Rindertuberkulose, die, über die Milch übertragen sich vorwiegend in den Tonsillen, Halslymphknoten sowie im Darmtrakt manifestierte, ausgerottet ist. Voraussetzung für die äußerst seltene primäre Infektion der Haut, z. B. im Rahmen einer Laborinfektion, ist eine Hautverletzung.

Daher ist eine extrapulmonale Tuberkulose in den Industrieländern so gut wie immer Folge einer hämatogenen Aussaat in die verschiedensten Organe im Rahmen der primären oder postprimären Lungentuberkulose.

Diese extrapulmonalen Herde können spontan ausheilen, sich schubweise langsam lokal ausbreiten *(Organtuberkulose)* oder zu einer *Miliartuberkulose* – bei massiver Bakterienaussaat und herabgesetzter Abwehrlage – führen.

Die *Organtuberkulosen* haben *oft sehr lange, manchmal über Jahrzehnte dauernde Latenzzeiten*, die zwischen der primären Aussaat und dem klinischen Auftreten der Organmanifestationen liegen.

Im Jahre 1990 betrug die Anzahl der Neuzugänge mit extra-pulmonaler Tuberkulose in Deutschland 1981. Dies entspricht einem Anteil von 13,5% aller Neuzugänge an Tuberkulose. Am häufigsten vertreten waren die *peripheren Lymphknoten* mit 716 Kranken, gefolgt vom *Urogenitaltrakt* mit 643 Kranken, dem *Knochen- und Gelenksystem* mit 216 Kranken und den *Meningen* mit 41 Kranken. Sonstige Organe waren in 365 Kranken betroffen. Im Gebiet der alten Bundesländer war der Anteil bei den Deutschen mit 12% nur etwas geringer als bei den Ausländern mit 14%. *Haupttodesursachen* waren neben der *Meningitis* (18 Kranke) 39 Miliartuberkulosen. An einer aktiven Tuberkulose sonstiger extrapulmonaler Organe starben 32 Patienten.

18.4 Klinisches Bild

Bei hoher Tuberkuloseinzidenz eines Landes erfolgt die primäre Infektion meist im frühen Kindesalter. Dagegen verschiebt sie sich bei niedriger Inzidenz weiter in das Jugend- oder auch in das Erwachsenenalter.

18.4.1 Primäre Lungentuberkulose

Bei der Primärinfektion zeigen sich keine charakteristischen Symptome. Häufig verläuft die Infektion latent und wird erst später zufällig im Röntgenbild (Abb. 18.4) oder anhand eines positiven Tuberkulintestes erkannt. Gelegentlich finden sich eine Einschränkung im Allgemeinbefinden, Gewichtsabnahme oder Konzentrationsstörungen, seltener ist initiales Fieber oder

das Bild eines grippalen Infektes zu beobachten. Wichtig ist, nach *Infektionsquellen* in der Familie, im Kindergarten, in der Schule, bei Erwachsenen auch am Arbeitsplatz und im Bekanntenkreis zu forschen.

Die *Röntgen-Aufnahme* zeigt charakteristischerweise im floriden Stadium den peripheren Lungenherd sowie eine Vergrößerung der Hiluslymphknoten (*Primärkomplex* [Abb.18.3]). Gelegentlich kann sich die Tuberkulose, ausgehend von den Lymphknoten, zu einem selbständigen Krankheitsbild weiterentwickeln. Auch hier können Krankheitszeichen fehlen oder uncharakteristisch bleiben.

Bei *Lymphknoteneinbrüchen* in die Bronchien kann es zu Verlegungen der Bronchien und *retrostenotischen Erscheinungen* wie Atelektase bzw. Dystelektase oder Retentionspneumonie, vorwiegend in *Lingula oder Mittellappen, kommen* (Abb. 18.5, Abb. 18.6). *Die Diagnose wird aufgrund des Röntgenbildes, der positiven Tuberkulinreaktion und ggf. aufgrund des Tuberkelbakteriennachweises gestellt*. Letzterer ist besonders beim Lymphknoteneinbruch, bei welchem eine Bronchoskopie indiziert ist, gut möglich.

Differentialdiagnostisch gilt es andere Krankheiten mit mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen wie Sarkoidose, maligne Lymphome oder auch Metastasen solider Karzinome auszuschließen.

Hauptkomplikationen der primären Lungentuberkulose sind die Miliartuberkulose und die tuberkulöse Meningitis, die *umso eher* auftreten, *je früher die primäre Infektion* erworben wird.

Die respiratorischen Symptome bei der *Miliartuberkulose* stehen eher im Hintergrund, am auffälligsten ist die Klinik im Sinne einer *schweren Allgemeinerkrankung*. Auskultatorisch finden sich meist keine pathologischen Geräusche. Röntgenologisch zeigen sich *miliare kleinste Herdschatten, die über alle Lungenfelder ausgebreitet sind*.

Die *tuberkulöse Meningitis* ist heute *selten* geworden. Hierin liegt aber auch die *Gefahr, daß sie nicht oder zu spät erkannt wird*.

Neben dem Lymphknoteneinbruch in das Bronchialsystem ist auch ein Durchbrechen des tuberkulösen Lungenherdes in die *Pleura mit Ausbildung eines Ergusses* möglich. Dieser bildet sich bei jüngeren Patienten häufig *ohne Behandlung* zurück, jedoch besteht dann das *erhöhte Risiko einer späteren postprimären Tuberkulose*. Heute hat sich das Auftreten eines tuberkulösen Pleuraergusses in den Industrieländern *in die höheren Altersklassen verschoben*. Immer sollte die histologische und/oder bakteriologische Diagnosestellung, am besten mittels Thorakoskopie, angestrebt werden.

Gelegentlich kommt es im Rahmen der Primärinfektion zur Ausbildung eines *Erythema nodosum*, auch die seltene konjunktivitische Reizung *(Phlyktaene)* ist als erstes Zeichen einer Infektion möglich. Meist fällt in diesen Fällen die Tuberkulinreaktion bereits positiv aus.

18.4.2 Postprimäre Lungentuberkulose

Die postprimäre Tuberkulose der Lunge reicht von minimalen röntgenologischen Veränderungen bis zur schweren kavernösen Destruktion beider Lungen oder bis zur Miliartuberkulose.

Anamnestisch muß nach Hinweisen auf eine frühere tuberkulöse Erkrankung in der *Familie und im Freundes- und Bekanntenkreis* geforscht werden, aber auch in der *eigenen Vorgeschichte* des Patienten nach früheren *Lungenkrankheiten*, nach einer *Rippenfellentzündung* und nach möglichen extrathorakalen Beteiligungen wie *Halslymphknotenschwellungen, Erkrankungen des Skelett- oder des Urogenitalsystems*.

Zu fahnden ist auch nach prädisponierenden Krankheiten wie Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alkoholkrankheit, Magenresektion, Silikose, immunsuppressiver Therapie und anderen Immundefekten, besonders nach einer HIV-Infektion.

Symptomatik. Die Beschwerden, bei denen zwischen respiratorischen und allgemeinen Symptomen unterschieden werden kann, variieren. Zu den *respiratorischen Symptomen* gehören Husten und Sputumproduktion, die aber wenig charakteristisch sind, da sie bei vielen bronchopulmonalen Krankheiten vorkommen.

Eine eingehende Untersuchung sollte spätestens dann vorgenommen werden, wenn der Husten länger als drei Wochen besteht. Das Auftreten von blutigem Sputum *(Hämoptysen bzw. Hämoptoe)* ist dagegen alarmierend.

Heute ist bei uns die Tuberkulose hierfür aber eher selten verantwortlich. Weiterhin können

Thoraxschmerzen, Atemnot und lokalisierte Stenosegeräusche auftreten. Auch eine Anamnese mit häufigen „Erkältungen“ sollte Anlaß zu einer genaueren Untersuchung geben.

Zu den *Allgemeinsymptomen* zählen im akuten Krankheitsbeginn *Fieber,* vermehrtes *Schwitzen, besonders auch Nachtschweiß, Gewichtsabnahme,* Appetitmangel, Müdigkeit und körperliche Schwäche.

Noch immer kommen Fälle mit *Schwindsucht* (Phthisis) vor, die der Tuberkuloseheilkunde früher die Bezeichnung Phthisiologie gebracht hatte. Ein nicht unerheblicher Anteil von aktiven Tuberkulosefällen wird *nur zufällig durch die Röntgenuntersuchung* im Rahmen der Diagnostik anderer Krankheiten, bei Umgebungsuntersuchungen oder Röntgenreihenuntersuchungen entdeckt. *Laborbefunde* sind *nicht typisch* verändert. In der akuten Phase kann eine Leukozytose mit Linksverschiebung, eine Infektanämie, eine deutlich beschleunigte Erythrozytensenkungsreaktion und eine Vermehrung der alpha2-Globuline vorliegen. In der chronischen Phase besteht eher eine relative Lymphozytose und eine Vermehrung der gamma-Globuline. Für die spätere Therapie sind besonders die Leberfunktion, bei einigen Medikamenten auch die Nierenfunktion von großer Bedeutung.



Abb. 18.7 Ausgedehnte bilaterale Lungentuberkulose mit multiplen Kavernen und erheblicher respiratorischer Partialinsuffizienz bei einem 49jährigen Patienten.

Diagnostik. Die *physikalische Untersuchung ist in auffälligem Kontrast zu den ausgeprägten röntgenologischen Veränderungen* bei der Lungentuberkulose meist recht unergiebig. Durch Perkussion lassen sich ein *Pleuraerguß oder Atelektasen* erkennen, die sich durch den Stimmfremitus und die Auskultation voneinander unterscheiden lassen. Bei einer tuberkulösen Pneumonie kann



Abb. 18.8a Oberlappentuberkulose rechts bei einem 28jährigen Patienten
a: Thoraxübersicht mit Fleckschatten im rechten Oberlappen und verkalktem rechten Hilus



Abb. 18.8b Oberlappentuberkulose rechts bei einem 28jährigen Patienten
b: Tomographie mit Kaverne, hier auch verkalkte Lymphknoten hilär und paratracheal.

Bronchialatmen hörbar sein, bei einer Bronchusstenose lokalisierter *Stridor* bzw. *Giemen*. In pneumonischen Gebieten können *feuchte Rasselgeräusche, über Kavernen grobblasige Rasselgeräusche und das extrem seltene amphorische Atmen auskultiert werden*. Zu achten ist auf *Thoraxdeformitäten, Skoliose (nach abgelaufender Wirbeltuberkulose), Narben an Hals und Gelenken (nach fistelnden Lymphknoten- bzw. Gelenktuberkulosen) sowie auf Lymphknotenvergrößerungen.*

Immer ist die Tuberkulintestung vorzunehmen. Bei dringendem Verdacht auf eine aktive Tuberkulose sollte mit möglichst niedriger Konzentration, d. h. *nach Mendel-Mantoux* mit 0,1 IE (1:100 000) oder 1 IE (1:10 000), begonnen werden, da sonst schwere, bis zur Hautnekrose führende Reaktionen auftreten können.

Zu beachten ist, daß nach bestimmten Virusinfekten und bei anderen Krankheiten die Tuberkulinreaktion vermindert sein oder gar fehlen kann (siehe 18.1.5).

Die *Röntgendiagnostik* spielt in der Erkennung und in der Verlaufsbeurteilung neben den bakteriologischen Nachweisverfahren die *entscheidende Rolle*. So ist *bei Verdacht* auf eine Tuberkulose eine Röntgenaufnahme des Thorax *obligatorisch*.

Zu fordern sind Röntgenaufnahmen im posteroanterioren und im seitlichen Strahlengang. Besonders in *fortgeschrittenen Stadien kann das Röntgenbild so typisch ausfallen, daß die Diagnose mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann* (Abb. 18.7).

Kavernen werden häufig erst mit Hilfe der konventionellen *Tomographie* sichtbar, die insbesondere bei Herdbildungen in den Obergeschossen veranlaßt werden sollte (Abb. 18.8). Die *Computertomographie* ist dagegen *routinemäßig nicht notwendig*, sie kann aber in differentialdiagnostisch wichtigen Fällen hilfreich sein und wird dann häufig eine größere Ausdehnung zeigen, als dies von der Röntgenübersicht zu erwarten ist.

Frühere Röntgenbilder des Patienten, die häufig im Rahmen von Operationen, früheren Krankenhausaufenthalten oder bei Schirmbilduntersuchungen angefertigt wurden, sind *zum Vergleich* heranzuziehen. Oft erlaubt dies erst eine Einschätzung, ob es sich um eine aktive oder um eine inaktive, narbig ausgeheilte Tuberkulose handelt. Ein *normales Röntgenbild des Thorax* schließt weitestgehend eine aktive Lungentuberkulose aus. Jedoch muß, besonders bei *positivem färberischem Nachweis*, auch an die Möglichkeit der seltenen *Schleimhauttuberkulose im Tracheobronchialbaum* oder im Bereich des Kehlkopfs gedacht werden.

Tuberkulosetypische Röntgenbefunde sind fleckige oder knotige Verschattungen in den Ober-



Abb. 18.9a Miliartuberkulose bei einem 40jährigen Patienten a: Thoraxübersicht mit dichten miliaren Lungenherden beidseits



Abb. 18.9b nach vier Wochen antituberkulöser Chemotherapie bereits deutliche Rückbildung.



Abb. 18.10 Umschriebener Herd im rechten Oberlappen in Projektion auf die zweite Rippe rechts vorne bei einer 31jährigen Patientin



Abb. 18.11a Bilaterale Oberlappenspitzentuberkulose bei einem 36jährigen Patienten
a: Thoraxübersicht

geschossen auf einer oder auf beiden Seiten, *Hohlraumbildungen* (besonders wenn mehr als eine Höhle zu erkennen ist), *verkalkte Lungenherde oder Lymphknoten*, *Rundherde (Tuberkulome)*, *Schrumpfungen* der Oberlappen mit Hochziehen des oberen Hiluspols, Dystelektasen und *Atelektasen* sowie *kleinstherdige diffuse Verschattungen bei Miliartuberkulose* (Abb. 18.9).

Die *radiologischen Befunde der Lungentuberkulose* werden in der Regel wie folgt (entsprechend der Empfehlung der American Lung Association) *eingeteilt*:

1. *Minimale Ausdehnung:* Kleinste umschriebene Schattenbildungen ohne nachweisbare Kaverne. Der Umfang darf das Äquivalent des Lungenvolumens einer Seite, welches von der Spitze bis zum zweiten Sternokostalgelenk und zum vierten bis fünften Brustwirbel reicht, nicht überschreiten (Abb. 18.10).
2. *Mäßig fortgeschrittene Ausdehnung:* Ein- oder beidseitige Prozesse, deren Ausdehnung ebenfalls noch begrenzt ist:

2a. Locker verteilte Prozesse dürfen insgesamt das Volumen der Lunge einer Seite nicht überschreiten, gleichgültig ob die Prozesse ein- oder doppelseitig lokalisiert sind (Abb. 18.11, Abb. 18.12).

2b. Dichte, konfluierende Prozesse sollen den Umfang eines Drittels einer Lungenseite, der Kavernendurchmesser 4 cm nicht überschreiten (Abb. 18.13).



Abb. 18.11b Bilaterale Oberlappenspitzentuberkulose bei einem 36jährigen Patienten
b: Tomographie des linken Obergeschosses mit deutlichen knotenförmigen Herden, die teilweise eingeschmolzen sind.



Abb. 18.12 Lungentuberkulose rechts mit großen Kavernen im Ober- und Mittelgeschoß.bei einem 22jährigen Patienten.



Abb. 18.14a Tuberkulose bei einer 30jährigen Patientin
a: dichte pneumonische Verschattung im rechten Oberlappen, die nicht als Tuberkulose erkannt wurde



Abb. 18.13 Tuberkulose mit pneumonischer Verdichtung und kleineren Einschmelzungen im rechten Oberlappen bei einer 27jährigen Patientin.



Abb. 18.14b acht Wochen später Ausdehnung über die gesamte rechte Seite mit schwerer respiratorischer Insuffizienz, so daß zeitweilig eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig war

3. *Weit fortgeschrittene Ausdehnung:* Alle Formen, die diese Grenzen überschritten haben (Abb. 18.7, Abb. 18.14a, b, c, Abb. 18.15).

Je ausgeprägter die röntgenologischen Veränderungen, umso größer ist die Chance des Tuberkelbakteriennachweises.

Die Diagnose einer *aktiven Lungentuberkulose* wird letztendlich erst *durch die bakteriologischen Nachweisverfahren* sicher gestellt. Jedoch werden *bei mehr als einem Drittel* der aktiven Lungentuberkulosen *keine Bakterien* nachgewiesen, *bei einem weiteren hohen Prozentsatz ist der färberische Nachweis nicht möglich.*



Abb. 18.14c deutliche Rückbildung nach zehnwöchiger antituberkulöser Chemotherapie.



Abb. 18.15 Tuberkulose links in der Oberlappenspitze mit Pleuraerguß bei einer 60jährigen Patientin. Kein Bakteriennachweis in Sputum, Bronchialabsaugung und Erguß. Bakteriennachweis gelang jedoch im thorakoskopisch gewonnenen Pleuragewebe.

Hier liegt das kulturelle Ergebnis erst nach vier bis acht Wochen vor. *In diesen Fällen müssen das klinische Bild, das röntgenologische Aussehen und der bisherige röntgenologische Verlauf sowie die Tuberkulintestung darüber entscheiden, ob die Diagnose wahrscheinlich ist und ob mit einer antituberkulösen Therapie begonnen werden soll. Bei Tuberkuloseverdacht und negativer färberischer Sputumuntersuchung* sollte heute *zunächst eine gezielte fiberbronchoskopische Absaugung vom Herdgebiet* erfolgen, womit die Treffsicherheit wesentlich erhöht wird. Zudem können *andere, differentialdiagnostisch wichtige Krankheiten* wie z.B. das Bronchialkarzinom, *besser ausgeschlossen* werden. Die flexible Bronchoskopie ist wenig belastend und in der Regel für den Patienten zumutbar, sodaß auf die Magensaftuntersuchung, die deutlich weniger Ausbeute bringt und ungenauer ist, verzichtet werden kann.

Der kulturelle Nachweis sichert nicht nur die Diagnose und läßt die Differenzierung gegenüber anderen Mykobakterien zu, sondern macht auch erst eine Sensibilitätstestung gegenüber den Antituberkulotika möglich.

In ausgewählten Fällen läßt sich durch die periphere transbronchiale Lungenbiopsie der Nachweis der Tuberkulose allein oder zusätzlich histologisch führen.

Als *frühe Komplikationen* der Lungentuberkulose sind eine schwere *respiratorische Insuffizienz,* die in Einzelfällen auch eine Behandlung auf der Intensivstation einschließlich Beatmung notwendig machen kann, eine *schwere, lebensbedrohliche Hämoptoe, retrostenotische Pneumonien* sowie bakterielle *Superinfektionen* möglich. Weiterhin können ein *Spontanpneumothorax* und ein tuberkulöses *Pleuraempyem* auftreten.

Als *Spätschäden* können *Bronchiektasen, Pleuraschwarten,* eine Aspergillus-Besiedlung in Restkavernen *(Aspergillom)* und *schwere Parenchymveränderungen,* die zu einem chronischen *Cor pulmonale* führen können, beobachtet werden. Auch ist auf dem Boden einer fibrotischen Narbe die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms (Narbenkarzinom) möglich.

18.4.3 Extrapulmonale Tuberkulosen

Eine Miliartuberkulose geht einher mit Fieber, Krankheitsgefühl, Gewichtsabnahme, die sich gewöhnlich langsam über Wochen entwickeln. Das *Röntgenbild der Lunge* zeigt kleinste herdförmige Verschattungen, die *diffus über die Lungenfelder* verteilt sind (Abb. 18.9). Anfänglich können diese Herde noch nicht sichtbar oder so schwach ausgebildet sein, daß sie übersehen werden. *Leber* und *Milz* können vergrößert sein, als Komplikation tritt in etwa 10% eine *Meningitis tuberculosa* auf.

Die Diagnose wird durch den *bakteriologischen* Nachweis von Tuberkelbakterien in Sputum, Urin oder anderen Körperflüssigkeiten *oder durch den histologischen Nachweis* nach transbronchialer *Lungenbiopsie* oder *Leber-/Knochenmarkbiopsie* gestellt. Zu beachten ist, daß der *Tuberkulintest durchaus negativ* ausfallen kann.

Verlauf.

In *seltenen Fällen,* besonders in höherem Alter, kann die Miliartuberkulose recht *blande* ablaufen. *Deshalb sollte bei unklarem Fieber und unklarer Anämie immer ein Röntgenbild des Thorax veranlaßt werden.*

Der Tuberkulintest ist meist negativ. Unbehandelt verschlechtert sich das Allgemeinbefinden der Patienten allmählich. *Oft wird die Diagnose erst bei der Sektion gestellt.*

Die *Therapie* muß bei der akuten Form rasch begonnen werden, da unbehandelt der Tod innerhalb von wenigen Wochen eintritt.

Die tuberkulöse Meningitis verursacht Kopfschmerzen, Erbrechen und Nackensteifigkeit. Häufig sind *Hirnnervenausfälle*. Die *Bewußtlosigkeit* steht meist im Zusammenhang mit der Entwicklung eines *Hydrozephalus*. Wichtig ist es, überhaupt an die Möglichkeit einer tuberkulösen Ätiologie zu denken und nach Manifestationen einer Tuberkulose an anderer Stelle zu fahnden. Der *Liquor* zeigt charakteristische *Spinnwebengerinnsel*, anfänglich vermehrt Leukozyten, später Lymphozyten sowie eine *niedrige Glucosekonzentration* (im Gegensatz zu Virusinfektionen). Auch hier ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung notwendig, da sonst Defektheilungen der Hirnnerven, epileptische Anfälle oder Intelligenzverlust resultieren.

Eine Lymphknotentuberkulose ist vorwiegend in den supraklavikulären und zervikalen Lymphknoten lokalisiert. Sie ist selten von Fieber begleitet. Anfänglich sind die Lymphknoten fest und unter der Haut verschieblich. Wenn sie einschmelzen, fluktuieren sie. Die Haut ist nicht erwärmt (sog. *kalter Abszeß*), kann dann aber mit den Lymphknoten verbacken sein. Der Abszeß kann nach außen perforieren. Flüssigkeit sollte abpunktiert und auf *TB-Kultur* gegeben werden. Meist ist aus differentialdiagnostischen Gründen eine *Lymphknotenbiopsie* notwendig. Das Gewebe ist *nicht nur histologisch, sondern stets auch bakteriologisch* zu untersuchen.

Dies gilt bei Verdacht auf Organtuberkulose generell für alle Bioptate. Jedoch wird dies heute wegen der Seltenheit der Tuberkulose oft vergessen, so daß dann nach der histologischen Verdachtsdiagnose meist kein Gewebe mehr für die TB-Kultur zu gewinnen ist.

Die Knochen- und Gelenktuberkulose tritt meist innerhalb der ersten drei Jahre, manchmal aber wesentlich später nach der primären Infektion auf. Die *Wirbelkörper* sind am häufigsten betroffen, gefolgt von *Hüfte, Knie- und Fußknochen*. Im Vordergrund der Beschwerden steht der *Schmerz*. Das Röntgenbild ist in der Regel recht charakteristisch; in unklaren Fällen ist eine Biopsie notwendig.

Bei der Urogenitaltuberkulose, die sich gewöhnlich *erst 5 bis 15 Jahre nach der Primärinfektion* entwickelt, können neben *Niere und Blase (mit Hämaturie als Leitsymptom) beim Mann Nebenhoden, Prostata und Samenblasen, bei der Frau Tuben und Uterus mitbeteiligt sein*. Die Symptomatik kann recht blande sein. Urin, Ejakulat, Prostataexprimat bzw. Menstrualblut sollten zur kulturellen Untersuchung gegeben werden.

Grundsätzlich können zwar weitere, hier nicht aufgezählte Organe von der Tuberkulose betroffen sein, jedoch ist dies heute ausgesprochen selten.

18.5 Therapie

Die Behandlung der Tuberkulose hat s*eit der Einführung der antituberkulösen Medikamente einen grundlegenden Wandel* erfahren. Bis zur Mitte dieses Jahrhunderts wurde versucht, die Selbstheilungsvorgänge im Körper durch bessere Ernährung, körperliche Schonung und Freiluft-Liegekuren zu unterstützen. Durch die *Kollapstherapie* der betroffenen Lunge mittels Anlage eines Pneumothorax, Phrenikusquetschung, Pneumolyse oder Thorakoplastik sowie später auch durch chirurgische *Resektionsverfahren ließ sich die Prognose kaum entscheidend beeinflussen*.

Heute ist dagegen grundsätzlich jede Tuberkulose ausheilbar, sofern sie rechtzeitig entdeckt wird, ausreichende Behandlungsmöglichkeiten mit Antituberkulotika zur Verfügung stehen und keine andere die Prognose limitierende Grundkrankheit vorliegt.

18.5.1 Chemotherapie

Eine klare Indikation zur Chemotherapie stellt der Nachweis von Tuberkelbakterien dar. Die geschlossene Lungentuberkulose, bei welcher keine Tuberkelbakterien in den Untersuchungsmaterialien nachgewiesen werden, bei der aber die Klinik und der röntgenologische Verlauf für eine Aktivität sprechen, ist ebenfalls mit einer voll wirksamen Chemotherapie zu behandeln.

Das gleiche gilt bei *dringendem Verdacht auf extrapulmonale Tuberkulose* (Meningitis, Miliartuberkulose u.a.). Bei nachgewiesener *Tuberkulinkonversion* ist die *Chemoprävention* mit Isoniazid und/oder Rifampicin zu empfehlen.

Intensität und Dauer der Chemotherapie sollten die *Ausdehnung der Tuberkulose, die Abwehrsituation* des Patienten, *früher durchgeführte Behandlungen* und die Resistenz des Tuberkelbakteriums *gegenüber den Medikamenten* sowie die *Kontraindikationen* bzw. *Nebenwirkungen* be-

rücksichtigen. Wichtig ist es, sich zu vergewissern, daß der Patient die Medikamente auch einnimmt, d.h. *bei unzuverlässigen Patienten ist die Therapie zu überwachen.*

Grundsätzlich kann die *Chemotherapie* auch ambulant vorgenommen werden. In der Regel ist aber eine *anfängliche stationäre Behandlung* bei im Direktpräparat des Sputums nachgewiesener offener Tuberkulose (bis zur Sputumkonversion), bei *schwerem Krankheitsbild* mit Fieber, Hämoptoe, Pleuraerguß, *schlechtem Allgemeinzustand*, bei *Alkoholismus* und *schlechten sozialen Verhältnissen, bei gravierender Grund- oder Zweitkrankheit* wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, AIDS, bei *polyresistenten Keimen* sowie bei *differentialdiagnostisch unklaren Fällen* vorzuziehen.

Behandlungsziele sind die *Abtötung der Erreger*, die *Verhinderung* einer sekundären Resistenzentwicklung, die *Wirkungssteigerung* und *Nebenwirkungsverminderung durch Kombination* antituberkulös wirksamer Antibiotika und somit die vollständige und möglichst rasche *Ausheilung* sowie die *Verhinderung späterer Rezidive.*

Die *Wirkungsmechanismen* und Angriffspunkte der einzelnen Antituberkulotika in den Bakterienstoffwechsel sind *unterschiedlich*. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer *bakteriziden* Wirkung auf sich rasch vermehrende Tuberkelbakterien und einer *sterilisierenden* Wirkung auf sich nur langsam oder gar nicht („dormant persister") vermehrende Erreger. So ergänzen sich die drei *Erstrangmittel* Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP) und Pyrazinamid (PZA): INH wirkt bakterizid besonders auf die schnell wachsenden Keime und führt schon in wenigen Tagen zu einer drastischen Reduktion der Keimzahl. Seine Wirkung bei langsam wachsenden oder persistierenden Keimen ist dagegen deutlich geringer. RMP wirkt wegen seines schnellen Wirkungseintritts besonders auf Erreger, die langsam mit kurzen Wachstumsschüben proliferieren. PZA ist wirksam vorwiegend im sauren Milieu auf intra- und extrazelluläre Erreger mit langsamem Wachstum.

Weitere *Erstrangmittel* sind Streptomycin (SM), welches bakterizid und resistenzverzögernd, aber auch sterilisierend auf Keime im neutralen Milieu wirkt. Ethambutol (EMB) beeinflußt durch eine reversible Hemmung der Zellwandsynthese sowohl intra- als auch extrazellulär gelegene Keime, Protionamid (PTH) wirkt vorwiegend bakteriostatisch und besitzt in Kombination mit INH und RMP etwa die gleiche Wirksamkeit wie EMB *(Dosierungsrichtlinien Tab. 18.1)*.

Zu den *Zweitrangmitteln* gehören Paraaminosalicylsäure (PAS), Cycloserin, Capreomycin, Tetracyclin u. a. Heute werden auch die *Gyrasehemmer* (Ciprofloxacin, Ofloxacin u.a.) zunehmend in die Therapie einbezogen, wenn Resistenzen oder Unverträglichkeit gegenüber den anderen Antituberkulotika bestehen.

Grundsätzlich wird die Behandlung in zwei Phasen, einer anfänglichen Intensivphase und einer anschließenden Stabilisierungsphase, durchgeführt. Die Dauer der Medikamentenbehandlung hängt davon ab, ob Resistenzen gegen die wichtigsten Erstrangmittel INH, RMP und PZA bestehen und ob gleichzeitig eine HIV-Infektion vorliegt (Abb. 18.16).

Als *Standardtherapie* wird heute das *6-Monats-Regime* angesehen, bei dem in der Initialphase *INH, RMP* und *PZA über zwei Monate* und in der Stabilisierungsphase *INH und RMP über vier weitere Monate gegeben werden.*

Die Medikamenteneinnahme erfolgt *gleichzeitig in einer täglichen Einzeldosis*, da es auf hohe Spitzenkonzentrationen ankommt. In der Stabilisierungsphase können INH (in dreifacher Dosis) und RMP auch nur zweimal wöchentlich verabreicht werden *(intermittierende Behandlung)*.

Bei ausgedehnteren Tuberkulosen und bei einer vermuteten Medikamentenresistenz wird in den ersten zwei bis drei Monaten als *viertes Mittel zusätzlich* SM oder EMB oder SM/EMB im täglichen Wechsel gegeben.

Voraussetzung für eine nur sechs Monate dauernde Behandlung ist, daß alle drei Erstrangmittel (INH, RMP und PZA) vertragen werden und keine Resistenz vorliegt.

Ansonsten muß die Behandlung über einen wesentlich längeren Zeitraum erfolgen, bei *HIV-positiven Patienten* wird die Standardtherapie über *mindestens neun Monate*, auf jeden Fall aber sechs Monate nach Negativierung der Kulturen durchgeführt. Bei anderen Medikamentenkombinationen gelten hier teilweise auch noch längere Zeiten (Abb. 18.16).

Tabelle 18.1 Dosierungsrichtlinien für die antituberkulöse Chemotherapie

Medikament	Dosierung für Erwachsene Tägliche Behandlung		Intermittierende Behandlung	Dosierung für Kinder Tägliche Behandlung
	Dosierung nach Körpergewicht	Dosisbereich	Dosis bei 2 Gaben/Woche (Stabilisierungsphase)	
Isoniazid (INH)	5 mg/kg	0,20–0,4 g	15 mg/kg	Säuglinge: 200 mg/m^2 Körperoberfläche
Rifampicin (RMP)	10 mg/kg	0,45–0,6 g	10 mg/kg	bis 6 J.: 15 mg/kg ab 6 J.: 10 mg/kg
Pyrazinamid (PZA)	30–35 mg/kg	1,50–2,5 g	60 mg/kg	30–35 mg/kg
Streptomycin (SM)	15 mg/kg	0,60–1,0 g	15 mg/kg	20 mg/kg
Ethambutol (EMB)	20–25 mg/kg	0,80–2,0 g	40–50 mg/kg	bis 10 J.: 35 mg/kg ab 10 J.: 25 mg/kg
Protionamid (PTH)	5–7,5 mg/kg	0,35–0,5 g	nicht üblich	7,5 mg/kg

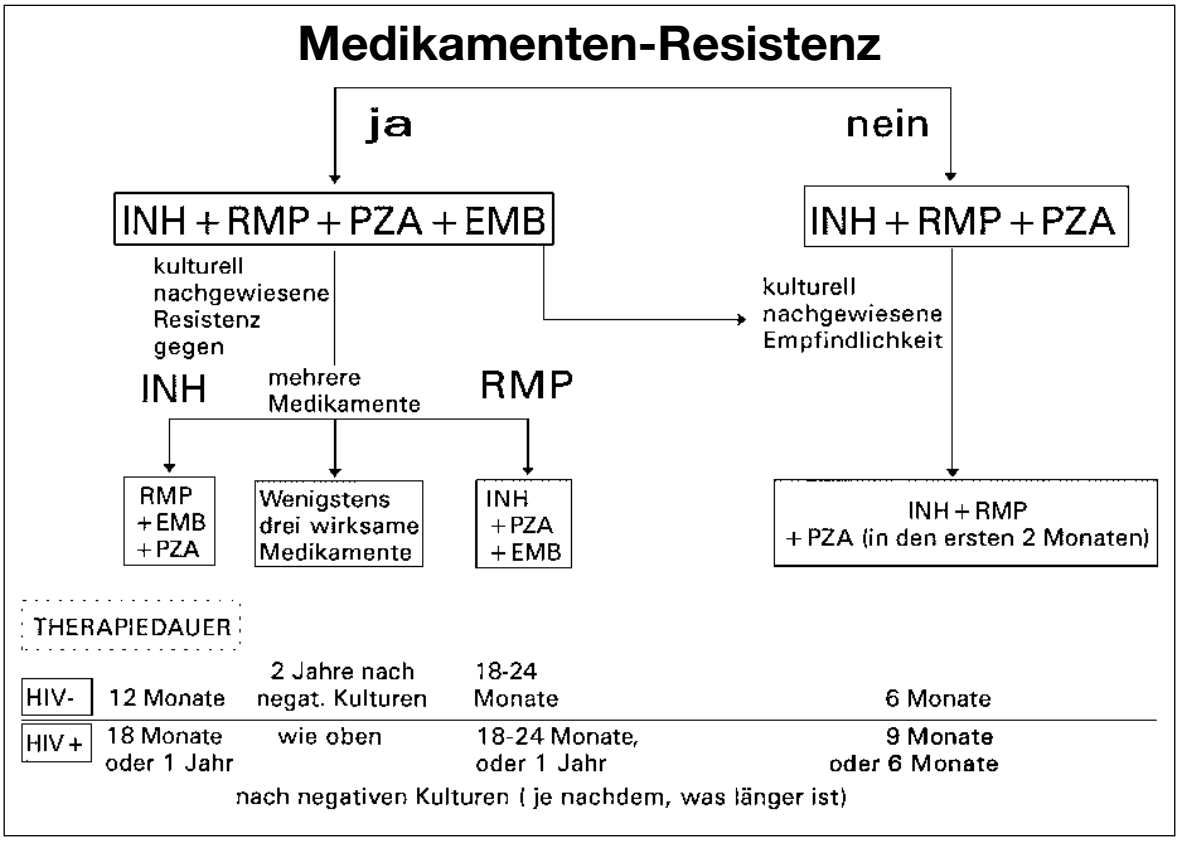


Abb. 18.16 Therapeutisches Vorgehen bei Tuberkulose unter Berücksichtigung der Medikamenten-Resistenz und des HIV-Status (modifiziert nach Weinberger, 1993).

Für die einzelnen Antituberkulotika bestehen unterschiedliche Kontraindikationen: besonders *schwere Lebererkrankungen und Niereninsuffizienz* (Tab. 18.2).

Auch die Nebenwirkungen können sehr unterschiedlich sein, am häufigsten sind die *allergischen Hauterscheinungen* und *die toxischen Leberschädigungen* (Tab. 18.2). Ihr Auftreten erfordert das Absetzen einzelner Medikamente und das Ersetzen durch andere, teilweise durch Zweitrangige.

Besteht der Verdacht auf eine Medikamentenresistenz aufgrund der *früheren Chemotherapie*-Anamnese, einer bekannten, mit *Resistenz behafteten Infektionsquelle* oder der *Herkunft aus Ländern mit hoher Resistenzrate* oder zeigt das *Ergebnis der Sensibilitätsbestimmung* eine Resistenz gegen ein oder mehrere Medikamente, muß eine *andere Dreifach- oder Vierfach-Kombination* ohne diese Medikamente gewählt werden.

Die *Wirksamkeit* der medikamentösen Behandlung wird nach klinischem und röntgenologischem *Verlauf*, besonders aber am negativem Ausfall der Sputumuntersuchung *(Konversionsrate)* und an der *Rezidivrate* nach Abschluß der Therapie beurteilt. Wichtiges Kriterium ist hierbei auch, *ob Primärversager unter der Therapie auftreten und die Entwicklung von Sekundärresistenzen verhindert wird.*

Häufigste Ursache für unzureichende Therapieergebnisse ist eine unzuverlässige Medikamenteneinnahme durch schlechte Compliance. Diese ist besonders bei Alkoholkrankheit, Diabetes mellitus und im Alter zu beobachten.

Insgesamt bedarf die Behandlung einer *ausreichenden ärztlichen Erfahrung* im Umgang mit tuberkulösen Patienten und mit den antituberkulös wirksamen Medikamenten.

18.5.2 Symptomatische Therapie

Neben der antituberkulösen Chemotherapie können auch symptomatische Maßnahmen wie Gabe von *Antipyretika* notwendig werden. *Bei toxischen Verläufen* sollten *zusätzlich Corticosteroide* gegeben werden, die *auch bei einer Meningitis* indiziert sind. Störender Hustenreiz kann durch Hustenblocker gedämpft werden, die auch bei Hämoptysen einzusetzen sind. Bei Lymphknoteneinbrüchen in das Bronchialsystem sollte die bronchoskopische Freiräumung erfolgen.

Bei schweren Hämoptysen kann eine Bronchialarterienembolisation notwendig werden. Bei Hypoxämien sollte *Sauerstoff* gegeben werden. Bei schwerer respiratorischer Insuffizienz kann die *Beatmung* indiziert sein. Bei *Pleuraergüssen* führt eine *Drainage (am besten in Kombination mit einer Thorakoskopie)* zur raschen Entlastung. Extrapulmonale Tuberkulosen erfordern gelegentlich operative Maßnahmen.

Tabelle 18.2 Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Antituberkulotika

	Kontraindikationen	Unerwünschte Nebenwirkungen	
Medikament		Häufigste Nebenwirkungen	Wichtige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
Isoniazid (INH)	Schwere, vorbestehende Leberkrankheiten	Hepatitis, Polyneuropathie	Krampfauslösung bei antiepileptischer Therapie (Hydantoine, Barbiturate)
Rifampicin (RMP)	Schwere, vorbestehende Leberkrankheiten	Cholestatische Hepatitis	Kontrazeptiva evtl. wirkungslos, Kortikosteroidabbau beschleunigt
Pyrazinamid (PZA)	Niereninsuffizienz, Gicht	Hyperurikämie, Gelenkbeschwerden, Exanthem	
Streptomycin (SM)	Niereninsuffizienz, Gehör-Verstibularisschädigung	Allergie, Innenohrschädigung	Cave gleichzeitige Anwendung anderer Aminoglykoside
Ethambutol (EMB)	Niereninsuffizienz, Sehschaden	Retrobulbäre Optikusneuritis	
Protionamid (PTH)	Schwere, vorbestehende Leberkrankheiten	Hepatitis	

Zu den Spätfolgen der Tuberkulose können schwerwiegende Lungenparenchymverluste gehören, die zur *respiratorischen Insuffizienz* und pulmonalen Hypertonie führen. Hier ist die *Langzeitsauerstofftherapie* indiziert, in Einzelfällen kann auch eine Heimbeatmung sinnvoll sein.

18.5.3 Chirurgische Therapie

Operative Maßnahmen sind in der primären Behandlung der Lungentuberkulosen *extrem selten* geworden. Am häufigsten ist noch die Entfernung von *Tuberkulomen*, die differentialdiagnostisch von anderen Rundherden abgegrenzt werden müssen. Schwere Blutungen, Empyeme und das Vorliegen von nicht mit Medikamenten behandelbaren, multiresistenten Tuberkulosen können im Einzelfall ein chirurgisches Vorgehen indizieren.

Auch die *Defektheilungen* nach Tuberkulose wie Pleuraschwarten, Resthöhlen und Bronchiektasen sind unter der Chemotherapie wesentlich seltener geworden. Bei der die Funktion stark beeinträchtigenden Pleuraschwarte ist die *Dekortikation* sinnvoll. Infizierte oder blutende Resthöhlen, besonders bei *Aspergillom*, sollten operativ beseitigt werden, wenn die Funktion dies zuläßt. Lokalisierte *Bronchiektasen*, die zu Blutungskomplikationen oder rezidivierenden Infekten führen, sind ebenfalls operativ zu entfernen.

18.6 Präventive Maßnahmen

Die wichtigste Präventivmaßnahmen sind die aktive Fallfindung *durch Umgebungsuntersuchung von neuerkrankten Tuberkulosepatienten und von Hochrisikogruppen* sowie die Durchführung einer effektiven Chemotherapie.

Offene Tuberkulosen sollten möglichst *zu Beginn* isoliert werden. *Nach etwa vier Wochen effizienter Chemotherapie ist kaum noch* mit einer *Ansteckungsfähigkeit* zu rechnen.

Patienten mit multiresistenten Bakterien müssen streng isoliert werden, bis die kulturelle Sputumkonversion nachgewiesen ist.

Die primäre Chemoprophylaxe wird bei *gefährdeten Personen, die tuberkulin-negativ sind*, zur Vermeidung einer Infektion vorgenommen, z.B. *bei Säuglingen*, deren stillende Mütter an einer ansteckenden Tuberkulose leiden .

Die sekundäre Chemoprophylaxe (präventive Chemotherapie) wird *bei Tuberkulinkonversion als Folge einer frischen Tuberkuloseinfektion*, die sich klinisch aber noch nicht bemerkbar macht, vorgenommen und soll vor der Ausbreitung der Tuberkulose schützen. Sie ist *auch* indiziert *bei erhöhtem Risiko einer Exazerbation* einer früher durchgemachten Tuberkulose, z.B. bei Immunschwäche, hochdosierter Glucocorticosteroidtherapie u.a.. Mittel der Wahl sind INH und/oder RMP für drei bis sechs Monate.

Die Röntgenreihenuntersuchung (*Schirmbilduntersuchung)* ist bei der derzeitigen niedrigen Tuberkuloseinzidenz *nicht mehr vertretbar*, da Aufwand und Strahlenbelastung größer als der Nutzen mit nur wenigen aufgedeckten Fällen sind.

Ebenso ist die *routinemäßige Durchführung der BCG (Bacillus-Calmette-Guérin)-Impfung* mit lebenden, virulenz-geschwächten Tuberkulosebakterien der Spezies M. bovis *nicht mehr indiziert*. Sie wurde früher generell durchgeführt, da sie das Risiko einer Meningitis oder einer Miliartuberkulose im Kleinkindesalter oder in der Pubertät zu vermindern schien. Beide Erkrankungsformen sind aber bei uns heute so selten, daß auch hier der mögliche Schaden mit Impfkomplikationen den zu erwartenden Nutzen übersteigt. Außerdem kann die Tuberkulose durch die Chemotherapie effektiv behandelt werden. Berücksichtigt werden muß auch, daß *durch die BCG-Impfung der diagnostische Wert der Tuberkulintestung eingeschränkt wird*. Die WHO hat deshalb vorgeschlagen, in Populationen, deren Infektionsrisiko für Tuberkulose unter 0,1% liegt, keine generelle BCG-Impfung mehr durchzuführen. Eine Impfung wird dagegen für tuberkulin-negative Kinder aus Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz und für Kinder, deren Eltern aus solchen Ländern stammen, empfohlen.

18.7 Nicht-tuberkulöse (sogenannte atypische) Mykobakteriosen

Die nicht-tuberkulösen, sogenannten atypischen Mykobakteriosen *nehmen bei uns zumindest relativ zur Tuberkulose zu*.

Sie werden durch Mykobakterien verursacht, welche nicht zu den Erregern der Tu-

berkulose und der Lepra gehören und bei denen eine *Übertragung von Mensch zu Mensch praktisch nicht vorkommt*.

Das Atypische besteht darin, daß diese fast ubiquitär vorkommenden Mykobakterien nur gelegentlich beim Menschen eine Tuberkulose-ähnliche Krankheit verursachen.

Bei uns entfallen etwa 4 bis 24 nicht-tuberkulöse Mykobakteriosen auf 1000 Tuberkulose-Erkrankungen, davon 3 bis 13 mit Lungenbefall. Bei *AIDS-Patienten* ist die Häufigkeit, besonders im Endstadium der Erkrankung, wesentlich höher *(M. avium-intracellulare)*.

Bewährt hat sich eine auf praktische Bedürfnisse ausgerichtete Klassifikation (nach Bailey), welche nur jene atypischen Mykobakterien enthält, die am häufigsten zu Erkrankungen führen. Hiernach wird zwischen den nicht-tuberkulösen Mykobakterien nach deren chemotherapeutischer Beeinflußbarkeit unterschieden. Die Klasse I (M. kansasii, M. xenopi, M. marinum, M. ulcerans) läßt sich relativ leicht chemisch-antibiotisch beeinflussen. Die Klasse II a (M. avium-intracellulare, M. scropholaceum, M. simiae) kann nur schwer chemisch-antibiotisch, die Klasse II b (M. fortuitum/chelonei) etwas besser behandelt werden .

Meist liegen *allgemeine oder lokale resistenzmindernde Verhältnisse* als Grundkrankheiten zugrunde.

Bei der am häufigsten auftretenden pulmonalen Form findet sich in mehr als zwei Dritteln eine *primäre Erkrankung der Lunge, oft mit Höhlenbildung*. Zu den allgemein resistenzmindernden Krankheiten zählen besonders AIDS, aber auch andere Immunkrankheiten und -defekte, Diabetes mellitus, Leberzirrhose und Niereninsuffizienz.
Zur endgültigen Diagnose ist ein *mehrmaliger Nachweis der Erreger in der Sputumkultur* oder einmalig in steril gewonnenen Punktions-, Biopsie- oder Operationsmaterialien zu fordern. Wichtig sind Typenbestimmungen, Differenzierung der Erreger und Sensibilitätstestungen, die erst eine *gezielte Behandlung* ermöglichen. Diese muß kombiniert mit mindestens drei, zum Teil möglichst fünf Medikamenten erfolgen, deren Wirksamkeit im Sensibilitätstest nachgewiesen ist. Da die Behandlung schwierig sein kann, ist in Einzelfällen zusätzlich eine Resektionsbehandlung zu erwägen.

Weiterführende Literatur

Blazer, C.: Quick Reference to Respiratory Care. Mosby, St. Louis 1995

Crofton, Horne, J., N., Miller, F.: Clinical Tuberculosis. MACMILLAN, London 1992

Des Jardins, T.: Clinical Manifestations and Assessment of Respiratory disease. Mosby, St. Louis 1995

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: 19. Informationsbericht. PMI, Frankfurt a. M. 1992

Earis, J. E., Pearson, M.: Illustrated Case Histories in Respiratory Medicine. Mosby, St. Louis 1995

Isemann, M. D.: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. New Engl. J. Med. 329 (1993) 784–791

Loddenkemper,: R.: Die Lungentuberkulose – eine vergessene Krankheit ? Dtsch. Ärztebl. 87 (1990) 286–292

Schluger, N.: Tuberculosis Pearls. Mosby, St. Louis 1995

Siemon, G.: Lungentuberkulose. In: H. Fabel (Hrsg.): Pneumologie. Urban & Schwarzenberg, München 1989

Simon, K.: Tuberkulose. In : D. Nolte (Hrsg.): Manuale pneumologicum. Dustri, Deisenhofen 1992

Weinberger, S. E. : Recent advances in pulmonary medicine. New Engl. J. Med. 328 (1993) 1462–1470

World Health Organization: Tuberculosis Update. December 1994. Genf, 1995

19 Rheumatische Krankheiten und Kollagenosen

F. HIEPE

19.1 Einführung ... 1040
19.1.1 Begriffsbestimmung, Einteilung und sozialmedizinische Bedeutung ... 1040
19.1.2 Untersuchungsmethoden ... 1040
19.1.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung ... 1040
19.1.2.2 Labordiagnostik ... 1041
19.1.2.3 Gelenkpunktion ... 1042
19.1.2.4 Arthroskopie und Synovialbiopsie ... 1044
19.1.2.5 Radiologische Diagnostik ... 1045
19.1.2.6 Szintigraphie ... 1046
19.1.2.7 Thermographie ... 1046
19.1.2.8 Sonographie ... 1046
19.1.3 Grundlagen der Therapie ... 1046
19.1.3.1 Physikalische Therapie ... 1046
19.1.3.2 Medikamentöse Therapie ... 1047
19.1.3.3 Operative Therapie ... 1048

19.2 Entzündliche Gelenkerkrankungen ... 1050
19.2.1 Rheumatoide Arthritis ... 1050
19.2.1.1 Sonderformen der rheumatoiden Arthritis ... 1056
19.2.2 Juvenile chronische Arthritis (JCA) ... 1056
19.2.3 Adulter Morbus Still ... 1057
19.2.4 Arthritis psoriatica ... 1058
19.2.5 HLA-B27-assoziierte Arthritiden und Spondylarthritiden ... 1059
19.2.5.1 Spondylitis ankylosans ... 1059
19.2.5.2 Enteropathische Arthritiden ... 1063
19.2.5.3 Reaktive Arthritiden ... 1064
19.2.6 Nicht-HLA-B27-assoziierte postinfektiöse Arthritiden ... 1066
19.2.6.1 Rheumatisches Fieber und Poststreptokokken-Arthritis ... 1066
19.2.6.2 Borrelien-(Lyme-)Arthritis ... 1067
19.2.7 Infektiöse Arthritiden ... 1069
19.2.7.1 Bakterielle Arthritiden ... 1069
19.2.7.2 Virale Arthritiden ... 1070

19.3 Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen ... 1070
19.3.1 Kollagenosen ... 1070
19.3.1.1 Systemischer Lupus erythematodes ... 1071
19.3.1.2 Progressiv systemische Sklerose ... 1075
19.3.1.3 Polymyositis/Dermatomyositis ... 1078
19.3.1.4 Mixed Connective Tissue Disease ... 1080
19.3.1.5 Sjögren-Syndrom ... 1081
19.3.1.6 Anti-Phospholipid-Syndrom ... 1083
19.3.1.7 Rezidivierende Polychondritis ... 1085
19.3.2 Systemische Vaskulitiden ... 1086
19.3.2.1 Panarteriitis nodosa ... 1086
19.3.2.2 Wegener-Granulomatose ... 1088
19.3.2.3 Mikroskopische Panarteriitis ... 1090
19.3.2.4 Anaphylaktische Purpura Schönlein-Henoch ... 1090
19.3.2.5 Churg-Strauss-Vaskulitis ... 1091
19.3.2.6 Polymyalgia rheumatica und Arteriitis temporalis ... 1092
19.3.2.7 Morbus Behçet ... 1093
19.3.2.8 Löfgren-Syndrom ... 1094

19.4 Degenerativ-rheumatische Erkrankungen ... 1095
19.4.1 Arthrosis deformans ... 1095

19.5 Extraartikuläre rheumatische Erkrankungen (Weichteilrheumatismus) ... 1096
19.5.1 Generalisierte Tendopathien ... 1097
19.5.1.1 Fibromyalgie-Syndrom ... 1097
19.5.2 Lokale Tendopathien- und Tendomyopathien ... 1098
19.5.2.1 Tendopathien ... 1098
19.5.2.2 Periarthropathia humeroscapularis ... 1099

Weiterführende Literatur ... 1100

19.1 Einführung

19.1.1 Begriffsbestimmung, Einteilung und sozialmedizinische Bedeutung

Der Begriff *„Rheuma“* (griechisch: Fluß, Strömung) stammt aus dem griechischen Altertum. Er wurde in der antiken Säftelehre gleichwertig für verschiedene Krankheiten verwandt, bei denen eine Unterbrechung des Flusses von kaltem Schleim aus dem Gehirn in die verschiedenen Körperregionen vermutet wurde.

Aus heutiger Sicht umfaßt der Rheumabegriff eine Vielzahl verschiedener, nicht-traumatisch bedingter Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, deren Leitsymptome der Schmerz sowie Funktionsbehinderungen sind und die sich hinsichtlich Ätiologie, Pathogenese und Symptomatik wesentlich unterscheiden.

Die Einteilung der rheumatischen Erkrankungen erfolgt in Anlehnung an den Bericht der Kommission für studentische Ausbildung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in:

- entzündliche Gelenkerkrankungen
- entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen mit den Kollagenosen und systemischen Vaskulitiden
- degenerativ-rheumatische Erkrankungen
- extraartikuläre rheumatische Erkrankungen
- Kristall-Arthropathien
- metabolische Erkrankungen.

Rheumatische Erkrankungen sind sehr häufig. In den Morbiditätsstatistiken der Bundesrepublik Deutschland nehmen sie immer einen der ersten drei Plätze ein. Etwa die Hälfte aller Erwachsenen klagen über wenigstens ein rheumatisches Symptom. Etwa 1 % leidet an einer prognostisch zweifelhaften chronisch-progredienten Erkrankung aus dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis. Analgetika bzw Antirheumatika gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Ihre sozialmedizinische Bedeutung stützt sich weiterhin auf die Tatsache, daß ungefähr ein Viertel aller Neuzugänge zu den Berufs- und Erwerbsunfähigkeitsrenten auf Erkrankungen des Bewegungsapparates zurückzuführen ist. Mehr als ein Drittel der Behinderungen ist durch rheumatische Erkrankungen bedingt.

19.1.2 Untersuchungsmethoden

19.1.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Aufgrund der Vielfalt und der großen Variabilität der rheumatischen Krankheitsbilder einschließlich der Systemerkrankungen stellen eine sorgfältig durchgeführte Anamnese und klinische Untersuchung, die sich nicht auf den Bewegungsapparat beschränken darf, die Grundlage für die richtige Weichenstellung bezüglich der weiteren laborchemischen und apparativen Diagnostik dar.

Wichtige anamnestische Angaben betreffen Beschwerden im Bereich des Stütz- und Bewegungsapparates und das Vorhandensein von allgemeinen Symptomen wie Fieber, Leistungsinsuffizienz, Inappetenz sowie Gewichtsabnahme. Bei Gelenkbeschwerden sollte nach der Lokalisation (große oder kleinere Gelenke, Beginn in welchen Gelenken) und nach dem Vorhandensein von Gelenkschwellungen gefragt werden. Dabei ist auch das Vorhandensein und die Dauer der Morgensteifigkeit in den Finger- und Handgelenken wichtig. Von Bedeutung bei Arthritiden ist die Frage nach einem Zeckenstich mit oder ohne einem nachfolgenden Erythema chronicum migrans. Bei Verdacht auf eine reaktive Arthritis interessiert, ob einige Wochen vor dem Beginn der Arthritis eine Durchfallerkankung oder eine Urethritis bestand. Eine bekannte Psoriasis läßt im Zusammenhang mit einer Arthritis an eine Arthritis psoriatica denken. Aktuelle oder durchgemachte Augenentzündungen können bei den HLA-B27 assoziierten Arthritiden und Spondylarthritiden, bei der rheumatoiden Arthritis, beim Sjögren-Syndrom sowie bei systemischen Vaskulitiden auftreten. In der Familienanamnese sind insbesondere Angaben über rheumatische Erkrankungen, Psoriasis und Stoffwechselkrankheiten wichtig.

Die klinische Untersuchung umfaßt neben der sorgfältigen Untersuchung des Bewegungsapparates, eine allgemein-internistische und neurologische Untersuchung, da viszerale Organmanifestationen bei vielen rheumatischen Erkrankungen vorkommen können. Prinzipiell gliedert sich die rheumatologische Untersuchung der Gelenke, Wirbelsäule und Weichteile in die Abschnitte Inspektion, Palpation und Funktionsprüfung. Bei der Gelenkuntersuchung ist Wert auf Ganganomalien, Gelenkschwellungen, -erguß, -fehlstellungen, Muskelatrophie, Bewe-

gungseinschränkungen (Messung nach der Neutral-Null-Methode) und Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke zu legen. Zur Untersuchung der Wirbelsäule gehören die Haltung, Beckenstand, pathologische Verkrümmungen und Beweglichkeit (Schober-Maß, Ott-Maß, Kinn-Jugulum-Abstand, Hinterhaupt-Wand-Abstand nach Flèche, Fingerspitzen-Fußboden-Abstand und die respiratorische Umfangsdifferenz des Thorax). Bei Vorliegen einer Sakroiliitis oder einer Blockierung führt der Menell-Handgriff durch eine Scherbewegung zu einer Schmerzangabe. Die Weichteiluntersuchung umfaßt den Nachweis von Muskelatrophien, juxtaartikulären Schwellungen, der bei Fibromyalgie typischen tender points, einer Druckschmerzhaftigkeit von Sehnenansätzen und Knochenvorsprüngen, Rheumaknoten, Hautveränderungen und eines Raynaud-Phänomens sowie die Prüfung der Muskelkraft.

Für die Befunddokumentation der Gelenkveränderungen (Schmerzhaftigkeit, Schwellung) eignen sich „Männchen"-Schemata.

19.1.2.2 Labordiagnostik

Die Laboruntersuchungen besitzen einen hohen Stellenwert in der rheumatologischen Diagnostik. (Tab. 19.1a, b)

Die *Entzündungsparameter* sind für die Differenzierung zwischen entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen sowie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität entzündlicher Prozesse von entscheidender Bedeutung. Wichtige Parameter sind die BSG, die Akute-Phase-Proteine wie das CRP und die Serumkomplementfaktoren C3 und C4, die Serum-Elektrophorese und das Blutbild.

In der Serum-Elektrophorese spricht die Vermehrung der α_2-Globuline für eine akute Entzündung, während die Hypergammaglobulinämie auf eine chronische Entzündung hinweist. Die häufigste Blutbildveränderung bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen ist eine Anämie, die meist gering bis mäßig ausgeprägt ist. Bei stärkerer Anämie sollte an einen systemischen Lupus erythematodes gedacht werden. Eine leichte bis mäßige Leukozytose findet sich oft bei entzündlichen Gelenkerkrankungen und systemischen Vaskulitiden. Auch Thrombozyto-

Tabelle 19.1a Differentialdiagnostische Bedeutung von Laborbefunden bei rheumatischen Erkrankungen (↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, ↔ = normal bzw. unauffällig, + = positiv;)

	BSG	CRP	Leukozyten	Komplement	Rheumafaktor	ANA	weitere Autoantikörper gegen
Rheumatisches Fieber	↑	↑	↑	↔	neg.	neg.	
Reaktive Arthritis	↑	↑	↔	↔	neg.	neg.	
M. Bechterew	↔↑	↔↑	↔	↔	neg.	neg.	
Enteropathische Arthritis	↑	↑	↔	↔	neg.	+	
Lyme-Arthritis	↔↑	↔↑	↔	↔	neg.	neg.	
Bakterielle Arthritis	↑	↑	↑	↔	neg.	neg.	
Rheumatoide Arthritis	↑	↑	↔↑	↔	+++	+	
SLE	↑	↔	↓	↓	+	+++	dsDNA, Sm, ACA
Sklerodermie	↑	↔	↔	↔	+	++	Scl70, Centromeren
Myositis	↑	↑	↔	↔	+	+	Jo1
MCTD	↑	↑			+	+++	U1RNP
Sjögren-Syndrom	↑	↑	↓	↔↓	+++	+++	Ro, La
Wegener-Granulomatose	↑	↑	↑	↑	neg.	neg.	cANCA
Panarteriitis nodosa	↑	↑	↑	↔↓	neg.	neg.	
Arteriitis temporalis	↑	↑	↑	↔	neg.	neg.	
Arthrosen	↔	↔	↔	↔	neg.	neg.	

sen können bei diesen Erkrankungen vorkommen. Bei einer Leuko- oder Thrombozytopenie muß differentialdiagnostisch ein systemischer Lupus erythematodes berücksichtigt werden. Eine Leukozytopenie ist auch für ein Felty-Syndrom charakteristisch. Blutbildveränderungen können auch unter Basistherapeutika und immunsuppressiver Therapie auftreten.

Die Harnsäure-Bestimmung im Serum ist für die Diagnose der Arthritis urica entscheidend.

Tabelle 19.1 b Differentialdiagnostische Bedeutung von Laborbefunden bei rheumatischen Erkrankungen

	Erregernachweis*	HLA
Rheumatisches Fieber	Streptokokken, AST	
Reaktive Arthritis	+#§	B27
M. Bechterew	neg.	B27
Enteropathische Arthritis	neg.	B27
Lyme-Arhritis	Borrelien#§	
Bakterielle Arthritis	+++§)	
Rheumatoide Arthritis	neg.	DR4
SLE	neg.	DR2, DR3
Sklerodemie	neg.	
Myositis	neg.	
MCTD	neg.	
Sjögren-Syndrom	neg.	DR3
Wegener-Granulomatose	neg.	
Panarteriitis nodosa	Hepatitis B-Virus	
Arteriitis temporalis	neg.	
Arthrosen	neg.	

*Erregernachweis serologisch# oder direkt §

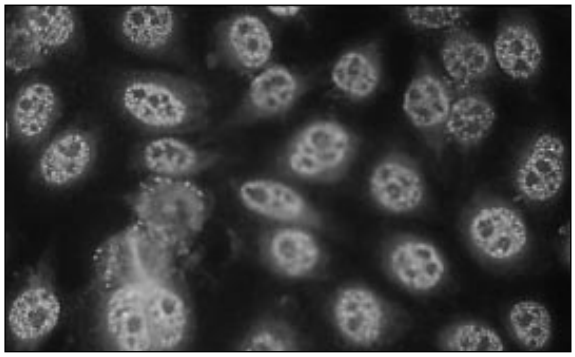


Abb. 19.1 Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Hep2-Zellen

Antikörper gegen mikrobielle Antigene sind vor allem beim rheumatischen Fieber bzw. der Poststreptokokken-Arthritis, den reaktiven Arthritiden und der Borrelien-Arthritis diagnostisch von Bedeutung.

Bei vielen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist aufgrund der Autoimmunpathogenese die Bestimmung von Autoantikörpern für die Diagnose wesentlich.

Die Rheumafaktoren sind typisch für die rheumatoide Arthritis. In der Regel gehören diese Autoantikörper, die mit dem Fc-Teil des IgG reagieren, zur IgM-Klasse. Deshalb lassen sie sich gut mit Hämagglutinations- und Latextests nachweisen. In den letzten Jahren wurden diese Methoden weitgehend durch Enzymimmunoassays und die Nephelometrie abgelöst .

Die antinukleären Antikörper (ANA) sind für die Diagnostik von Kollagenosen von großer Bedeutung (Abb. 19.1). Viele nukleäre Antigene, mit denen die Autoantikörper reagieren, sind bereits biochemisch und molekularbiologisch charakterisiert. Es handelt sich vorwiegend um phylogenetisch hochkonservierte Ribonukleoproteine, die an wichtigen Zellfunktionen beteiligt sind. Die entsprechenden Autoantikörper besitzen für die Differentialdiagnose der Kollagenosen einen Wert (Tab. 19.2).

Das Anti-Phospholipid-Syndrom wird durch Anti-Cardiolipin-bzw. Anti-Phospholipid-Antikörper und/oder den Nachweis des Lupus-Antikoagulans charakterisiert.

Die Diagnostik der primären Vaskulitiden, insbesondere der Wegener-Granulomatose, hat sich in den letzten Jahren durch die Bestimmung der ANCA (Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper) deutlich verbessert.

Das HLA-System gibt Auskunft über die immungenetische Disposition rheumatischer Erkrankungen, wobei die Bestimmung von HLA-B27 große praktische Relevanz bei den HLA-B27-assoziierten Spondylarthritiden, insbesondere der Spondylitis ankylosans, besitzt.

Eine Zusammenfassung der differentialdiagnostischen Bedeutung von Laborparametern in der Rheumatologie ist der Tab. 19.1 zu entnehmen.

19.1.2.3 Gelenkpunktion

Die Gelenkpunktion kann bei einem Erguß sowohl aus diagnostischen als auch aus therapeutischen Gründen erforderlich sein. Die Punktion ist unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen (Abb. 19.2–19.6). Prinzipiell ist jedes Gelenk ei-

Tabelle 19.2 Häufige antinukleäre Antikörper (ANA) und zytoplasmatische Antikörper bei Autoimmunerkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Antikörper-Spezifität	Krankheitsbeziehung
Antikörper gegen DNA	
dsDNA isoliert	SLE (selten berichtet)
dsDNA und ssDNA	SLE, selten bei anderen Erkrankungen
ssDNA	SLE, andere rheumatische und nicht-rheumatische Erkrankungen
Antikörper gegen Histone	
Histone	medikamenteninduziertes LE-Syndrom (95–100 %), RA (15–20 %), SLE (30–80 %)
Antikörper gegen Nicht-Histon-Antigene	
Sm	SLE (5–30%), Markerantikörper
nRNP (U1-RNP)	MCTD (95–100%), seltener beim SLE, kutanem LE und Sklerodermie
SS-A/Ro	Sjögren-Syndrom (60–70%), SLE (30–40 %)
SS-B/La	Sjögren-Syndrom (50–60%), SLE (10–15 %)
Scl-70 (Topoisomerase I)	Sklerodermie (15–20%), diffuse Form (70 %)
MA	SLE (20%)
PCNA	SLE (2–10%)
PM-Scl	Überlappung Polymyositis/Sklerodermie (10%),
Mi-2	Dermatomyositis (2–21 %)
Jo-1	Polymyositis (31 %)
Ku	Überlappung Polymyositis/Sklerodermie (55 %)
Antikörper gegen nukleoläre Antigene	
4S-6S Nukleolus-spezifische RNA (U3RNA)	Sklerodermie und bestimmte Überlappungen von Kollagenosen
andere nukleoläre RNA und RNA-Proteinpartikel	Sklerodermie

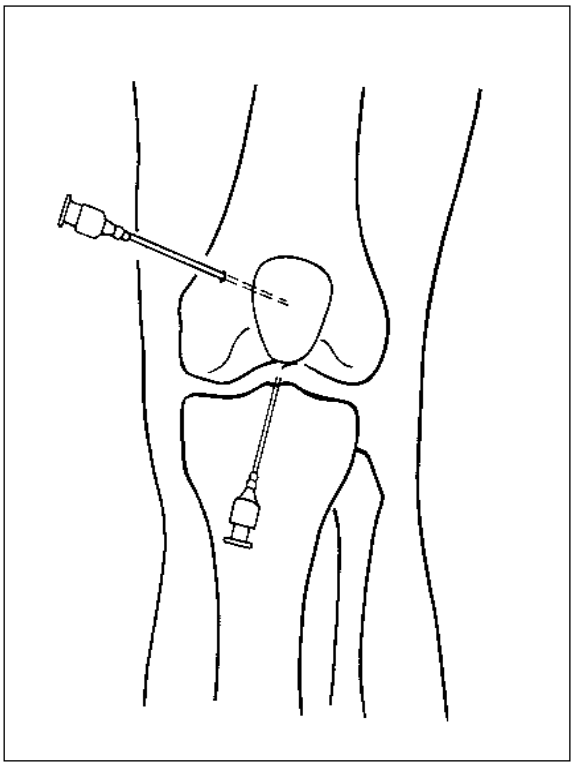


Abb. 19.2 Punktionsmethodik des Kniegelenks

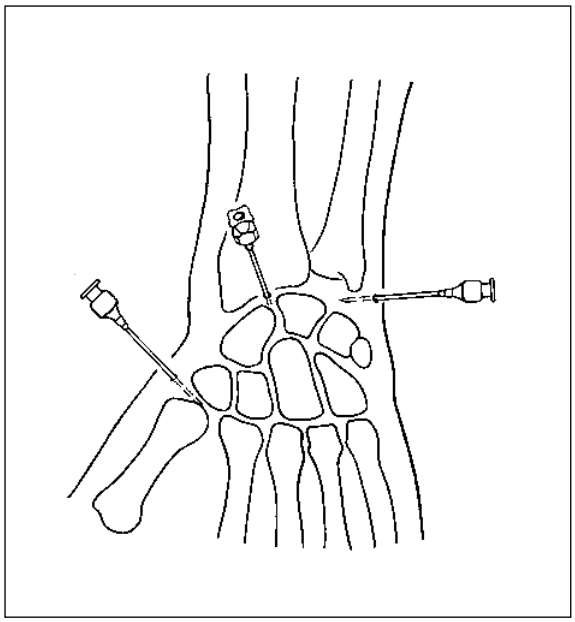


Abb. 19.3 Punktionsmethodik des Handgelenks

Tabelle 19.3 Differentialdiagnostische Bedeutung von Gelenkergüssen

Parameter	normale Gelenk-flüssikgkeit	traumatischer Erguß	Arthrose	Kristall-arthropathie	entzündlicher Erguß	bakterielle Arthritis
Farbe	farblos bis strohgelb	strohgelb (blutig)	bernsteingelb	milchig	gelb bis grünlich	gräulich
Transparenz	klar	klar bis trüb	klar	trüb	trüb	trüb
Viskosität	fadenziehend	fadenziehend	fadenziehend	fadenziehend	nicht fadenziehend	nicht fadenziehend
Leukozytenzahl/µl	< 200	200–2000	200–2000	2000–75 000	2000–75 000	> 50 000
Granulozyten-anteil (%)	< 25	< 25	< 25	25–75	25–75	> 80
Kristalle	negativ	negativ	negativ	positiv	negativ	negativ
Bakterien	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv

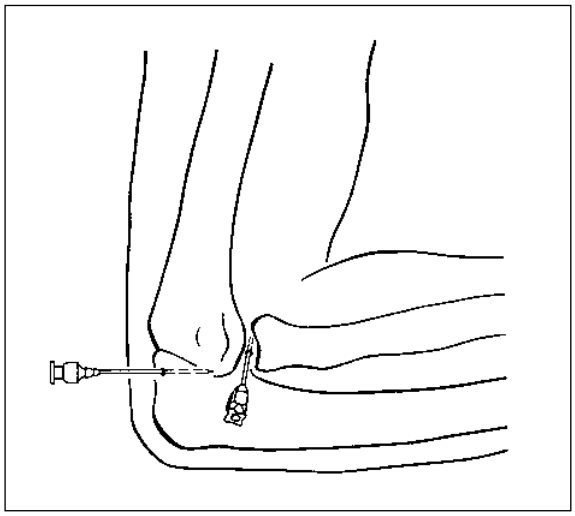


Abb. 19.4 Punktionsmethodik des Ellenbogengelenks

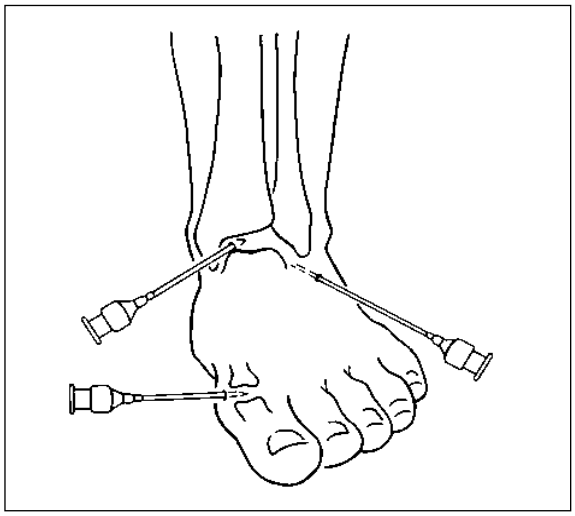


Abb. 19.6 Punktionsmethodik des Sprunggelenks und des Großzehengrundgelenks

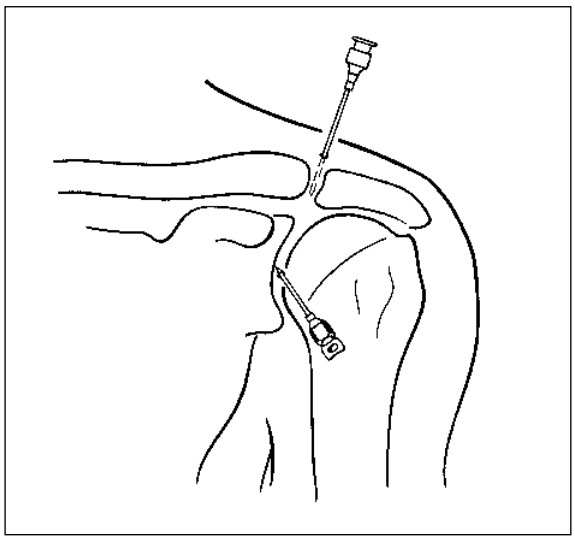


Abb. 19.5 Punktionsmethodik des Schultergelenks

ner Punktion zugänglich. Bei einer diagnostischen Punktion werden in der Regel die größeren Gelenke bevorzugt.

Den größten Wert hat die Untersuchung der Synovialflüssigkeit bei Verdacht auf eine bakterielle Arthritis. Außerdem kann zwischen entzündlichem und nicht-entzündlichem Erguß differenziert werden. Die wichtigsten Untersuchungsparameter sind Farbe, Transparenz, Viskosität, Kristallnachweis, Leukozytenzahl mit Differenzierung und die Bakterienkultur (Tab. 19.3).

19.1.2.4 Arthroskopie und Synovialbiopsie

Die Indikationen zur Arthroskopie sind vor allem mechanische Ursachen einer Gelenkentzündung und Durchführung einer Synovialbiopsie,

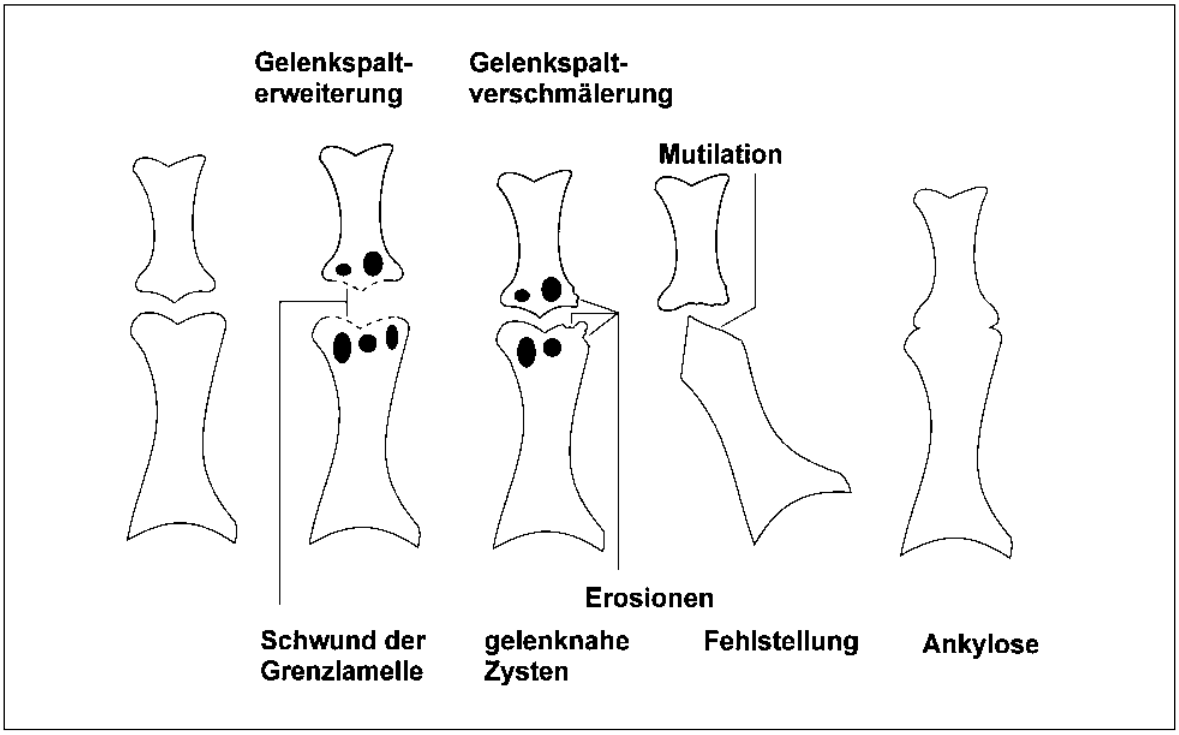


Abb. 19.7 Schematische Darstellung ausgewählter charakteristischer Röntgenzeichen der Arthritis

die bei Verdacht auf eine infektiöse Arthritis (bakteriell außer TB, tuberkulös oder Pilze), Kristallarthropathie, Amyloidose, Hämochromatose, Sarkoidose und Tumoren eine Bedeutung haben.

19.1.2.5 Radiologische Diagnostik

Die konventionelle Röntgenuntersuchung gehört weiterhin zu den wichtigsten diagnostischen Methoden bei rheumatischer Erkrankungen. Einen hohen Stellenwert besitzt sie vor allem bei der Diagnostik von Arthritiden, Arthrosen, degenerativen und entzündlichen Wirbelsäulenveränderungen, Osteolysen sowie Kalkablagerungen im Gelenkknorpel und den Weichteilen, zur Bestimmung des Krankheitsstadiums sowie zur Abschätzung der Progredienz und des Ausmaßes der knöchernen Veränderungen. Für die Beurteilung von Gelenkveränderungen ist eine Röntgenaufnahme in zwei Ebenen erforderlich. Charakteristische röntgenologische Zeichen einer Arthritis sind (Abb. 19.7):

- periartikuläre Weichteilschwellungen
- gelenknahe Osteoporose
- gleichmäßige Gelenkspaltverschmälerung
- Usuren bzw. Erosionen
- Ankylosen
- Deviationen, Subluxationen und Luxationen.

Für die Differentialdiagnose der Arthritis ist außerdem das Befallsmuster sowie die Einbeziehung der klinischen und laborchemischen Befunde entscheidend.

Bei den HLA-B27-assoziierten Spondylarthritiden können folgende Veränderungen dargestellt werden:

- Sakroiliitis mit Spaltverschmälerung, fleckiger Sklerosierung, Randunschärfen, lokalisierter knöcherner Überbrückung bis zur Ankylose im Spätstadium
- Verknöcherung des Anulus fibrosus
- Diszitis mit Zwischenwirbelraumverschmälerung und fleckiger Sklerose
- Kastenwirbelbildung.

Als typische Arthrosezeichen gelten:

- asymmetrische Gelenkspaltverschmälerung
- subchondrale Sklerosierungen
- Osteophytenbildung
- Fehlstellungen ohne Ankylosen.

Für degenerative Wirbelsäulenveränderungen sprechen Chondrose (Verschmälerung des Zwischenwirbelraumes), Osteochondrose (zusätzlich subchondrale Deckplattensklerose), spondylitische Randwulstbildungen und Arthrose der kleinen Wirbelgelenke.

Die *Computertomographie (CT)* spielt in der rheumatologischen Diagnostik eine untergeordnete Rolle.

Die *Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie)* ist hervorragend für die Darstellung von Knochenmark, Knorpel, Synovitis und Erguß geeignet. Auf Grund der hohen Kosten beschränken sich die Indikationen auf den Verdacht einer Beteiligung der Halswirbelsäule mit Auswirkungen auf den Hirnstamm im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis sowie auf die Diagnostik einer aseptischen Knochennekrose.

19.1.2.6 Szintigraphie

Die Knochenszintigraphie mit 99-m-Technetiumpolyphosphat gibt Auskunft über die Osteoblastentätigkeit und ist somit sehr gut geeignet, frühzeitig Gelenkprozesse zu erfassen. Eine gelenknahe Aktivitätsanreicherung kann jedoch sowohl durch entzündliche als auch durch degenerative Gelenkerkrankungen bedingt sein. In besonderen Fällen kann sie unter Einbeziehung klinischer und laborchemischer Untersuchungsmethoden für die Frühdiagnostik einer Arthritis mit Darstellung des Befallsmuster von Bedeutung sein. Dies betrifft auch die Beurteilung von Gelenken, die der klinischen Untersuchung schwer zugänglich sind (Hüft-, Iliosakralgelenk, Wirbelsäule). Wichtige Indikationen für eine Szintigraphie sind differentialdiagnostisch bedeutsame Knochenerkrankungen wie Knochentumoren, Plasmozytom, Nekrosen, Osteomyelitis und Morbus Paget.

19.1.2.7 Thermographie

Die Thermographie mißt über die Infrarotabstrahlung der Haut den Entzündungsparameter Calor. Die Methode findet Anwendung in der Dokumentation und Verlaufskontrolle von entzündlichen Veränderungen an den Gelenken und im Wirbelsäulenbereich.

19.1.2.8 Sonographie

Durch Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Ultraschalltechnik mit Benutzung hochauflösender und hochfrequenter Schallköpfe hat die nicht strahlenbelastende Arthrosonographie in den letzten Jahren an Bedeutung bei der wiederholbaren Darstellung von Weichteilstrukturen gewonnen. Die Sonographie eignet sich zum Nachweis von Gelenkerguß, Synovitis, Bursitis, Baker-Zyste, Rheumaknoten, Enthesiopathie, gelenknahen Verkalkungen, Karpaltunnelsyndrom und eines Tumors (Abb. 19.8).

19.1.3 Grundlagen der Therapie

19.1.3.1 Physikalische Therapie

Die physikalische Therapie ist unbestritten eine wichtige Säule in der Behandlung von rheumatologischen Erkrankungen. *Sie umfaßt alle konservativen Behandlungsverfahren, deren wesentliche Wirkung in physikalischen Einwirkungen auf den menschlichen Organismus besteht.*

Folgende Teilgebiete stehen der Behandlung zur Verfügung:

- Mechanotherapie (Krankengymnastik, Massage, Medikomechaniken, Ultraschall)
- Thermotherapie (Hydro-, Peloid-, Hochfrequenztherapie, Infrarotbestrahlung, Ultraschall)
- Phototherapie (natürliche oder künstliche Lichtquellen)
- Elektrotherapie (Galvanisation, Nieder- und Hochfrequenztherapie)
- Balneotherapie (Bade-, Trinkkuren, Heilstollen-, Meerestherapie)
- Klimatherapie
- Aerosol-/Inhalationstherapie.

Für die Indikationsstellung einer physikalischen Therapie ist die Bestimmung des Therapieziels erforderlich. Mit diesen Verfahren lassen sich vor allem die krankheitsbedingten Funktions-

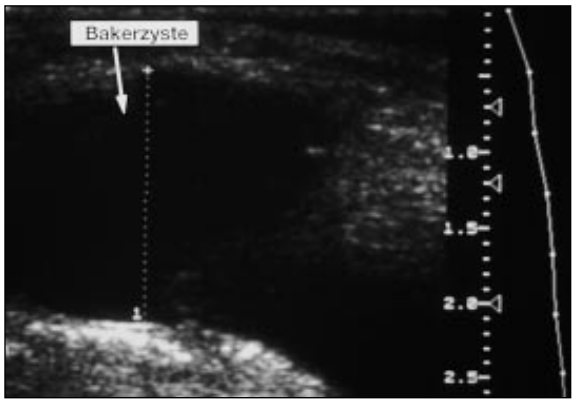


Abb. 19.8 Sonographische Darstellung einer Baker-Zyste (Aufnahme Frau Dr. M. Backhaus, Charité)

Tabelle 19.4 Auswahl nichtsteroidaler Antirheumatika

Substanzgruppe/ Substanz	Handelsname (Auswahl)	Plasma-HWZ (Std.)	Plasmaeiweiß-bindung	Max. Dosis für Langzeittherapie (mg/die)
Salicylate				
– Acetylsalicylsäure	Aspirin®, Acesal®	2–30	hoch	3000
Phenylessigsäure-derivate				
– Diclofenac	Voltaren®, Rewodina	2	mittel	150
Acrylessigsäurederivate				
– Indometacin	Amuno®	2	hoch	150
– Acemetacin	Rantudil®	4	gering	180
– Lonazolac	Argun®	6	hoch	600
Propionsäurederivate				
– Ibuprofen	Imbun®	2	gering	1200
– Ketoprofen	Alrheumun®	2	gering	300
– Naproxen	Proxen®	12	hoch	1000
– Tiaprofensäure	Surgam®	2	gering	600
Oxicame				
– Piroxicam	Felden®	38	hoch	20
– Tenoxicam	Tilcotil®	70	hoch	20

störungen und Symptome behandeln. Dabei ist die Kombination verschiedener physikalischer Therapieverfahren üblich. Bei richtiger Auswahl des Verfahrens gibt es für die physikalische Therapie prinzipiell keine absoluten Kontraindikationen, wobei einzelne Therapieformen bei bestimmten Patienten kontraindiziert sein können. Wichtig ist die individuelle Anpassung der Dosierung und Dauer der physikalischen Therapie an den Krankheitszustand des Patienten. Nebenwirkungen wie lokale Reizerscheinungen an der Haut oder krankheitsverstärkende Effekte sind möglich.

19.1.3.2 Medikamentöse Therapie

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind analgetisch-antiphlogistisch wirksame Arzneimittel, die am Ort der Entzündung durch Beeinflussung von Entzündungsmediatoren (Hemmung der Prostaglandinsynthese über Angriff an Cyclooxygenase) wirksam werden und pharmakochemisch nicht zu den Glucocorticoiden oder deren Analoga gehören.

Die NSAR, die zu den am häufigsten in der Medizin angewendeten Medikamenten zählen, lassen sich pharmakologisch in verschiedene Substanzklassen einteilen (Tab. 19.4). Sie sind bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen indiziert. Trotz der gleichen Angriffspunkte sprechen die Patienten individuell unterschiedlich auf die verschiedenen Gruppen von NSAR an, so daß der Therapeut mit mindestens 5 Medikamenten aus verschiedenen Substanzklassen Erfahrungen sammeln sollte.

Die Kombination von mehreren NSAR ist abzulehnen.

Üblicherweise werden die NSAR oral, rektal oder topisch verabfolgt. Für die parenterale Applikation gibt es in der Rheumatologie keine gesicherte Indikation. Bei Präparaten mit einer hohen Plasmaeiweißbindung und sehr langer Plasmahalbwertzeit besteht die Gefahr der Kumulation.

Die Nebenwirkungen der NSAR erklären sich größtenteils durch die Prostaglandinsynthesehemmung. Folgende *Nebenwirkungen* sind zu beachten:

- gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, erosive Gastritis, Ulcus ventriculi und duodeni, gastrointestinale Blutungen)
- renale Nebenwirkungen (Ödeme durch Natriumretention, Wirkungsminderung von Diuretika, selten interstitielle Nephritis)
- Hepatotoxizität
- hämatologische Nebenwirkungen (Leuko- und Thrombozytopenie, Thrombozytenaggregationshemmung bei ASS)
- allergisches Arzneimittelexanthem
- ZNS-Symptome (Tinnitus bei hohen Dosen von ASS, Schwindel und Kopfschmerzen bei Indomethacin)
- Bronchokonstriktion (Aspirin-Asthma).

Wegen des gehäuften Auftretens von allergischen Agranulozytosen werden Pyrazolone (z. B. Phenylbutazon und Ketophenylbutazon) als Antirheumatika nicht mehr eingesetzt.

Beachtenswert sind auch die Interaktionen der NSAR mit anderen Arzneimitteln wie Dicumarinen, die zu einer Wirkungsverstärkung der Antikoagulantien (z. B. durch ASS, Naproxen, Piroxicam) führen, Digoxin (bei Diclofenac, Ibuprofen) oder Sulfonylharnstoffen (bei ASS).

Glucocorticoide

Glucocorticoide gehören zu den wirksamsten antirheumatischen Pharmaka bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Die wichtigsten natürlich vorkommenden Glucocorticoide sind Hydrocortison (Cortisol) und Cortison. Die natürlichen und synthetischen Glucocorticoide unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkungsdauer, der Äquivalenzdosen und der Mineralocorticoidwirkung (siehe Kapitel 2.3.3). Für die systemische Therapie spielen vor allem die gut steuerbaren Substanzen Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon eine Rolle. Die antiphlogistischen und immunsuppressiven Wirkungen der Glucocorticoide erklären sich durch Beeinflussung der

- Leukozytenmigration (Verminderung der zirkulierenden Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen, Ausschwemmung der Granulozyten, Akkumulationshemmung von Granulozyten am Entzündungsort)
- Leukozytenfunktion (besonders Makrophagen und Lymphozyten)
- humoralen Faktoren (Hemmung der Prostaglandinsynthese und Plasminogenaktivatorfreisetzung, antagonistischer Effekt auf histamininduzierte Vasodilatation).

Die Nebenwirkungen hängen insbesondere von der Dosis und der Dauer der Glucocorticoidtherapie ab. Bei einer Dosis von über 7,5 mg/d Prednisolon-Äquivalent über einen längeren Zeitraum können folgende *Nebenwirkungen* auftreten:

- Osteoporose und aseptische Knochennekrose
- Myopathien
- iatrogenes Cushing-Syndrom
- Hautveränderungen (Striae, Akne, Atrophie, Petechien)
- Katarakt, Glaukom
- Hypertonie
- Psychosen
- Diabetes mellitus
- Ödemneigung
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Infektionen.

Basistherapeutika

Unter Basistherapeutika wird eine Gruppe chemisch völlig verschiedener Substanzen verstanden, die zu einer langanhaltenden Besserung oder Remission der Arthritis führen können. Charakteristisch ist der verzögerte Wirkungseintritt zwischen 2 und 6 Monaten.

Sie werden deshalb auch als *langfristig krankheitsmodifizierende Pharmaka* oder im angloamerikanischen Schrifttum als *„disease modifying antirheumatic drugs“* (DMARD) bezeichnet.

Zu den Basistherapeutika gehören:

- Chloroquin
- Sulfasalazin
- Goldsalze
- D-Penicillamin
- Immunsuppressiva (Methotrexat, Azathioprin, Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Chlorambucil).

Die Wirksamkeit dieser Medikamente wurde empirisch gefunden und in kontrollierten Studien belegt. Die therapeutischen Angriffspunkte sind teilweise unklar. Die *Indikation* zu einer Basistherapie besteht bei einer gesicherten rheumatoiden Arthritis. Außerdem können die Basistherapeutika bei anderen chronisch-destruierenden Arthritiden eingesetzt werden. Die Wahl des Medikamentes richtet sich vor allem nach der Aktivität der Gelenkerkrankung (siehe auch 19.2.1). Immunsuppressiva sind oft bei Kollagenosen und systemischen Vaskulitiden indiziert.

Die Empfehlungen zur Dosierung und die notwendigen Kontrolluntersuchungen sowie die Aufführung der wichtigsten *Nebenwirkungen* sind Tab. 19.5 zu entnehmen.

19.1.3.3 Operative Therapie

Die operative Therapie ist unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung rheumatischer Erkrankungen. Die operativen Eingriffe lassen sich einteilen in:

- Frühsynovektomie
- Spätsynovektomie

Tabelle 19.5 Dosierung, Kontrolluntersuchungen und Nebenwirkungen ausgewählter Basistherapeutika und Immunsuppressiva

Medikament	Dosierung	Kontroll-untersuchungen	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Chloroquin Hydroxy-chloroquin	250 mg/d p.o. 200 mg/d p.o.	Augenarztkontrolle in viertel- bis halbjährlichem Abstand Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Kreatinin alle 2 Monate	Retinopathie, Korneaeinlagerung Photosensibilität, allergisches Exanthem, Leukopenie/Agranulozytose, Thrombopenie, hämolytische Anämie	schwere Augenerkrankungen (Makulopathien), Knochenmarkinsuffizienz, Gravidität, schwere Lebererkrankungen, genetischer Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel
Sulfasalazin	beginnend mit 500 mg/d abends, wöchentlich Steigerung der Dosis um 500 mg/d bis auf 2 × 1 g/d, max. 3 × 1 g/d	Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, ASAT, ALAT, AP, G-GT, Kreatinin, Urinstatus, ANA	Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Fieber, Pseudo-LE, allergisches Exanthem, Oligospermie, Leukopenie/Agranulozytose, Thrombopenie, hämolytische Anämie, toxische Nephrose, toxische Leberschädigung	Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide oder Salizylate, schwere Leber- und Niereninsuffizienz
Goldsalze – orales Gold – parenterales Gold	6 bis 9 mg/d 1. Woche 10 mg i.m., 2. u. 3. Woche je 20 mg, ab 4. Woche 50 mg/Woche, ab Gesamtdosis von 1 g 50 mg alle 2 oder 4 Wochen	Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Urinstatus, Kreatinin, ASAT, ALAT, AP, G-GT in 14tägigem Abständen, nach 3 Monaten im Abstand von 1–2 Monaten	Pruritus, Dermatitis, Stomatitis, Alopezie, toxische Leberschädigung, membranöse Glomerulonephritis, korneale Goldablagerung, Eosinophilie, Leukopenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Enterokolitis, Neuropathie	Goldallergie, schwere Leber- und Nierenschäden, Gravidität
D-Penicillamin	1.–4. Woche 150 mg/d, 5.–8. Woche 300 mg/d, weitere Steigerung um 150 mg/d alle 4 Wochen bis max. 1 g/d	Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Urinstatus, ASAT, ALAT, AP, G-GT, Kreatinin in 14tägigen Abständen, nach 3 Monaten monatlich; ANA	Pruritus, Exanthem, Urtikaria, nephrotisches Syndrom bei Immunkomplexnephritis, Geschmacksstörungen, Sehstörungen bis zur Amaurose, Polymyositis, Myasthenia gravis, Pemphigus vulgaris, Leukopenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Pseudo-LE, Lyell-Syndrom, Goodpasture-Syndrom	Penizillinallergie, Knochenmarkschädigung, Nierenerkrankungen, andere Autoimmunerkrankungen, schwere chronische Infektionen, Gravidität oder aktueller Kinderwunsch
Methotrexat	7,5 bis 20 mg/Woche	Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Kreatinin, ASAT, ALAT, AP, G-GT zunächst wöchentlich, nach 1 Monat 14tägig, nach 3 Monaten im Abstand von 1 Monat	Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Haarausfall, toxische Leberschädigung, Leukopenie, Thrombopenie, Pneumonitis	Knochenmarkschädigung, Hypogammaglobulinämie, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Infektionskrankheit, Gravidität oder aktueller Kinderwunsch
Azathioprin	1–2,5 mg/kg KG/d	Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Urinstatus, ASAT, ALAT, AP, G-GT zu Beginn wöchentlich, nach 1 Monat 14tägig, nach 3 Monaten im Abstand von 1 Monat	gastrointestinale Symptome mit Übelkeit und Erbrechen, toxische Leberschädigung, Knochenmarkdepression (nicht mit Allopurinol kombinieren!), Infektionsrisiko	Knochenmarkschädigung, Hypogammaglobulinämie, Leberfunktionsstörungen, Infektionskrankheiten, Gravidität oder aktueller Kinderwunsch
Cyclophosphamid	1–2 mg/kg KG/d	Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Urinstatus, ASAT, ALAT, AP, G-GT zu Beginn wöchentlich, nach Monat 14tägig, nach 3 Monaten im Abstand 1 Monat	hämorrhagische Zystitis, toxische Leberschädigung, Knochenmarkdepression, Infektionsrisiko, Azoospermie, Anovulation, Haarausfall, Karzinogenität (insbesondere bei kumulativer Dosis >60g)	Knochenmarkschädigung, Hypogammaglobulinämie, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Infektionskrankheiten, Gravidität oder aktueller Kinderwunsch
Ciclosporin A	2,5 mg/d verteilt auf 2 Einzeldosen, maximal 5 mg/d	Kreatinin, Harnsäure und Blutdruck alle 2 Wochen, Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozyten, Urinstatus, ASAT, ALAT, AP, G-GT monatlich; Dosisreduktion bei Kreatininanstieg >30% des Ausgangswertes oder beim Auftreten einer Hypertonie	Nephrotoxizität (Verstärkung durch Aminoglykoside, (Cotrimoxazol), arterielle Hypertonie, gastrointestinale Symptome, Tremor, Hypertrichose	Nierenfunktionsstörungen, arterielle Hypertonie, Gravidität oder aktueller Kinderwunsch

- Rekonstruktive Maßnahmen (Korrektur von Deformierungen, Osteoarthrotomien, Arthroplastik mit und ohne Fremdmaterial, Arthrodesen).

19.2 Entzündliche Gelenkerkrankungen

19.2.1 Rheumatoide Arthritis

Synonyme: chronische Polyarthritis (cP), primär chronische Polyarthritis (PcP), progredient bzw. progressiv chronische Polyarthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine in Schüben verlaufende entzündliche Systemerkrankung mit einer Autoimmunpathogenese, die sich vorwiegend an den Gelenken mit symmetrischem Befallsmuster manifestiert, wobei extraartikuläre Manifestationen in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten können. Basierend auf einer Synovitis kommt es in Spätstadien zu schweren Destruktionen der befallenen Gelenke.

Epidemiologie. Die weltweit verbreitete rheumatoide Arthritis ist mit einer Prävalenz zwischen 1 und 3% (in der Bundesrepublik Deutschland bei etwa 1%) die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Eine entsprechende Krankheit ist im Tierreich nicht bekannt. Die rheumatoide Arthritis beginnt vorwiegend zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt. Frauen erkranken ungefähr 3mal häufiger als Männer. In den letzten Jahrzehnten konnte eine Abnahme der Inzidenz und des Schweregrades der rheumatoiden Arthritis beobachtet werden. Dieses Phänomen ist am ehesten auf die Einnahme hormoneller Antikonzeptiva zurückzuführen. Eine familiäre Häufung der Erkrankung ist nachweisbar.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie der rheumatoiden Arthritis ist unklar. Sehr wahrscheinlich wird die Erkrankung basierend auf einer *genetischen Disposition*, die u. a. die immunologische Reaktion beeinflußt, *durch exogene* (mikrobielle) *und/oder endogene Faktoren* (Autoantigene) *ausgelöst*. Als mikrobielle Auslöser werden Hitzeschockproteine, Mycoplasmen, Epstein-Barr-Virus, Retroviren und

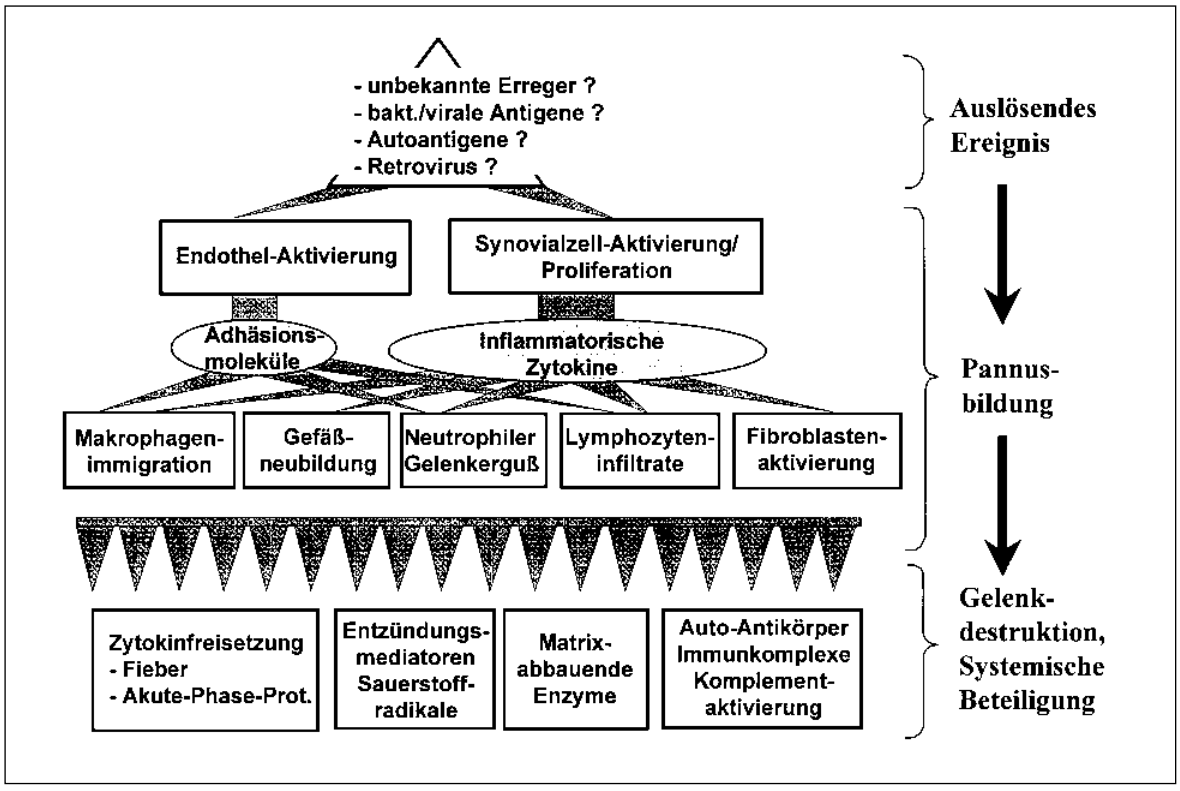


Abb. 19.9 Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (nach Keyßer und Burmester, 1995)

Streptokokken-Antigene diskutiert. Die Wirkung anderer Umweltfaktoren (Ernährung, Streß, chemische Stoffe) auf die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung wird ebenfalls in Betracht gezogen, ist aber noch sehr undurchsichtig (Abb. 19.9).

Ein wichtiger Hinweis für die Bedeutung genetischer Faktoren ist neben der familiären Häufung der *Nachweis von HLA-DR4* bei 70 % der Patienten mit einer seropositiven, progredient verlaufenden rheumatoiden Arthritis. Das relative Risiko eines DR4-Merkmalsträgers, an einer RA zu erkranken, beträgt 4,5. Insbesondere die DR4-Subtypen Dw4 und Dw14 sind mit der Erkrankung assoziiert; der Subtyp Dw10 hat dagegen vermutlich eine protektive Wirkung.

Bei der Chronifizierung der Synovitis spielen zelluläre und humorale *Autoimmunmechanismen,* die u. a. gegen verändertes Immunglobulin G oder Kollagen Typ II gerichtet sind, eine wichtige Rolle.

Histologisch läßt sich eine massive Infiltration der Synovia mit Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen beobachten. Bei den mononukleären Zellen handelt es sich vorwiegend um aktivierte T-Zellen, wobei die $CD4^+$-Helfer-Zellen überwiegen. Die Zellen produzieren Zytokine (z. B. IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, Interferon-γ) und Autoantikörper (Rheumafaktor), die wiederum eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren und knorpelaggressiven Enzymen (Kollagenasen, Elastasen, Cathepsin G) bewirken können.

Großmolekulare Immunkomplexe, die in der Synovialflüssigkeit unter Beteiligung der Rheumafaktoren gebildet werden, können ebenfalls über die Aktivierung der Komplementkaskade Entzündungsmediatoren induzieren. Granulozyten, die reichlich Immunkomplexe phagozytiert haben, werden als *Ragozyten* bezeichnet. Bei der Phagozytose, an der auch die Synoviadeckzellen beteiligt sind, kommt es ebenfalls zur Freisetzung knorpelaggressiver Enzyme.

Das invasiv wachsende, enzymatisch hochaktive und stark vaskularisierte Granulationsgewebe (Pannus) überwächst und zerstört den Knorpel und führt zu Knochensubstanzverlusten.

Für die Entstehung von extraartikulären Organmanifestationen als Folge einer Immunkomplexvaskulitis sind vor allem zirkulierende Immunkomplexe verantwortlich.

Symptomatik. Prodromalerscheinungen gehen dem Erkrankungsbeginn oft Monate bis Jahre voraus. Sie sind gekennzeichnet durch anfänglich überwiegend vegetative Symptome mit funktionellen Weichteil- und Durchblutungsstörungen mit Parästhesien, allgemeiner Mattigkeit und leichter Erschöpfbarkeit, Appetitlosigkeit, leichter Gewichtsreduktion, Nervosität, Reizbarkeit und depressiver Verstimmung, Neigung zu Frösteln und Schweißausbrüchen sowie gelegentlichen subfebrilen Temperaturen. An den Händen und seltener an den Füßen können morgendliche Steifigkeit mit Gefäßspasmen bis hin zu raynaudähnlichen Erscheinungen, die bereits bei geringer Abkühlung mit Kälte-, Taubheits- und Schmerzgefühl einhergehen, beobachtet werden.

Der *klinische Beginn* ist in der Regel schleichend (bei 75–90 % der Patienten), selten akut (10 bis 15 %) oder subakut (5 %). Bei Frauen kann sich eine rheumatoide Arthritis nach einer Schwangerschaft oder im Klimakterium entwickeln.

Initial sind bevorzugt die kleinen Gelenke der Hände (Metakarpophalangeal-, proximale Interphalangeal- und Handgelenke) und der Vorfüße (Metatarsophalangealgelenke) betroffen, erst später folgen die größeren Gelenke (Knie-, Sprung-, Ellenbogen-, Hüftgelenke). Prinzipiell kann jedes Gelenk beteiligt sein.

Charakteristisch ist das symmetrische Befallsmuster der Gelenke. Typischerweise klagen die Patienten über eine morgendliche Steifigkeit der Finger (Morgensteifigkeit), die in Abhängigkeit von der Aktivität der Erkrankung bis zu mehreren Stunden anhalten kann. Die betroffenen Gelenke sind geschwollen (Abb. 19.10). Seltener finden sich Überwärmung, Rötung und Hyperpigmentation gelenknaher Hautareale. Durch die Muskelatrophie, vorwiegend der Mm. in-



Abb. 19.10 Schwellung von Fingergelenken bei der Frühform einer rheumatoiden Arthritis

terossei, imponiert eine spindelförmige Auftreibung der proximalen Interphalangealgelenke, die bei Kompression stark schmerzen (Gänsslen-Zeichen).

Im weiteren Verlauf kommt es zunehmend zu Funktionseinbußen in Form von Kraftlosigkeit bzw. reduzierter Griffstärke der Finger, die fehlende Fähigkeit zum Faustschluß sowie eine Beeinträchtigung der Streckung in den Ellenbogen- und Kniegelenken. Eine Arthritis in den Temporomandibulargelenken kann zu einer Kieferklemme führen. Bei etwa 40 % der Patienten ist die HWS betroffen. Begleiterscheinungen, die der Gelenksymptomatik vorausgehen können, sind Bursitis und Tendosynovitis, besonders der Extensoren und Flexoren über dem Handgelenk. Durch Kompression des N. medianus infolge einer Synovitis der Flexorensehnen der Finger entsteht das *Karpaltunnelsyndrom*. Charakteristisch hierfür sind nächtliche Schmerzen, Parästhesien und Hypästhesien im Versorgungsgebiet des N. medianus (Dig. I bis Hälfte von Dig. III).

Das *Spätstadium* der RA ist gekennzeichnet durch sekundäre Arthrosen und Ankylosen.

Daraus resultieren die typischen Haltungsstörungen im Handwurzel- und Handbereich in Form von Bajonettstellung, Ulnardeviation sowie *„Knopflochdeformität“* infolge einer Beugekontraktur im Fingermittelgelenk bei Überstreckung im Endgelenk und *„Schwanenhalsdeformität“* durch Überstreckung im Mittel- und sekundärer Beugestellung im Endgelenk (siehe Abb. 19.11, 19.12).

Hallus valgus, Krallenzehenbildung und dorsale Subluxation der Zehen in den Grundgelenken prägen das Bild des Rheumafußes mit Vorfußschmerz, behinderter Abrollfunktion und somit Gehbehinderung. Schwellungen in der Kniekehle weisen auf eine sog. *Baker-Zyste* hin. Sie entsteht durch eine dorsale Aussackung der Kniegelenkkapsel infolge der Ergußbildung oder durch eine Kapselruptur.

Extraartikuläre Manifestationen entstehen meistens auf dem Boden einer Vaskulitis.

Am häufigsten sind die schmerzlosen subkutanen *Rheumaknoten*, die vor allem an Stellen vermehrten mechanischen Drucks, z. B. distal des Ellenbogengelenks, lokalisiert sind, eine *Anämie* und *Ceratoconjunctivitis sicca* bei sekundärem



Abb. 19.11 Spätstadium einer rheumatoiden Arthritis

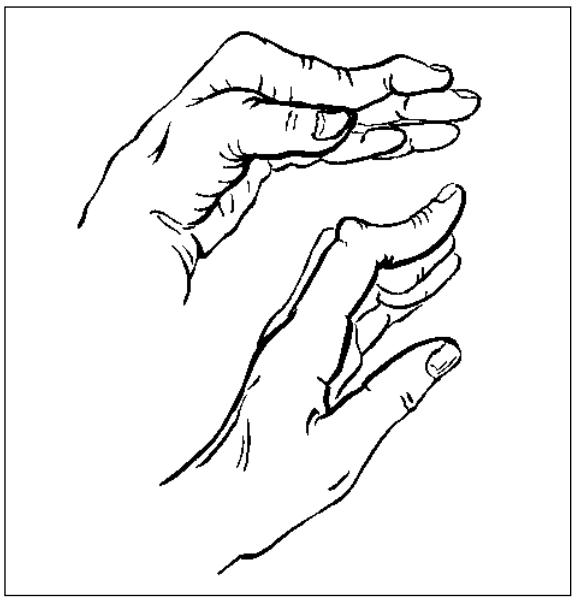


Abb. 19.12 Typische Fingerdeformierungen (Schwanenhals- und Knopflochphänomene) bei rheumatoider Arthritis

Sjögren-Syndrom. Selten treten Veränderungen am *Auge* im Sinne einer *Skleritis* oder *Episkleritis*, *Herz (Perikarditis, Myokarditis)*, *Lunge (Lungenfibrose)*, *Pleura (Pleuritis)* sowie *Aortitis* und *sekundäre Amyloidose* auf.

Diagnostik. Bei einem klinisch voll ausgeprägten Krankheitsbild fällt die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis im Zusammenhang mit typischen röntgenologischen und laborchemischen Befunden leicht. Auch Frühformen weisen in der Regel bereits typische Symptome auf. Zur diagnostischen Sicherung der rheumatoiden Arthritis und differentialdiagnostischen Abgrenzung können die 1987 überarbeiteten ARA-(American Rheumatism Association-)Kriterien herangezogen werden.

ARA-Klassifikationskriterien der RA (1987):

- Morgensteifigkeit von mindestens 1 Stunde Dauer seit mehr als 6 Wochen
- Schwellung von mindestens 3 Gelenkregionen seit mehr als 6 Wochen
- Schwellung der proximalen Interphalangeal-, Metakarpophalangeal- oder Handgelenke seit mehr als 6 Wochen
- Symmetrie der Arthritis
- Typische Röntgenveränderungen an den Händen
- Subkutane Rheumaknoten (Abb. 19.13)
- Nachweis von Rheumafaktoren im Serum.

Die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gilt als gesichert, wenn 4 der 7 Kriterien vorliegen.

Laborbefunde: Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist je nach Aktivität der Erkrankung gering bis sehr stark erhöht und gilt somit als guter Indikator der Krankheitsaktivität. Die CRP-Konzentrationen im Serum korrelieren eng mit der BSG. Im Blutbild läßt sich häufig eine leichte bis mittelgradige hypochrome Anämie nachweisen. Insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität ist eine reaktive Thrombozytose und/oder Leukozytose auffällig. In der Serumelektrophorese findet sich eine Vermehrung der α_2- und γ-Globuline. Die Komplementfaktoren C3 und C4 sind normal oder erhöht, in Verbindung mit einer Vaskulitis erniedrigt. Die Rheumafaktoren sind bei 80 % der Patienten positiv. Bei Erkrankungsbeginn fallen die Rheumafaktoren seltener positiv aus und erst nach einer Krankheitsdauer von über 1 Jahr erreichen sie eine Häufigkeit von 80 %. Die antinukleären Antikörper (ANA) sind bei einem Drittel der Patienten in einem niedrigen Titer nachweisbar.



Abb. 19.13 Rheumaknoten



Abb. 19.14 Typische röntgenmorphologische Befunde der Finger- und Handgelenke bei rheumatoider Arthritis

Bildgebende Verfahren: Die Röntgendiagnostik hat einen hohen Stellenwert bei der Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung. Eine Röntgenuntersuchung der Hände und Füße in 2 Ebenen sollte obligatorisch durchgeführt werden, da sich gerade an diesen Gelenken sehr häufig charakteristische Veränderungen darstellen lassen. Bei Frühformen versagt oftmals die Röntgendiagnostik.

Röntgenologische Frühsymptome sind periartikuläre Weichteilschwellungen, verwaschene Knochenstruktur, Strukturauflockerung und gelenknahe Osteoporose. Als klassische Röntgensymptome gelten Gelenkspaltverschmälerung, ossäre Ulzerationen und Erosionen sowie Subluxationen (Abb. 19.14).

Spätveränderungen sind Deformierungen und Ankylosen.

Die *Schweregradeinteilung der rheumatoiden Arthritis* basiert im wesentlichen auf röntgenmorphologischen Veränderungen:

Stadium 0 : deutliche klinische Krankheitszeichen mit paraartikulären Schwel-

lungen und beginnenden Muskelatrophien bei normalem Röntgenbefund

Stadium I: zusätzlich gelenknahe Entkalkung im Röntgenbild

Stadium II: zusätzlich Gelenkspaltverschmälerungen und/oder Subluxationen, Usuren und subkortikale Zysten

Stadium III: Gelenkzerstörung oder Usuren, die zwei Drittel einer Gelenkfläche überschreiten bis zur Synostosierung

Stadium IV: Reparationsphase nach Gelenkzerstörung mit Synostosen.

An der Wirbelsäule ist neben der Arthritis der Wirbelbogengelenke, der Osteoporose und der Spondylodiszitis insbesondere die atlantoaxiale Subluxation von klinischer Bedeutung.

Die *Skelettszintigraphie* kann in Frühstadien hilfreich sein, weil bereits das entzündliche Gelenkbefallsmuster darstellbar ist.

Die *Magnetresonanztomographie* ist bei Manifestationen an der Halswirbelsäule mit Auswirkungen auf Hirnstamm und Rückenmark indiziert.

Die *Arthrosonographie* eignet sich besonders zum Nachweis einer Baker-Zyste, von Gelenkergüssen, Rheumaknoten, Bursitis und Beurteilung der Synovialisproliferation.

Differentialdiagnose. Das voll ausgebildete Krankheitsbild bereitet keine differentialdiagnostischen Probleme. Im Gegensatz hierzu bereiten das Initialstadium mit seinen mannigfaltigen Erscheinungsformen und die atypischen Verläufe größere diagnostische Schwierigkeiten. Dies betrifft eine RA, die monoartikulär beginnt (15 %), einen asymmetrischen Charakter aufweist (30 %) oder sich primär an den großen Gelenken (20 %) manifestiert. Hier sind reaktive Arthritiden, das rheumatische Fieber, Morbus Still, Arthritis psoriatica, peripherer Gelenkbefall bei Spondylitis ankylosans, Kollagenosen, Arthritis urica und Arthritiden oder Arthropathien im Rahmen verschiedener Erkrankungen (u. a. Sarkoidose, Plasmozytom, Leukämien) abzugrenzen (Abb. 19.15). Hervorzuheben ist die Bedeutung der Differentialdiagnose zwischen oligosymptomatischen, arthritischen Verlaufsformen eines SLE, die gelegentlich röntgenologisch Usuren an Hand- und Fußgelenken aufweisen, und einer ANA-positiven RA. Bei der RA lassen sich jedoch nur im Ausnahmefall höhere ANA-Titer im Serum bestimmen. Andererseits sind auch niedrige ANA-Titer beim SLE nicht ausgeschlossen. Die Alters-RA kann mit einer aktivierten Arthrose verwechselt werden.

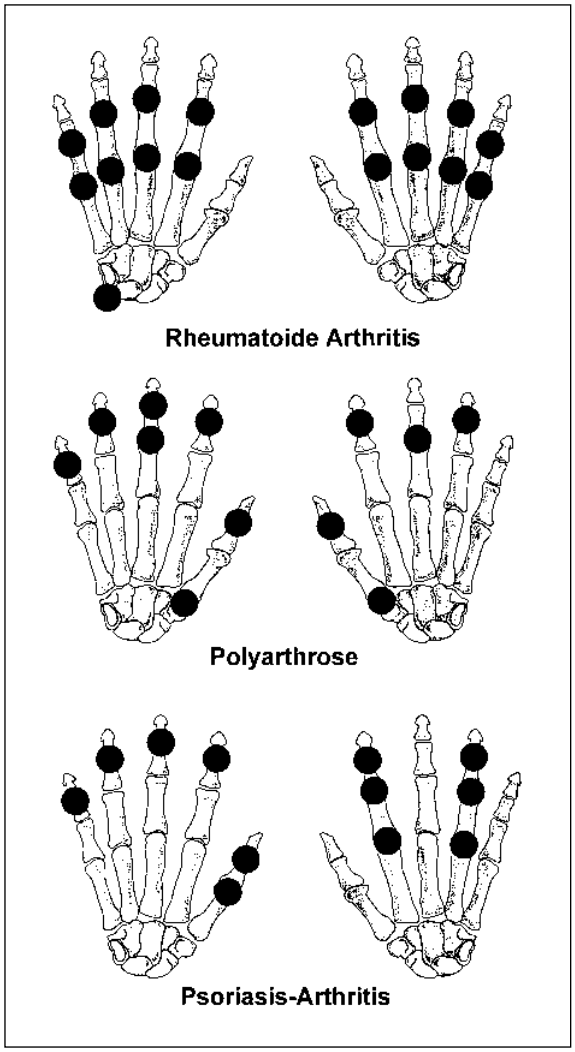


Abb. 19.15 Differentialdiagnostische Bedeutung unterschiedlicher röntgenologischer Gelenkbefallsmuster der Hände im Initialstadium von Gelenkerkrankungen (nach Keitel, 1979)

Verlauf.

Die rheumatoide Arthritis ist eine ausgesprochen chronisch verlaufende Erkrankung.

Verschiedene Verlaufstypen sind unterscheidbar. Etwa 15–20 % der Patienten kommen unter der Therapie oder spontan in eine Vollremission, die Monate bis Jahre anhalten kann. 10–15 % weisen einen konstant aktiven oder rasch progredienten Verlauf mit der Entwicklung von schweren Gelenkdeformierungen auf.

Überwiegend verläuft die RA in Schüben mit einer großen Variationsbreite.

Die Rheumafaktor-positive RA ist in der Regel die klinisch schwerer verlaufende Form.

Prognose. Im Einzelfall läßt sich die Prognose schwer abschätzen. Bei einem chronischen Krankheitsverlauf von über einem Jahr ist mit einer Spontanremission nicht mehr zu rechnen. Tödliche Komplikationen können bei einer atlantoaxialen Subluxation, Vaskulitis, Amyloidose, kardiopulmonalen Beteiligung oder septischen Arthritis vorkommen. Die Letalität ist bei diesen Komplikationen erhöht.

Therapie.

Entscheidend für eine erfolgreiche Therapie ist ihr Beginn vor Auftreten irreparabler morphologischer Schäden. Ihr Ziel ist es, die Progredienz des Krankheitsverlaufes aufzuhalten, die Funktion der Gelenke zu erhalten und viszerale Schäden zu vermeiden.

Nach Feststellung des Krankheitsstadiums, der Prozeßaktivität und Funktionseinschränkung ist ein komplexer Therapieplan zu erstellen. Hierzu gehören *Allgemeinmaßnahmen, medikamentöse Therapie, Physiotherapie, operative Therapie* und *Rehabilitationsmaßnahmen.*

Die *medikamentöse Behandlung* besteht in der Kombination von *symptomatisch wirksamen Pharmaka* und einer *Basistherapie.* Zu den *symptomatisch wirksamen Medikamenten* werden die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie die Glucocorticoide gerechnet.

NSAR und Glucocorticoide beeinflussen die Arthritis sehr rasch. Bei Absetzen dieser Therapie kommt es regelmäßig zum Rezidiv der Synovitis. Die Ansprechbarkeit eines bestimmten NSAR kann bei den Patienten individuell sehr unterschiedlich sein, so daß des öfteren ein wirksames Medikament aus der großen Gruppe der NSAR ausgetestet werden muß.

Glucocorticoide sollten nur während eines akuten Schubes, nicht aber als Dauertherapeutikum eingesetzt werden.
Bei jedem Patienten mit einer gesicherten rheumatoiden Arthritis ist eine *Basistherapie* durchzuführen.

Hinsichtlich der Wirksamkeit und den möglichen Nebenwirkungen unterscheiden sich diese Medikamente erheblich. Somit hängt die Wahl des Basistherapeutikums wesentlich von der Aktivität der rheumatoiden Arthritis ab. Bei blanden, kaum progredienten Verläufen kann mit Chloroquin, Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin begonnen werden. Als alternative therapeutische Möglichkeiten kommen Interferon-γ und Subreum in Betracht. Bei klinisch aktiven, progredienten Formen sind Goldsalze zu bevorzugen. Bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit besteht die Möglichkeit einer immunsuppressiven Therapie. In den letzten Jahren hat die „low dose"-Therapie mit Methotrexat (7,5 bis 15 mg/Woche) eine große Bedeutung erlangt und wird neben den Goldsalzen bevorzugt eingesetzt. Üblich ist die wöchentliche Einmalgabe von MTX. Am Tag der MTX-Therapie sollten wegen der erhöhten Toxizität keine NSAR gleichzeitig gegeben werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können schwere Komplikationen (u. a. Knochenmarkdepression) auftreten. Bei MTX-Intoxikationen ist Folinsäure als Antidot anzuwenden. Bei besonders schweren Verläufen ist die Kombination verschiedener Basistherapeutika Gegenstand von klinischen Studien. In ersten Studien konnte belegt werden, daß die Blockade von TNF durch monoklonale Antikörper therapeutisch sehr wirksam ist.

Die *intraartikuläre Injektion* von Glucocorticoid-Kristallsuspensionen ist bei mono- oder oligoartikulärem Gelenkbefall trotz antirheumatischer Therapie indiziert. Auch Radionuklide können intraartikulär appliziert werden (Radiosynoviorthese). *Rheumachirurgische Behandlungsmaßnahmen* umfassen Synovektomie, Arthrodese, rekonstruktive Eingriffe an Händen und Vorfüßen, alloplastischen Gelenkersatz (prothetischer Hüft- oder Kniegelenkersatz), Stabilisierung der Halswirbelsäule und Eingriffe zur Behandlung einer Baker-Zyste, eines schnellenden Fingers oder des Karpaltunnelsyndroms.

Konservativ orthopädische Maßnahmen (orthopädisches Schuhwerk, Orthesen) sowie die *Ergotherapie* sollten bei Notwendigkeit Berücksichtigung finden.

Die *physikalische Therapie* ist eine wichtige Säule innerhalb der komplexen Therapie und hat die Aufgabe, Gelenkfunktionen zu verbessern, Versteifungen zu verhindern und dem Muskelabbau vorzubeugen.

Hierzu gehören sowohl aktive Therapieformen wie krankengymnastische Bewegungstherapie als auch passive Maßnahmen wie Kryo- oder Thermotherapie, Elektrotherapie und Massagen.

Zur *Nachbehandlung* und *Rehabilitation* ist eine Kurorttherapie gezielt einzusetzen. Für eine optimale Rehabilitation ist die fürsorgliche Hinwendung und psychische Führung sowie die sozialmedizinische Betreuung (z. B. Berufsberatung) durch den behandelnden Arzt und die Mitarbeit in Selbsthilfegruppen von großer Bedeutung.

19.2.1.1 Sonderformen der rheumatoiden Arthritis

Sjögren-Syndrom
Im Rahmen der RA kann es bei 10–15 % dieser Kranken zu einem sekundären Sjögren-Syndrom kommen, welches durch die Symptomentrias Konjunktivitis, Xerostomie und rheumatoide Arthritis gekennzeichnet ist (siehe auch Abschnitt 3.1.5).

Felty-Syndrom
Zu der 1924 von Felty beschriebenen Symptomentrias gehören eine typische rheumatoide Arthritis, Splenomegalie (eventuell auch Hepatomegalie) und Granulozytopenie. Das Felty-Syndrom wird bei etwa 1 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis, insbesondere bei fortgeschrittenen Verlaufsformen und Frauen im Alter zwischen 45 und 65 Jahren, beobachtet. Weitere klinische Symptome sind Gewichtsverlust, remittierendes Fieber, Lymphadenopathie, pellagroide Hautpigmentation, Vaskulitis und eine Infektneigung. Hohe Titer von IgM-Rheumafaktoren und eine Hypergammaglobulinämie sowie der Nachweis von ANA, die mit granulozytären Zellkernen reagieren, sind charakteristisch.

Pallindromer Rheumatismus
Das Krankheitsbild, das 1944 von Hench und Rosenberg beschrieben wurde, ist gekennzeichnet durch rezidivierende akute Polyarthritis (Stunden bis höchsten 2 Wochen) und einen blanden Verlauf ohne Gelenkdestruktionen mit monatelangen Remissionen.

Die BSG und andere serologische Entzündungsparameter sind nur in der akuten Phase erhöht. Die Rheumafaktoren sind negativ. Bei der Hälfte der Patienten bestehen jahrelang Rezidive. Dabei ist in einem Drittel der Übergang in eine rheumatoide Arthritis möglich, bei den anderen Patienten klingt die Erkrankung ohne Residuen ab. Die Therapie ist symptomatisch.

Caplan-Syndrom
Als Caplan-Syndrom oder Silikoarthritis wird das Zusammentreffen einer rheumatoiden Arthritis mit einer Rundherdpneumokoniose bezeichnet (multiple runde Verschattungen in beiden Lungen im Durchmesser von 0,5 bis 5 cm). Es wird vor allem bei Bergleuten in Wales sowie bei Gießerei-, Steingut- und Asbestarbeitern beobachtet.

Alters-RA
Die Alters-RA beginnt nach dem 60. Lebensjahr, meist akut mit Fieber, Gewichtsverlust, starken Myalgien und Morgensteifigkeit. Die Rheumafaktoren sind seltener nachweisbar.

19.2.2 Juvenile chronische Arthritis (JCA)

Synonyme: juvenile chronische Polyarthritis, Still-Syndrom, Subsepsis allergica

Die JCA umfaßt eine heterogene Gruppe von rheumatischen Gelenkerkrankungen des Kindesalters, die aufgrund ihrer Erscheinungsform bei Krankheitsbeginn in eine systemische Form, eine polyarthritische Form ohne wesentliche viszerale Manifestationen und in eine mono- oder oligoarthritische Form, die oft mit einer Iridozyklitis einhergeht, unterschieden werden kann.

Epidemiologie. Die Angaben über die Häufigkeit schwanken zwischen 1 von 10 000 bis 1 von 1000 Kindern bis zum 16. Lebensjahr, wobei die JCA in jedem Alter auftreten kann. Ein Erkrankungsgipfel besteht zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese sind unbekannt. Immungenetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. So ist das HLA-B27 ein prädisponierender Faktor für die oligoartikuläre JCA bei präpubertären Knaben.

Symptomatik.

Die *systemische JCA* beginnt als Allgemeinerkrankung mit remittierendem oder septischem Fieber mit abendlichen Temperaturen bis 40 °C, das gegen Morgen meist auf normale Werte abfällt. Eine Arthritis kann sich erst nach Monaten einstellen.

Bei der Mehrzahl der Patienten ist die Erkrankung von einem flüchtigen, immer während der Fieberspitzen auftretenden, lachsrosafarbenen makulopapulösen Erythem mit einem Durchmesser von 2 bis 5 mm an den Extremitäten, Gesicht oder gelegentlich am Stamm begleitet. Als viszerale Manifestationen werden Lymphadenopathie und Splenomegalie beobachtet. Eine Perikarditis ist häufig.

Bei der *polyartikulären JCA* sind insbesondere Kniegelenke, Handgelenke und Sprunggelenke betroffen. Frühzeitig kann es zu Halswirbelsäulenveränderungen kommen.

Bei länger andauerndem Krankheitsverlauf entwickeln sich Schäden an den Hüftgelenken. Der Befall der Kiefergelenke verursacht eine Mikrognathie. Bei starker Krankheitsaktivität tritt ebenfalls Fieber auf, das meist subfebril bleibt und abends bis auf 38 °C ansteigen kann.

Bei der *mono- oder oligoartikulären JCA* bleibt die Erkrankung in der Regel auf ein oder wenige Gelenke beschränkt, wobei häufig ein Kniegelenk betroffen ist.

Eine Gruppe der Patienten (meist unter dem 2. Lebensjahr) mit positiven antinukleären Antikörpern (ANA) weist ein großes Risiko für eine chronische Iridozyklitis auf.

Diagnostik. Die Diagnose erfolgt vorwiegend anhand des klinischen Bildes und des Verlaufes. Typische Laborparameter existieren nicht. Die BSG ist im aktiven Stadium erhöht, kann bei einer monoartikulären JCA normal sein. Bei der systemischen JCA bestehen gewöhnlich eine Leukozytose, eine normochrome, normozytäre Anämie und häufig eine Thrombozytose. Die IgM-Rheumafaktoren sind negativ. ANA lassen sich bei einem Drittel der Patienten nachweisen, besonders häufig bei Patienten mit einer chronischen Iridozyklitis.

Differentialdiagnose.

Bei der systemischen JCA kann eine Abgrenzung gegenüber dem rheumatischen Fieber Schwierigkeiten bereiten. Wichtige Unterscheidungsmerkmale sind der Fiebertyp (Continua bei rheumatischen Fieber) und das Exanthem.

Wichtig ist außerdem der Ausschluß einer septischen Erkrankung (Blutkulturen!). Arthropathien treten häufig bei Virusinfektionen auf. Auch Kollagenosen, insbesondere der systemische Lupus erythematodes und die Panarteriitis nodosa, sind zu berücksichtigen. Bei Mono- oder Oligoarthritis sind Infektionen (Tuberkulose), Leukämien, Neuroblastom, Hämangiome, villonoduläre Synovitis, Traumen und Morbus Perthes zu bedenken.

Prognose. Im Verlaufe der Erkrankung sind Wachstumsstörungen typisch, die außer auf die Gelenkschädigung auch auf langdauernde Glucocorticoidgaben zurückzuführen sind und damit der Entwicklung des rheumatischen Zwergwuchses Vorschub leisten. Die Letalität beträgt 6 % infolge der Entwicklung einer Amyloidose.

Die Therapie entspricht den Prinzipien der Behandlung der rheumatoiden Arthritis der Erwachsenen.

19.2.3 Adulter Morbus Still

Der sehr seltene adulte Morbus Still entspricht der systemischen Form der JCA mit Fieberschüben, Arthritis, typischem Exanthem und Leukozytose.

Ätiologie und Pathogenese sind unbekannt. Vermutet wird ein infektallergischer Prozeß nach unbekannter bakterieller Infektion.

Die Symptomatik umfaßt längere Perioden antibiotikaresistenter Fieberschübe von teilweise septischem Charakter. Insbesondere am Abend tritt hohes Fieber zwischen 39 und 40 °C auf, während die Patienten am Morgen fieberfrei sind. Es bestehen mono- bis polyarthritische Gelenkbeschwerden. Diese sind oft nicht symmetrisch und nicht destruierend. Häufig sind die Hand-, Knie-, Sprung- oder Ellenbogengelenke betroffen. Zu Erkrankungsbeginn treten meist kurzfristig flukturierende makulöse oder makulopapulöse lachsfarbene Erytheme am Stamm auf. Lymphadenopathie und Splenomegalie sind fakultative Symptome.

Die Diagnose kann anhand des klinischen Bildes und nach Ausschluß anderer mit Fieberschüben einhergehender Erkrankungen gestellt werden. Bei den Laborbefunden fallen eine stark erhöhte BSG, Leukozytose und Thrombozytose auf. Die ASAT und ALAT können pathologisch sein. Die Rheumafaktoren sind negativ. Klassifikationskriterien können für die Diagnosestellung hilfreich sein (nach Yamaguchi und Mitarb., 1992):

▶ *Hauptkriterien*

- Fieber über 39 °C von mindestens einer Woche
- Arthralgien über mindestens 2 Wochen
- Typisches Exanthem
- Leukozytose über 10×10^9/l, davon mindestens 80 % Granulozyten

▶ *Nebenkriterien*

- Soor im Rachen
- Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie
- Hinweise auf Leberschädigung (erhöhte ASAT, ALAT oder LDH)
- Negative Rheumafaktoren und ANA

▶ *Ausschlußkriterien*

- Infektionen (insbesondere Sepsis und infektiöse Mononukleose)
- Malignome (insbesondere maligne Lymphome)
- Rheumatische Erkrankungen (insbesondere Panarteriitis nodosa und rheumatische Vaskulitis)

Die Diagnose adulter Morbus Still gilt als gesichert, wenn mindestens 5 Kriterien, davon mindestens 2 Hauptkriterien, vorliegen und Erkrankungen, die unter den Ausschlußkriterien aufgeführt sind, ausgeschlossen wurden.

Differentialdiagnostisch sind Infektionen wie Sepsis, Endokarditis und infektiöse Mononukleose, maligne Lymphome und Kollagenosen zu berücksichtigen.

Der Verlauf ist wechselhaft, die Prognose aber günstig einzuschätzen.



Abb. 19.16 Arthritis multilans

Die Therapie sollte symptomatisch mit NSAR (Indometacin) oder bei nicht ausreichendem Effekt kurzzeitig mit Glucocorticoiden durchgeführt werden.

19.2.4 Arthritis psoriatica

Die Arthritis psoriatica ist eine Rheumafaktor-negative Gelenkerkrankung, die mit einer Psoriasis vulgaris der Haut und Nägel assoziiert ist. Es ist ein Befall peripherer Gelenke und des Stammskeletts möglich.

Epidemiologie. Die Prävalenz der Psoriasis vulgaris beträgt 1–2 %. Bei 5 % der Patienten mit Psoriasis vulgaris kommt es zu einer Arthritis, wobei beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sind. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese sind unbekannt. Sowohl ältere Familienuntersuchungen als auch die Assoziation zu HLA-Antigenen weisen auf eine genetische Prädisposition hin.

Symptomatik. Es lassen sich verschiedene Gelenkbefallsmuster unterscheiden: Am häufigsten ist eine asymmetrische Oligoarthritis im Bereich der Hände und Füße zu beobachten (Abb. 19.16). Charakteristisch ist hierbei eine Synovitis des Grund-, Mittel- und Endgelenkes eines Fingers oder Zehs mit starker Entzündungsreaktion der Gelenke unter Einbeziehung paraartikulärer Weichteilstrukturen, die zur Daktylitis führen. (Strahlbefall). Der bevorzugte Befall der distalen Interphalangealgelenke (Transversalbefall) wird häufig zusammen mit einer Nagelpsoriasis beobachtet. Bei einem Drittel der Patienten liegt eine ein- oder beidseitige Iliosakralarthritis vor.

Diagnostik. Normalerweise ist die Diagnose bei voll ausgebildetem Krankheitsbild und gesicherter Psoriasis vulgaris nicht schwierig.

Seitens der *Laborbefunde* können die Entzündungsparameter je nach Aktivität der Erkrankung pathologisch sein; im Vergleich mit der rheumatoiden Arthritis sind sie jedoch eher geringer pathologisch verändert. Rheumafaktoren und ANA sind negativ.

Bei Befall des Stammskeletts läßt sich HLA-B27 häufig nachweisen. *Röntgendiagnostische* Be-

sonderheiten sind das Nebeneinander von destruierenden und osteoproliferativen Gelenkveränderungen sowie die ausgeprägte Tendenz zu Mutilationen (pencil-in-cup, pencil-in-pencil). Diagnostisch bedeutsam ist die Darstellung des Befallsmusters. Auch die sensitive *Szintigraphie* kann hierzu herangezogen werden.

Differentialdiagnose. Das gleichzeitige Vorkommen einer rheumatoiden Arthritis und einer Psoriasis vulgaris ist nicht so selten. Bei dieser Konstellation ist insbesondere eine Rheumafaktor-negative rheumatoide Arthritis schwer von einer Psoriasis arthropathica zu differenzieren. Eine endgültige Zuordnung gelingt in diesen Fällen oft erst nach einer Langzeitbeobachtung. Eine Arthritis psoriatica ohne Hautveränderungen oder ein Jahre späteres Auftreten einer Psoriasis vulgaris sind prinzipiell möglich. Differentialdiagnostisch sind auch die reaktiven Arthritiden und die Arthritis urica zu berücksichtigen. Bei einem Befall des Stammskeletts ist eine Spondylitis ankylosans abzugrenzen.

Verlauf und Prognose. Die Krankheitsverläufe sind sehr variabel. Sowohl schubweise, episodische, oligoartikuläre und chronisch persistierende Verläufe sind möglich.

Insgesamt ist die Prognose günstiger als bei der rheumatoiden Arthritis, jedoch können schwerste Krankheitsbilder vorkommen.

Eine Amyloidose entwickelt sich bei 15 % der Patienten mit schweren Verläufen.

Die Therapie der Arthritis psoriatica unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Wegen einer möglichen Exazerbation der Psoriasis vulgaris sollten Chloroquin und Goldsalze zurückhaltend gegeben werden.

Ähnliches trifft auf die Glucocorticoide zu, die nur bei akuten Verläufen einzusetzen sind.

Mit einer Basistherapie mit Methotrexat kann sowohl eine gute Beeinflussung der Hauterscheinungen als auch der Arthritis erreicht werden.

Unter effektiver Behandlung der Psoriasis vulgaris mittels UV-Strahlentherapie (PUVA) oder dem Retinoid Etretinat kann auch die Arthritis günstig beeinflußt werden.

19.2.5 HLA-B27-assoziierte Arthritiden und Spondylarthritiden

19.2.5.1 Spondylitis ankylosans

Synonyme: Spondylitis ankylopoetica, Pelveospondylitis ossificans, Pièrre-Marie-Strümpell-Bechterew-Krankheit

Die Spondylitis ankylosans ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit bevorzugtem Befall des Achsenskeletts, die über metaplastisch-ossifizierende Umbauvorgänge zur Versteifung der Wirbelsäule führt. Fakultativ werden auch periphere Gelenke befallen. Extraartikuläre Manifestationen, vorwiegend am Auge, selten an Herz und Lungen, sind möglich.

Epidemiologie. Die Prävalenz wird mit 0,1–0,5 % angegeben; bei der Hälfte der Fälle handelt es sich um abortive Verlaufsformen. Das Vollbild der Erkrankung ist wesentlich häufiger bei Männern (80 %) ausgebildet. Bei Berücksichtigung der milden Formen sollen Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sein. Der Erkrankungsbeginn liegt in der Regel vor dem 40. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese sind noch weitgehend ungeklärt.

Aufgrund der engen Assoziation mit dem Nachweis von HLA-B27 ist eine genetische Disposition anzunehmen.

Als krankheitsauslösende Faktoren werden gastrointestinale und urogenitale Infektionen diskutiert, wobei speziell wegen der Übereinstimmung von Klebsiella-Antigenen und Epitopen von HLA-B27 über molekulares Mimikry eine reaktive Genese vermutet wird.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei den Manifestationen um unspezifische Entzündungsreaktionen mit der Tendenz zur Ossifikation und Ankylosen.

Symptomatik.

Das *Frühstadium* ist geprägt durch Kreuzschmerzen mit wechselnder Seitenlokalisation in der zweiten Nachthälfte bzw. in den frühen Morgenstunden, die durch eine Sakroiliitis bedingt sind.

Häufig strahlen die Schmerzen in die Kniekehlen aus (Pseudoischias). Lokaler Klopfschmerz und

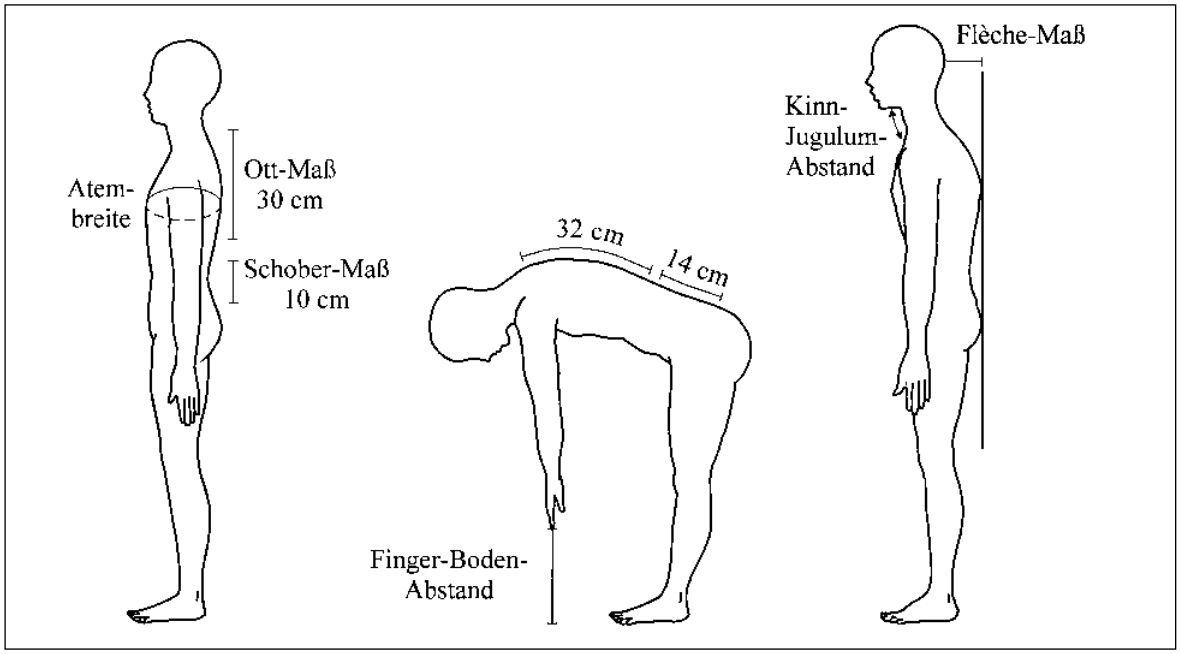


Abb. 19.17 Beweglichkeitsprüfung der Wirbelsäule bei Spondylitis ankylosans (nach Müller und Gamp)

der pathologische Ausfall des Menel-Handgriffs weisen auf eine Sakroiliitis hin. Weiterhin klagen die Patienten über eine schmerzhafte Steifigkeit der Wirbelsäule, insbesondere im LWS-Bereich, am Morgen. Der typische Fersenschmerz ist durch eine Enthesiopathie (Kalkaneodynie, Achillodynie, Achillobursitis) bedingt. Parasternale Thoraxschmerzen (Thorakodynie) beruhen auf einer Synchondritis sterni, Kostochondritis und dem Befall der kostovertebralen Gelenke. Bei einem Drittel der Patienten kommt es zu einer asymmetrischen Oligo- oder Polyarthritis im Bereich der unteren Extremitäten. In Einzelfällen kann primär ein peripherer Gelenkbefall vorliegen. Der Wirbelsäulenbefall, der im thorakolumbalen Übergang beginnt, schreitet im Krankheitsverlauf nach kranial und kaudal weiter fort. Der Grad der Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule läßt sich mit dem Schober-Maß, Ott-Maß, Finger-Boden-Abstand, Kinn-Sternum-Abstand und dem Abstand Hinterkopf-Wand belegen (Abb. 19.17).

Im *Spätstadium* ist die Wirbelsäule weitgehend oder völlig versteift. Es imponiert das typische Bild einer Hyperkyphosierung der BWS, Abflachung der LWS-Lordose und Ventralneigung der HWS (Abb. 19.18).

Die Thoraxstarre führt zu einer Beeinträchtigung der Atemfunktion.

Zu den *extraartikulären Organmanifestationen* gehören die vordere Uveitis (bei 10–50 % der Patienten), die Beteiligung der Harnwege (Urethritis posterior, Prostatitis, Balanitis) und selten des Herzens (AV-Blockierungen, Aortitis, Aorteninsuffizienz).

Diagnostik. Bei den Laborbefunden sind unspezifische Entzündungsparameter wie Beschleunigung der BSG, CRP-Erhöhung und Vermehrung der α_2-Globuline in der Serumelektrophorese auffällig. Ein Zusammenhang mit der klinischen Aktivität muß nicht bestehen. HLA-B27 ist bei über 90 % der Patienten positiv.

Der positive Nachweis von HLA-B27 ist nicht beweisend für eine Spondylitis ankylosans, ein negativer Befund schließt die Diagnose jedoch weitgehend aus.

Die *Röntgendiagnostik* besitzt einen hohen Stellenwert. Eine bilaterale Sakroiliitis ist meist schon im Frühstadium nachweisbar (Abb. 19.19). Im Frühstadium fällt eine Pseudoerweiterung des Gelenkspaltes auf. Später lassen sich bedingt durch Destruktionen verwaschene Gelenkränder, fleckige Randsklerosierungen und Usuren demonstrieren.

In Spätstadien imponiert die Verknöcherung des Gelenkspaltes (Ankylose). Typische Be-

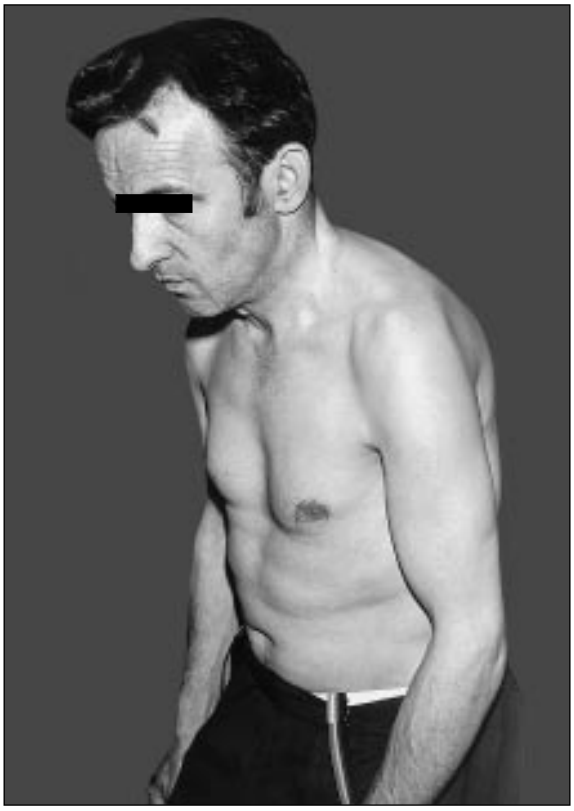


Abb. 19.18 Spondylitis ankylosans

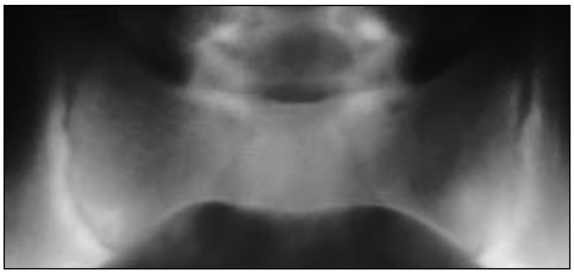


Abb. 19.19 Bilaterale Sakroiliitis (Aufn. PD Dr. D. Loreck, Charité)

funde an der Wirbelsäule sind Syndesmophyten und Kastenwirbel.

Das röntgenologische Bild der *Bambusstabwirbelsäule* in fortgeschrittenen Stadien erklärt sich durch Ankylosen der Wirbelbogen- und Kostovertebralgelenke sowie der Verknöcherung des paravertebralen Bandapparates (Abb. 19.20).

Im Spätstadium findet sich immer eine ausgeprägte Osteoporose der Wirbelsäule. Bei Beteiligung der peripheren Gelenke lassen sich an den betroffenen Gelenken destruierende Veränderungen mit Neigung zur Ankylosierung darstellen.

Bei Frühfällen kann bei dringendem Verdacht auf eine Spondylitis ankylosans und unauffälligem Röntgenbefund einschließlich Tomographie der Iliosakralgelenke eine *Szintigraphie der Iliosakralgelenke* hilfreich sein.

Zur Diagnosesicherung sind folgende Klassifikationskriterien nützlich:

- Schmerzhaftigkeit und Steifheit der Lendenregion ohne Besserung durch Ruhe über 3 Monate
- Schmerzhaftigkeit und Steifheit im Bereich der Brustwirbelsäule
- Einschränkung der Beweglichkeit der LWS beim Vorwärtsbeugen, Seitneigen und Rückbeugen
- Verminderte respiratorische Beweglichkeit des Brustkorbs
- Augenbeteiligung im Sinne einer akuten, rezidivierenden Uveitis anterior (anamnestisch oder aktuell)
- Röntgenologischer Nachweis einer bilateralsymmetrischen Sakroiliitis

Die Diagnose gilt als gesichert, wenn vier der klinischen Zeichen oder das Röntgenzeichen und ein anderes Kriterium vorhanden sind.

Differentialdiagnose. Die Sakroiliitis bei anderen HLA-B27-assoziierten Spondylarthritiden ist wie bei reaktiver Arthritis und Arthritis psoriatica in der Regel asymmetrisch. Enteropathische Arthritiden sind nur durch die Darmsymptomatik zu unterscheiden. Bei bakterieller Sakroiliitis, Ostitis condensans ilii, Arthrosis sacroiliaca liegt ein einseitiger Befall vor. Weiterhin sind die mit Wirbelsäulenbeschwerden einhergehenden degenerativen Wirbelsäulenveränderungen (Spondylosis deformans), einschließlich Bandscheibenprolaps, endokrinologischen Wirbelsäulenerkrankungen (Osteomalazie, Hyperparathyreoidismus) sowie infektiöse (bakterielle Spondylitiden) oder neoplastische Ursachen abzugrenzen.

Verlauf und Prognose. Der Krankheitsverlauf ist außerordentlich variabel. Neben progredienten Verläufen mit rasch einsetzender Totalversteifung ist auch das Persistieren im Stadium der Sakroiliitis möglich. Schmerz und Ossifikationstendenz müssen nicht assoziiert sein.

Die Erkrankung verläuft typischerweise schubförmig. Die Lebenserwartung ist kaum eingeschränkt.

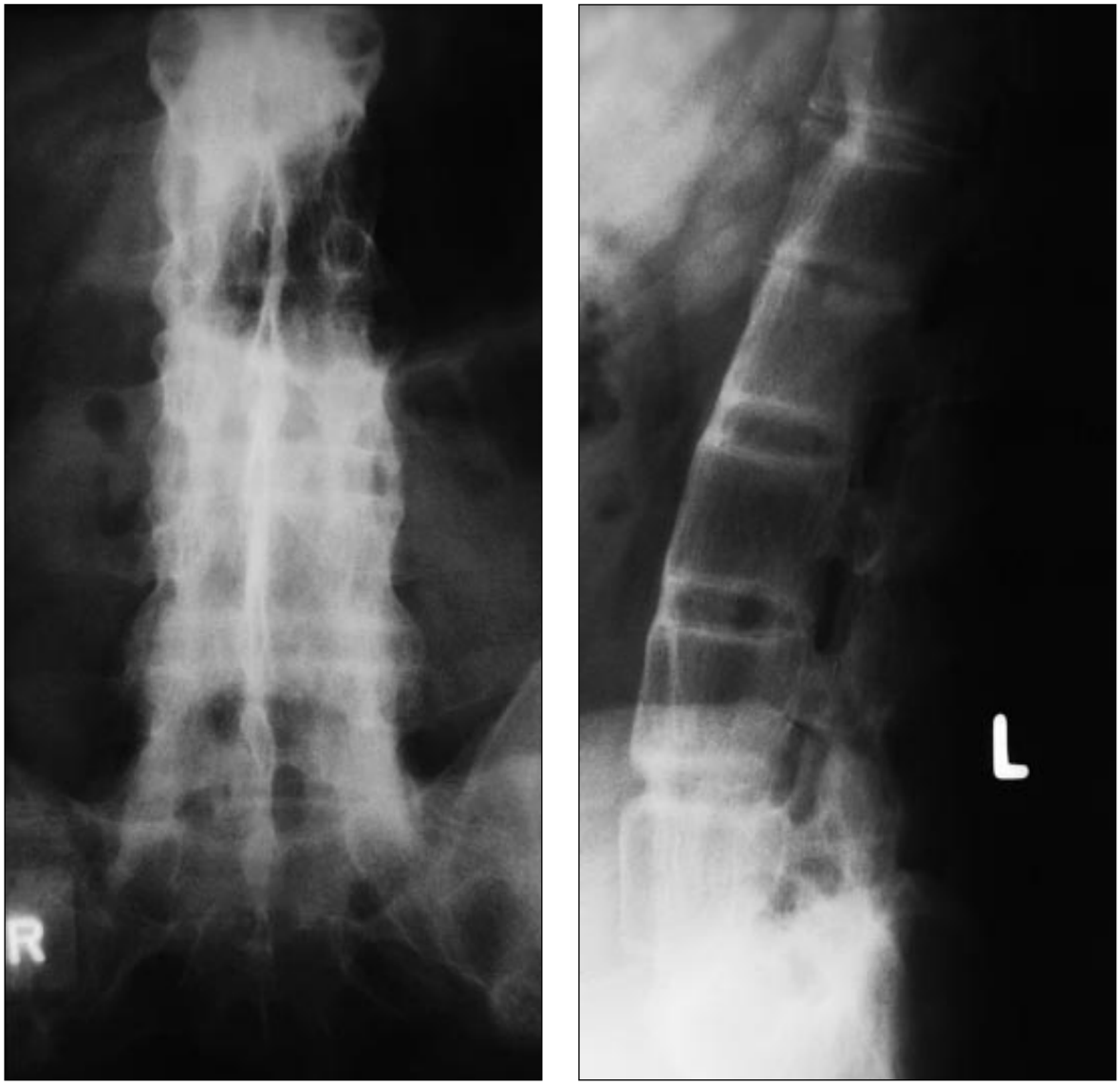


Abb. 19.20 Bambuswirbelsäule bei Spondylitis ankylosans (Aufn. PD Dr. D. Loreck, Charité)

Diese hängt auch von den extraartikulären Manifestationen und Komplikationen (rezidivierende Bronchopneumonien) ab. Bei Frauen wird normalerweise ein milderer Verlauf beobachtet. Der frühzeitige Befall peripherer Gelenke gilt als ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Therapie.

Therapeutische Angriffspunkte bei der Spondylitis ankylosans sind die Schmerzen, der Entzündungsprozeß sowie die Ossifikations- und Deformierungstendenz.

Eine kausale Therapie ist nicht möglich.

Die *medikamentöse Therapie* erfolgt vorwiegend mit NSAR, wobei bevorzugt Indometacin und Oxicame eingesetzt werden. Glucocorticoide sind nicht indiziert; die Ausnahme stellen immunologisch hochaktive Sonderfälle und therapieresistente periphere Arthritiden dar.

Die Wirkung von Basistherapeutika ist umstritten: Goldsalze oder Sulfasalazin können bei peripherer Gelenkbeteiligung versucht werden.

Einen hohen Stellenwert hat die *physikalische Therapie*. Die krankengymnastische Bewegungstherapie wird mit dem Ziel durchgeführt, die Versteifung aufzuhalten.

Weiterhin kommen Thermotherapie, nieder- und mittelfrequente Stromformen sowie klassische Massagen als analgesierende, muskelentspannende und durchblutungsfördernde Maßnahmen zur Anwendung. Bei Enthesiopathien sind Ultraschall oder Kryotherapie effektiv.

Die Spondylitis ankylosans ist eine der wichtigsten Indikationen für eine Balneotherapie (Moorbäder, Radonbäder, Schwefelquellen) im Rahmen der Kurorttherapie.

Eine *Röntgenbestrahlung* der Wirbelsäule ist nur in Ausnahmefällen angezeigt.

Als *operative Maßnahmen* kommen Synovektomie und Versorgung mit Endoprothesen (Hüftgelenkersatz) bei peripherem Gelenkbefall und in Ausnahmefällen spinale Osteotomien zur Korrektur massiver Wirbelsäulen-Kyphosierungen in Betracht.

19.2.5.2 Enteropathische Arthritiden

Synonym: Intestinale Arthropathie

Es handelt sich um seronegative, nichtdestruierende Oligoarthritiden mit asymmetrischen Gelenksbefallsmuster und bevorzugter Lokalisation im Bereich der unteren Extremitäten, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) stehen.

Epidemiologie. Bei 15 % der Patienten mit Colitis ulcerosa und 20 % mit M. Crohn kommt es zu einer enteropathischen Arthritis. Die Erkrankung beginnt im allgemeinen zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr. Männer und Frauen sind ungefähr gleichhäufig befallen. Eine Ausnahme stellt die ankylosierende Spondylitis dar, die bei 5 % der entzündlichen Darmerkrankungen auftritt: hierbei beträgt das Verhältnis Männer: Frauen = 3:1.

Ätiologie und Pathogenese sind weitgehend unklar. Diskutiert wird eine Autoimmungenese und die Rolle von bakteriellen Antigenen. Eine genetische Disposition ist durch die Assoziation von HLA-B27 und enteropathischer Spondylitis anzunehmen.

Symptomatik.

Typisch ist eine akut beginnende mono- oder oligoartikuläre Entzündung der Knie- und Sprunggelenke.

Generell ist jede Art von Gelenkbeteiligung möglich. Es sind jedoch die großen mehr als die kleinen Gelenke und die untere Extremität häufiger als die obere betroffen. Charakteristisch ist ein wandernder Befall von 1 bis 3 oder 5 Gelenken. Die Arthritis hält Tage bis Wochen, seltener Monate an. Es besteht dabei ein enger Zusammenhang zur Aktivität der Darmerkrankung. Bleibende Gelenkdeformierungen und Rezidive sind selten. Häufige *extraartikuläre Manifestationen* im Zusammenhang mit der Arthritis sind das Auftreten eines Erythema nodosum und einer Uveitis. Weiterhin besteht eine Assoziation mit einer Sakroiliitis. Eine Spondylitis verläuft im Gegensatz zur peripheren Arthritis völlig unabhängig von der Schwere und Aktivität der Darmerkrankung.

Diagnostik. Wesentlich ist die gastroenterologische Sicherung der entzündlichen Darmerkrankung. Bei den Laborbefunden finden sich unspezifische Entzündungszeichen wie Erhöhung der BSG und Leukozytose. Die Anämie kann aufgrund der Darmerkrankung ausgeprägter sein als bei anderer rheumatischen Gelenkerkrankungen. Die Rheumafaktoren sind negativ. Das HLA-B27 ist bei 70 % der Patienten mit einer Spondylitis nachweisbar, eine Kopplung mit der peripheren Arthritis oder Sakroiliitis existiert nicht. Deshalb gibt es auch Auffassungen, die die Spondylitis nicht als Manifestation der Darmerkrankung, sondern als eine genetisch prädisponierte Zweiterkrankung verstehen. In der Röntgendiagnostik unterscheidet sich die Spondylitis nicht von der Spondylitis ankylosans. Die periphere Arthritis weist nur selten destruierende Veränderungen auf.

Differentialdiagnostisch kommen insbesondere alle Arthritiden mit bevorzugtem mono- oder oligoartikulärem Befall (reaktive Arthritis, Gicht-Arthritis, rheumatisches Fieber) in Betracht. Entscheidend ist die diagnostische Klärung der Darmerkrankung. Schwierigkeiten kann gelegentlich die Abgrenzung einer reaktiven Arthritis nach enteraler Infektion bereiten.

Verlauf und Prognose. Normalerweise kommt es spätestens nach 2 Monaten zu einer Remission. Schübe über ein Jahr sind selten. Gelenkdestruktionen mit Funktionseinschränkungen sind ungewöhnlich. Rezidive im Zusammenhang mit Schüben der Darmerkrankung (insbesondere

bei der Colitis ulcerosa) sind möglich. Die Spondylitis unterscheidet sich auch hinsichtlich Verlauf und Prognose nicht von der primären Spondylitis ankylosans.

Therapie.

Eine effektive Behandlung der Darmerkrankung führt in der Regel auch zu einer günstigen Beeinflussung der peripheren Arthritis.

Gegebenenfalls sind NSAR, intraartikuläre Glucocorticoidinjektionen und physikalische Maßnahmen anzuwenden. Die Therapie der im Rahmen einer intestinalen Arthropathie auftretenden Spondylitis unterscheidet sich nicht von der Behandlung der Spondylitis ankylosans.

19.2.5.3 Reaktive Arthritiden

Eine reaktive Arthritis ist eine sterile, seronegative, meist oligoartikulär und asymmetrisch auftretende Arthritis mit Neigung zu extraartikulären Manifestationen nach einer urogenitalen oder enteralen Infektion. Eine Untergruppe stellt das Reiter-Syndrom dar, das durch die Trias Arthritis, Urethritis und Konjunktivitis gekennzeichnet ist.

Epidemiologie.

Exakte Angaben über Inzidenz und Prävalenz sind nicht möglich und hängen von äußeren Bedingungen ab (z. B. Epidemien). Eine Arthritis wird bei etwa 3 % der Infizierten ausgelöst. Eine Ausnahme stellen Yersinien-Infektionen dar, die bis zu 30 % eine Arthritis zu induzieren vermögen. 10–20 % der sexuell aktiven jungen Bevölkerung sind mit Chlamydia trachomatis infiziert; 70 % davon verlaufen klinisch stumm. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Männer überwiegen insbesondere bei den postvenerischen Formen. Jahreszeitliche Häufungen (2. Halbjahr) werden beschrieben.

Ätiologie und Pathogenese.

Eine reaktive Arthritis wird durch eine vorhergehende Infektion des Urogenitaltraktes oder des Darms auf dem Boden einer genetischen Disposition (dafür spricht die Assoziation mit HLA-B27 bei 60–80 % der Patienten) ausgelöst.

Bedeutsame arthritogene Erreger sind Chlamydia trachomatis, Shigella dysenteriae und flexneri, Salmonella typhimurium, Yersinia enterocolitica und (selten) pseudotuberculosis sowie Campylobacter jejuni. Diese Bakterien vermögen intrazellulär zu persistieren. Nach neuen Erkenntnissen lösen die Erreger vermutlich nicht am Ort der Ausgangsinfektion immunpathogenetische Mechanismen aus, sondern ein persistierendes Antigen im Gelenk selbst unterhält eine zelluläre Immunantwort, die zur Arthritis führt.

Symptomatik. Innerhalb von 30 Tagen nach der Infektion tritt eine hochakute Monarthritis auf, wobei rasch weitere Gelenke mitbefallen werden.

Typisch ist ein oligoartikulärer, asymmetrischer Befall an den großen Gelenken der unteren Extremität (Abb. 19.21).

Vor allem bei postenteritischen Formen ist die Arthritis durch Fieber begleitet. Auch ein schleichender Beginn mit Arthralgien und nachfolgender Arthritis ist möglich. Fersenschmerz oder auch Schwellung und Rötung im Achillessehnenbereich sind Ausdruck einer Enthesiopathie. Charakteristisch ist ebenfalls die Daktylitis, also eine akute Schwellung eines Fingers oder eines Zehs, die durch eine Tendovaginitis der Flexorsehnen verursacht wird.

Als *extraartikuläre Manifestationen* können Urethritis, Augenbeteiligung (Konjunktivitis, Iritis), mukokutane Beteiligung (Keratoderma blenorrhagicum, Balanitis erosiva circinata, orale Ulzerationen, Erythema nodosum) und selten Aorteninsuffizienz, Pleuritis sowie Amyloidose auftreten (Abb. 19.22, 19.23). Zeitlich werden beim Reiter-Syndrom Urethritis und Konjunktivits einige Tage vor der Arthritis beobachtet. Die Urethritis ist bei venerisch bedingten Arthritiden obligat. Sie ist aber auch bei 70 % der durch Shigellen und 50 % der übrigen enteritisch induzierten Arthritiden vorhanden. Die Konjunktivitis läßt sich bei 50 % der Patienten mit einer Postshigellenarthritis, 30 % der postvenerischen und in 10–25 % bei anderen postenteritischen Arthritiden feststellen. Das Erythema nodosum kommt hauptsächlich bei Yersinien-induzierten Arthritiden vor, die HLA-B27 negativ sind.

Diagnostik. Die allgemeinen Entzündungsparameter (Erhöhung von BSG, CRP und α_2-Globulin, Leukozytose, hypochrome Anämie, manch-



Abb. 19.21 Arthritis der Sprunggelenke



Abb. 19.22 Balanitis circinata bei reaktiver Arthritis

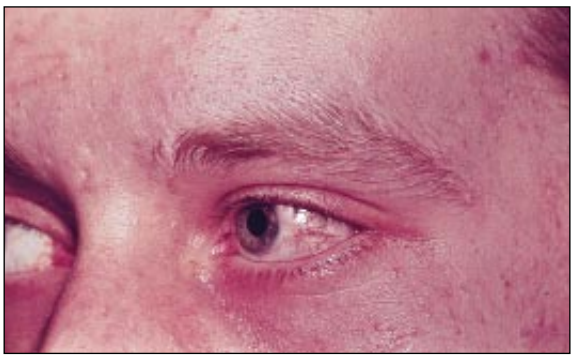


Abb. 19.23 Konjunktivitis bei reaktiver Arthritis

mal γ-Globulin-Erhöhung, Thrombozytose) sind hoch pathologisch.

HLA-B27 läßt sich bei 80 % der Patienten nachweisen. Die Rheumafaktoren sind negativ. Von entscheidender Bedeutung ist die Sicherung einer vorausgegangenen urogenitalen oder enteralen Infektion.

Danach ist anamnestisch gezielt zu fragen. Die auslösende Infektion kann symptomenarm oder klinisch stumm ablaufen. Der Chlamydien-induzierten Arthritis geht häufig ein Wechsel des Sexualpartners voraus. Die Aussagekraft des Nachweises von Chlamydien in Urethra oder Zervix ist zu gering (bei 50 % der Chlamydien-induzierten Arthritis, 10–20 % der sexuell aktiven Bevölkerung ohne Arthritis). Bei Darminfektionen sind Stuhlkulturen zum Zeitpunkt der Arthritis oft wieder negativ.

Der Schwerpunkt liegt deshalb auf dem *serologischen Erregernachweis* (Tab. 19.6).

Aber auch die Aussagekraft der Antikörperdiagnostik ist eingeschränkt, da nicht zwischen einer frischen, persistierenden oder einer zurückliegenden, nicht im Zusammenhang mit der Infektion stehenden Arthritis unterschieden werden kann. Wichtig ist vor allem der Nachweis von spezifischen IgA-Antikörpern, die wegen ihrer geringen Halbwertszeit für ein persistierendes Antigen sprechen. Eine Verbesserung der Diagnostik kann mittels antigenspezifischer Lymphozytentransformationstests unter Verwendung von Synovialflüssigkeit erzielt werden. Diese Methodik steht der Routinediagnostik jedoch noch nicht zur Verfügung.

Die Röntgendiagnostik spielt erst bei Chronifizierung der Erkrankung eine Rolle. Wichtige Kennzeichen sind:

- destruierende Veränderungen vor allem an den Interphalangealgelenken der Großzehe, Kalkaneus und Metatarsophalangeal-Gelenken
- Ossifizierung im Sehnenansatzbereich, insbesondere Fersensporne
- periostale Knochenappositionen
- asymmetrische Sakroiliitis.

Differentialdiagnose. Die Diagnose des klassischen Reiter-Syndroms ist unproblematisch. Bei

Tabelle 19.6 Antikörperdiagnostik bei reaktiver Arthritis

Erreger	Test mit guter Aussagekraft	Test mit eingeschränkter Aussagekraft
Yersinien	Immunoblot	Widal-Agglutination
Salmonellen	ELISA	Widal-Agglutination
Campylobacter	Immunoblot (?)	Komplementbindungsreaktion
Shigellen	kein guter Test verfügbar	
Chlamydien	Mikroimmunfluoreszenztest	Immunperoxidase- (keine Differenzierung der verschiedenen Spezies)

atypischen Verläufen sind andere HLA-B27-assoziierte Spondylarthritiden, infektiöse Arthritis (Gonokokken), Lyme-Arthritis, rheumatisches Fieber und Arthritis urica abzugrenzen.

Verlauf und Prognose. Ungefähr 20 % der Patienten (häufig HLA-B27 negativ) kommen zur Ausheilung. Bei zwei Drittel der Erkrankungen ist mit einer Chronifizierung mit Sakroiliitis, Wirbelsäulenbeteiligung und destruierenden Gelenkveränderungen zu rechnen.

Therapie. Mittels *NSAR* und *physikalischer Maßnahmen* ist die Arthritis oft gut beherrschbar. Vereinzelt ist in hochakuten Fällen eine Glucocorticoidtherapie notwendig. Die *lokale Glucocorticoidinjektion* in Gelenk oder Sehnenansatzpunkte ist effektiv. Bei chronischen Verläufen können *Basistherapeutika* eingesetzt werden. Die übliche *antibiotische Behandlung* einer vorausgegangenen Infektion ist nicht wirksam; jedoch liegen erste Berichte über eine erfolgreiche Langzeitantibiotikatherapie über 3 Monate vor.

19.2.6 Nicht HLA-B27-assoziierte postinfektiöse Arthritiden

19.2.6.1 Rheumatisches Fieber und Poststreptokokken-Arthritis

Das rheumatische Fieber ist eine akut-entzündliche Allgemeinerkrankung nach einer Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, die zu Polyarthritis, Karditis, Chorea minor, Erythema marginatum und subkutanen Knoten führen kann.

Epidemiologie.

Das rheumatische Fieber ist heutzutage eine Rarität geworden. In der dritten Welt mit einem großen Anteil von sozial schwachen Bevölkerungsschichten ist die Erkrankung häufig anzutreffen. Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 6. und 15. Lebensjahr. Bei Erwachsenen über dem 25. Lebensjahr tritt das rheumatische Fieber nicht mehr auf.

Ätiologie und Pathogenese. Trotz der gesicherten Kenntnisse zur ätiologischen Bedeutung der Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken sind die immunpathogenetischen Mechanismen weitgehend ungeklärt. Nachgewiesen ist eine immunologische Kreuzreaktivität zwischen Antigenen aus Streptokokkenmembranen und Gewebe aus Herzmuskel sowie -klappen. Ein molekulares Mimikry könnte somit eine pathogene Immunantwort auslösen, wobei eine genetische Disposition vorhanden sein muß.

Pathologisch-anatomisch imponiert bei kardialer Beteiligung in Frühfällen eine Myokarditis und in der Spätphase die verruköse Endokarditis. Für eine floride Karditis sind die Aschoff-Knötchen charakteristisch. Die subkutanen Knoten bestehen aus Fibrinoid. Ursache des Chorea minor ist eine Arteriitis der Hirngefäße.

Symptomatik. Dem klinischen Bild des rheumatischen Fiebers geht gewöhnlich 1–5 Wochen ein Streptokokkeninfekt der oberen Luftwege (meist Angina tonsillaris) voraus, der hochfieberhaft oder auch blande und symptomenarm verlaufen kann.

Klassisch ist ein Beginn mit hohem Fieber (39–40 °C) und einer akuten Polyarthritis (Rötung, Schmerzen, Funktionseinschränkung) mit bevorzugtem Befall der großen Gelenke (insbesondere Knie-, Sprung-, Ellenbogen- und Handgelenke).

Bereits bei Berührung der Gelenke geben die Patienten starke Schmerzen an. Der Befall der Gelenke wechselt.

Bei Kindern beherrscht die Karditis in der Regel das klinische Bild. Als *Spätkomplikation* steht die Mitralstenose im Vordergrund.

Typisch ist das am Stamm auftretende Erythema anulare (rosa bis dunkelrot gefärbte, ringförmig konfigurierte und nach außen hin scharf begrenzte Hauteffloreszenzen) und die subkutanen Knoten an Stellen vermehrten Drucks über Knochen und Sehnenansätzen. Die Chorea minor gilt als *Spätkomplikation* (2 oder mehr Monate nach dem Streptokokkeninfekt) und wird bei Erwachsenen sehr selten beobachtet. Charakteristisch hierfür sind unkontrollierte Bewegungen der Hände und der Gesichtsmuskeln (Grimassieren) sowie Muskelschwäche und emotionale Labilität.

Diagnostik. Die unspezifischen Entzündungsparameter sind pathologisch: starke Erhöhung von BSG, CRP, α_1- und α_2-Globulin sowie Leukozytose.

Eine wichtige Bedeutung hat der kulturelle und serologische Nachweis einer vorausgegangenen Infektion mit Streptokokken.

Der Rachenabstrich ist bei einem Drittel der Patienten für Streptokokken der Gruppe A positiv.

Serologisch ist der signifikante Anstieg des Antistreptolysintiters (AST) entscheidend.

Bei 10–20 % ist der AST normal, so daß bei dringendem klinischen Verdacht andere Streptokokkenantikörper (Anti-DNase B) untersucht werden müssen. Auf das Auftreten einer Karditis ist besonders zu achten (tägliche Auskultation, regelmäßig EKG).

Für die Diagnose des rheumatischen Fiebers sind folgende *Kriterien* (modifiziert nach Jones) maßgebend:

- *Hauptkriterien*
  - Karditis
  - Polyarthritis
  - Chorea minor
  - Erythema anulare
  - subkutane Knötchen
- *Nebenkriterien*
  - Fieber
  - Arthralgien
  - vorausgegangenes rheumatisches Fieber oder rheumatische Herzkrankheit
  - Laborbefunde: BSG-Erhöhung, CRP-Erhöhung, Leukozytose, PQ-Verlängerung im EKG
- *Hinweis auf vorausgegangene Streptokokkeninfektion*
  Nachweis von A-Streptokokken im Rachenabstrich, Anstieg von Antikörpern gegen Streptokokkenantigene, abgelaufener Scharlach.

Zwei Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien sprechen für ein rheumatisches Fieber, wenn ein Streptokokkeninfekt vorausgegangen ist.

Verlauf und Prognose. Das rheumatische Fieber kann innerhalb von 2 bis 3 Monaten voll ausheilen. Ohne Penicillinprophylaxe besteht Rezidivgefahr. Gelenkdestruktionen sind nicht zu erwarten. Die Prognose wird entscheidend durch die kardiale Beteiligung bestimmt. Der Ausspruch von Lasègue „Das rheumatische Fieber beleckt die Gelenke und das Gehirn, aber es beißt das Herz“ umschreibt dies treffend. Der klinische Verlauf weist zwischen Kindern und Erwachsenen Unterschiede auf. Beim Erwachsenen dominiert die akute Polyarthritis. Zeichen einer Karditis sind weniger ausgeprägt oder fehlen. Auch Hauterscheinungen und Chorea minor treten seltener auf.

Differentialdiagnostisch kommen andere reaktive Arthritiden, Morbus Still, atypischer Verlauf einer rheumatoiden Arthritis, Löfgren-Syndrom, Kollagenosen und bakterielle Endokarditiden in Betracht.

Therapie. Präventiv ist jeder begründete Verdacht auf eine Streptokokkenpharyngitis antibiotisch zu behandeln (1–2 Mill. IE Penicillin G täglich oder Depot-Penicillin jeden 2. Tag i.m. oder 5 × 400 000 IE Propicillin oder Penicillin-V-Kalium pro Tag oral). Bei Penicillinallergie ist Erythromycin (10–15 mg/kg KG/Tag) oder Cotrimoxazol zu verabfolgen.

Bei Diagnose eines rheumatischen Fiebers soll die Penicillinbehandlung möglicherweise noch bestehender Streptokokkeninfekte über zunächst 10 Tage fortgeführt werden. Unmittelbar daran schließt sich eine Langzeitprophylaxe mit Benzathin-Penicillin alle 3–4 Wochen an. Die Prophylaxe sollte bei Erwachsenen 5 Jahre und bei Kindern bis zum 25. Lebensjahr erfolgen.

Die Polyarthritis spricht in der Regel gut auf NSAR an. Salizylate (100 mg/kg KG/Tag, bei Erwachsenen 6–8 g/Tag) werden als Mittel der Wahl angesehen. Da unter dieser Dosierung mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, können auch andere NSAR oder Glucocorticoide eingesetzt werden. Insbesondere bei Karditis sind Glucocorticoide (40–60 mg Prednisolon über 2–3 Wochen, dann über 3 Wochen Reduktion) indiziert.

Von Patienten ohne Karditis ist 2 Wochen Bettruhe einzuhalten. Bei einer Karditis gilt mindestens die doppelte Zeit. Eine Tonsillektomie ist bei chronischer Tonsillitis im Intervall unter Penicillinschutz durchzuführen.

19.2.6.2 Borrelien-(Lyme-)Arthritis

Die Lyme-Borreliose ist eine durch Borrelien hervorgerufene Allgemeinerkrankung, die verschiedene Stadien durchläuft und vorwiegend Haut, Gelenke, Herz und/oder ZNS befällt.

Das Krankheitsbild wurde 1975 von Wissenschaftlern um A. C. Steere nach gehäuftem Auftreten von Oligoarthritiden im Ort Lyme (Connecticut) definiert (s. Kap. 17.6.21).

Epidemiologie. Genaue Angaben zur Prävalenz und Inzidenz liegen noch nicht vor. Ein frühes Krankheitsstadium entwickelt sich in der Regel im Sommer nach einem Zeckenstich. Die Durchseuchung von Zeckenarten mit Borrelien ist territorial unterschiedlich.



Abb. 19.24 Erythema chronicum migrans (Aufnahme von Priv.-Doz. Dr. med. A. Krause, Charité)



Abb. 19.25 Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer

Ätiologie und Pathogenese. Ausgelöst wird die Erkrankung durch Borrelia burgdorferi, eine erst 1982 entdeckte Spirochäte, die in Europa durch die Schildzecke Ixodes ricinus übertragen wird. Nach einem Zeckenstich gelangt der Erreger auf hämatogenem und lymphogenem Weg in fast alle Organe.

Symptomatik. Das klinische Bild ist stadienabhängig. Im *Stadium I* kommt es nach einer Inkubationszeit von Tagen bis Wochen zur Ausbildung eines *Erythema chronicum migrans* (Abb. 19.24). Weiterhin werden uncharakteristische Allgemeinbeschwerden wie Kopfschmerzen, Fieber, Myalgien und regionale Lymphknotenschwellung beobachtet.

Für das *Stadium II* (disseminierte Infektion), das sich nach Wochen bis Monaten entwickelt, sind Enzephalomeningitis sowie periphere und zentrale neurologische Störungen charakteristisch. Besonders typisch ist die uni- oder bilaterale periphere Fazialisparese. AV-Überleitungsstörungen sprechen für eine kardiale Beteiligung. Das *Stadium III* tritt nach Monaten bis Jahren auf. In diesem Stadium kann sich eine chronische Arthritis entwickeln. In der Regel handelt es sich um eine Mon- oder Oligoarthritis mit Bevorzugung des Kniegelenkes. Weiterhin sind die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer (Abb. 19.25) und Enzephalomyelitis typisch.

Diagnostik. Die unspezifische *Entzündungsparameter* wie BSG-Erhöhung und Leukozytose können, müssen aber nicht unbedingt vorhanden sein. Weiterhin können Transaminasenerhöhungen, gelegentlich auch Mikrohämaturie und Proteinurie, auftreten. Für den Nachweis einer Borrelien-Infektion ist man auf die *Serologie* angewiesen. Für die Routine sind der Immunfluoreszenztest, der ELISA und der Westernblot (aussagekräftigster serologischer Test) geeignet. Im Stadium des Erythema chronicum migrans tritt nur bei einem Teil der Patienten ein positiver IgM-Titer auf. Die IgG-Antwort kann im weiteren Verlauf sehr unterschiedlich sein. Bei frühzeitiger Antibiotikatherapie kann sie fehlen. Ein sehr hoher IgG-Titer oder Titeranstieg ist als Hinweis auf eine aktive Borrelieninfektion zu werten. Mit dem aufwendigeren Lymphozytenproliferationstest kann in schwierigen Fällen ergänzend die spezifische T-zelluläre Reaktivität erfaßt werden. Der direkte Erregernachweis mittels histologischer Methoden oder kultureller Anzüchtung weist eine zu geringe Erfolgsquote auf. Möglicherweise kann mittels moderner molekularbiologischer Methoden (Polymeraseketten-Reaktion) der direkte Erregernachweis entscheidend verbessert werden.

Differentialdiagnose. Klinisch unterscheidet sich die Lyme-Arthritis nicht wesentlich von anderen akuten Arthritisformen. Neben der Arthritis urica müssen deshalb in erster Linie reaktive Arthritiden abgegrenzt werden. Eine wichtige Differentialdiagnose ist das Löfgren-Syndrom. Auch oligoarthritische Verlaufsformen der Arthritis psoriatica sind zu beachten. Bei dem seltenen Übergang in eine chronisch-erosive Form mit Gelenkdestruktionen ist eine Abgrenzung von der rheumatoiden Arthritis erforderlich. Erschwerend kommt hinzu, daß sich nur ein Drittel der Patienten an einen Zeckenstich oder an ein Erythema chronicum migrans erinnern kann.

Verlauf und Prognose. Eine Vollremission ist jederzeit möglich. Eine Antibiotikatherapie ist oft kurativ. Bei etwa 10 % der Patienten kommt es zu einer rezidivierenden und chronischen Arthritis.

Therapie. Im Stadium I ist die orale Antibiotikatherapie mit Doxycyclin (2×100 mg/d) oder

Amoxycillin (3 × 500 mg/d) für 2 Wochen ausreichend. Im Stadium II oder III werden Cephalosporine, speziell Ceftriaxon (1 × 2 g/d) oder Cefotaxim (3 × 2 g/d) über 2–4 Wochen parenteral appliziert, empfohlen. Bei Cephalosporinallergie sollte Penicillin G (20 Mill. IE) verabreicht werden.

19.2.7 Infektiöse Arthritiden

19.2.7.1 Bakterielle Arthritiden

Die bakterielle Arthritis ist eine direkt durch Infektion des Gelenkes mit einem bakteriellen Erreger verursachte Gelenkentzündung, die lokalisiert oder generalisiert auftreten kann.

Epidemiologie. Die Angaben über die Häufigkeit des Auftretens einer bakteriellen Arthritis schwanken. Im Vergleich zu anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen ist sie eher selten. Das Erregerspektrum ist auch vom Lebensalter der Patienten abhängig. Bei 1–3 % der Patienten mit einer Gonokokken-Infektion und 5–20 % mit Meningokokken-Infektion kann eine Arthritis vorkommen.

Ätiologie und Pathogenese. Die wichtigsten bakteriellen Erreger sind Neisseria gonorrhoeae, Staphylococcus aureus, Streptokokken, Pneumokokken und gramnegative Erreger (E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonellen). Im Rahmen einer Tuberkulose ist ebenfalls ein Gelenkbefall möglich. Neben der hämatogenen Ausbreitung kann eine bakterielle Arthritis auch iatrogen (nach Gelenkpunktionen, Gelenkoperationen) oder durch Traumen bedingt sein. Gonokokken führen sowohl über die Invasion der Synovia als auch über reaktive, immunologische Mechanismen zu einer Arthritis. Häufig begünstigen andere schwere Erkrankungen (Diabetes mellitus, Malignome, Leberzirrhose, Alkoholismus, Immundefekte, Drogenabhängigkeit), vorbestehende Gelenkschädigungen (rheumatoide Arthritis, Endoprothesen) oder eine immunsuppressive Therapie eine bakterielle Arthritis.

Symptomatik.

Es finden sich typische Zeichen einer akuten Mon- oder Oligoarthritis mit Schwellung, Überwärmung, Rötung und schmerzhafter Bewegungseinschränkung.

Besonders häufig sind die großen Gelenke befallen. Bei Arthritis nach hämatogener Ausbreitung steht die Symptomatik der Sepsis im Vordergund.

Bei der *Gonokokken-Arthritis* imponieren initial starke Allgemeinerscheinungen mit intermittierenden Fieberschüben. Zunächst treten Polyarthralgien auf, denen sich eine wandernde Polyarthritis oder Oligoarthritis anschließt. Am häufigsten sind die Knie- und Handgelenke betroffen. Pathognomonisch ist eine meist an den Extremitäten lokalisierte Dermatitis mit wenigen Papeln mit Umwandlung in Vesikeln und Pusteln. Außerdem finden sich Tendosynovitiden an Handrücken, Sprunggelenken und Achillessehnen.

Die *Meningokokken-Arthritis* verläuft ähnlich der Gonokokken-Arthritis.

Bei der *tuberkulösen Arthritis* handelt es sich meist um eine chronische Monarthritis. Bevorzugt sind die Knie- und Hüftgelenke befallen, wobei häufig keine Gelenkschwellung auftritt. Im Vordergrund stehen Schmerzen und Schonhaltung im Gelenk (s. Kap. 18.3.3).

Diagnostik. Ausgeprägt ist die Erhöhung der Entzündungsparameter (BSG- und CRP-Erhöhung, Leukozytose). Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den Erregernachweis im Gelenkpunktat. Die Gelenkflüssigkeit ist trübe bis eitrig; die Leukozytenzahl liegt über 20×10^9/l. Röntgendiagnostisch finden sich im Frühstadium nur Weichteilschwellung und Hinweise für einen Erguß. Erst bei fortgeschrittenen, entzündlichen Prozessen lassen sich Knorpelschwund, Osteolysen und Gelenkzerstörungen nachweisen.

Therapie.

Entscheidend ist die sofortige Einleitung einer *parenteralen Antibiotikatherapie* entsprechend dem Erregernachweis. Regelmäßig ist eine Gelenkpunktion zur Spülung und Entfernung des entzündlichen Exsudates durchzuführen.

Bei nicht ausreichendem Effekt der Antibiotikatherapie ist eine chirurgische Behandlung (Gelenkdrainage, Synovektomie) einzuleiten. Die physikalische Therapie richtet sich nach dem Entzündungsstadium. Zunächst sollte das Gelenk ruhiggestellt werden. Um einer rasche Versteifung des Gelenkes vorzubeugen, sollte das Gelenk nach Möglichkeit einmal täglich bewegt werden. Später hat eine allmählich aufbauende Krankengymnastik zu erfolgen.

Prognose und Verlauf. Bei frühzeitiger antibiotischer Therapie kommt es in der Regel zur Ausheilung. Bei zu später Diagnosestellung und damit verzögertem Beginn der Therapie ist mit bleibenden Gelenkdestruktionen zu rechnen. Zu bleibenden Gelenkschäden führen vor allem Staphylokokkeninfektionen. Wegen der hohen Mortalität durch septische Komplikationen sind Infektionen mit gramnegativen Keimen gefürchtet, die vor allem iatrogen über Gelenkpunktionen in das Gelenk gelangen.

Differentialdiagnostisch kann gelegentlich die Abgrenzung von einer akuten reaktiven Arthritis, Arthritis urica oder einem akuten oligoartikulärem Schub einer rheumatoiden Arthritis Schwierigkeiten bereiten.

19.2.7.2 Virale Arthritiden

Die durch Viren ausgelösten Gelenkentzündungen entstehen sowohl reaktiv als auch durch direkte Gelenkinfektionen.

Epidemiologie. Die Prävalenz und Inzidenz ist sehr variabel und hängt von der Häufigkeit der Virusinfektionen ab. Bei 10–30 % der Hepatitis-B- und Röteln-Infektionen ist mit einer Arthritis zu rechnen. Die Röteln-Arthritis betrifft bevorzugt junge Frauen. 25 % der HIV-Infizierten haben im Laufe der Erkrankung eine Arthritis.

Ätiologie und Pathogenese. Aus der großen Zahl von Viren, die eine Arthritis auslösen können, sind zu nennen: Hepatitis-B-Virus, Rötelnvirus, HIV, Arboviren der Gruppe A, Enteroviren, Mumpsvirus, Adenovirus Typ 7, Influenza- und Parainfluenzaviren, Herpesviren (Herpes simplex Typ I, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus). Die Viren führen entweder im Rahmen einer systemischen Infektion direkt (z. B. bei Rötelninfektion) oder reaktiv über immunpathogenetische Mechanismen (Immunkomplexablagerungen bei Hepatitis B) zu einer Synovitis. Bei AIDS-Patienten spielen zusätzlich opportunistische Infektionen und eine reaktive Arthritis vor allem bei HLA-B27-Trägern eine Rolle.

Symptomatik.

Häufig kommt es nur zu flüchtigen Arthralgien von kurzer Dauer, die sowohl im Prodromalstadium als auch im späteren Krankheitsverlauf in Erscheinung treten.

Seltener sind schwere Arthritiden, die wochenlang anhalten können. Das Gelenkbefallsmuster ist variabel. Parallel zu den Gelenkbeschwerden findet sich oft ein makulopapulöses Exanthem. Bei der AIDS-Arthritis sind bevorzugt Knie-, Metacarpal-, Sprung-, Hand- und Schultergelenke betroffen. Häufig liegen gleichzeitig Infektionen mit opportunistischen Erregern oder mit Erregern, die für eine reaktive Arthritis verantwortlich sein können (Shigellen, Chlamydien, Yersinien) vor. Insbesondere bei HLA-B27-positiven Patienten kann sich ein Reiter-Syndrom entwickeln. Das Auftreten einer septischen Arthritis ist möglich.

Diagnostik. Die Entzündungsparameter und die Blutbildbefunde sind von der Art der Virusinfektion und der Entzündungsaktivität abhängig. Diagnostisch bedeutsam ist der Nachweis spezifischer Antikörper. Zunehmend können mit modernen molekularbiologischen Methoden die viralen Nukleinsäuresequenzen direkt nachgewiesen werden.

Differentialdiagnose. Da die Gelenkbeschwerden oft bereits im Prodromalstadium der Virusinfektion imponieren, kann die diagnostische Einordnung zunächst Schwierigkeiten bereiten.

Verlauf und Prognose.

In der Regel heilen die viralen Arthritiden innerhalb kurzer Zeit aus, ohne daß sich destruierende Gelenkveränderungen entwikkeln.

Bei chronischer Hepatitis B sind prolongierte Verläufe möglich.

Eine Ausnahme stellt die AIDS-Arthritis dar, für die ein schubweiser Verlauf mit zunehmender Verschlechterung charakteristisch ist.

Therapie. Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Eine symptomatische Therapie kann mit NSAR erfolgen.

19.3 Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen

19.3.1 Kollagenosen

Als „Kollagenosen“ oder „Bindegewebserkrankungen“ wird eine Gruppe von systemi-

schen Autoimmunerkrankungen bezeichnet, bei denen organunspezifische Autoantikörper charakteristisch und zum Teil auch pathogenetisch bedeutungsvoll sind.

Die Erkrankungen neigen klinisch zu Überlappungen. Vaskulopathien spielen in der Pathogenese eine wichtige Rolle. Zu den systemischen Vaskulitiden gibt es fließende Übergänge.

Unabhängig von den krankheitsindividuellen Merkmalen finden sich morphologisch Bindegewebsreaktionen, die Klemperer 1942 veranlaßten, den Begriff „Kollagenosen" einzuführen. Er vermutete damals eine primäre Kollagenfaserschädigung. Obwohl diese Vermutung später nicht bestätigt werden konnte, wurde der Begriff beibehalten.

19.3.1.1 Systemischer Lupus erythematodes

Synonyme: Lupus erythematodes visceralis, Lupus erythematodes disseminatus

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine schubweise verlaufende, chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung mit Befall zahlreicher Organsysteme. Charakteristisch ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile.

Der kutane LE wurde 1845 erstmalig von Hebra beschrieben, wobei der Begriff „Lupus erythemateux" von Casenave geprägt wurde. Über eine disseminierte Form mit Allgemeinerscheinungen und letalem Ausgang berichtete Kaposi zum ersten Mal.

Epidemiologie. Die Erkrankung kommt weltweit in territorial unterschiedlicher Häufigkeit vor. Frauen erkranken 10mal häufiger als Männer. Die Prävalenz beträgt in Mitteleuropa 12,5:100 000 Frauen, in den USA bis zu 1:1000 Frauen. In den USA erkranken schwarze Frauen 3mal häufiger. Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar. Diskutiert wird eine multifaktorielle Genese, an der endogene (genetische, hormonelle) und exogene (mikrobielle Erreger, UV-Exposition) Faktoren zusammenwirken (Abb. 19.26). Als mikrobielle Auslöser werden gegenwärtig Viren (Retroviren) diskutiert. Für eine genetische Disposition spricht die Assoziation zu HLA A1, B8, DR2 und DR3.

Gesichert ist eine Autoimmunpathogenese. Es werden eine Vielzahl von Autoantikörper, die insbesondere mit Zellkernbestandteilen reagieren, im Serum nachgewiesen.

Über die Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe (Autoantigen-Autoantikörper-Komplexe) an den Gefäßen kommt es in den verschiedenen Organen zu entzündlichen Reaktionen. Möglich ist auch ein direkt pathogener Effekt der Autoantikörper, wenn sie beispielsweise gegen Zellmembranen (anti-erythrozytäre Antikörper) gerichtet sind.

Symptomatik. Das klinische Bild ist sehr vielgestaltig und wird wesentlich von der Art der Organbeteiligung, die in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten, mitbestimmt.

Charakteristisch ist das Schmetterlingserythem an Wangen und Nasenrücken mit Aussparung der Nasolabialfalte, das jedoch nur bei der Hälfte der Patienten, vor allem nach Sonnenexposition, in Erscheinung tritt (Abb. 19.27).

Andere kutane Manifestationen sind diskoide hyperkeratotische Hautveränderungen, orale oder nasopharyngeale *Schleimhautulzerationen* sowie eine *Alopecia areata* oder *diffusa*. Eine Purpura, meist im Bereich der Unterschenkel, kann entweder durch eine Vaskulitis oder eine Thrombozytopenie bedingt sein.

Nahezu alle Patienten klagen im Verlauf der Erkrankung über *Arthralgien* oder *Arthritis*, die in der Regel nicht destruierend ist.

Begleitmyositiden äußern sich in Form von Myalgien und Muskelschwäche.

Zu den prognostisch bedeutsamsten Organmanifestationen zählt die *Lupus-Nephritis*, die bei 40–50 % der Patienten beobachtet wird (s. Kap. 13).

Die Lupus-Nephritis kann zum nephrotischen Syndrom, Niereninsuffizienz oder renalen Hypertonie führen.

Die *ZNS-Beteiligung* umfaßt sowohl neurologische als auch psychotische Symptome.

Neurologische Symptome sind in schweren Fällen Grand-mal-Anfälle oder Plegien. Migräneähnliche Kopfschmerzen oder Konzentrations-

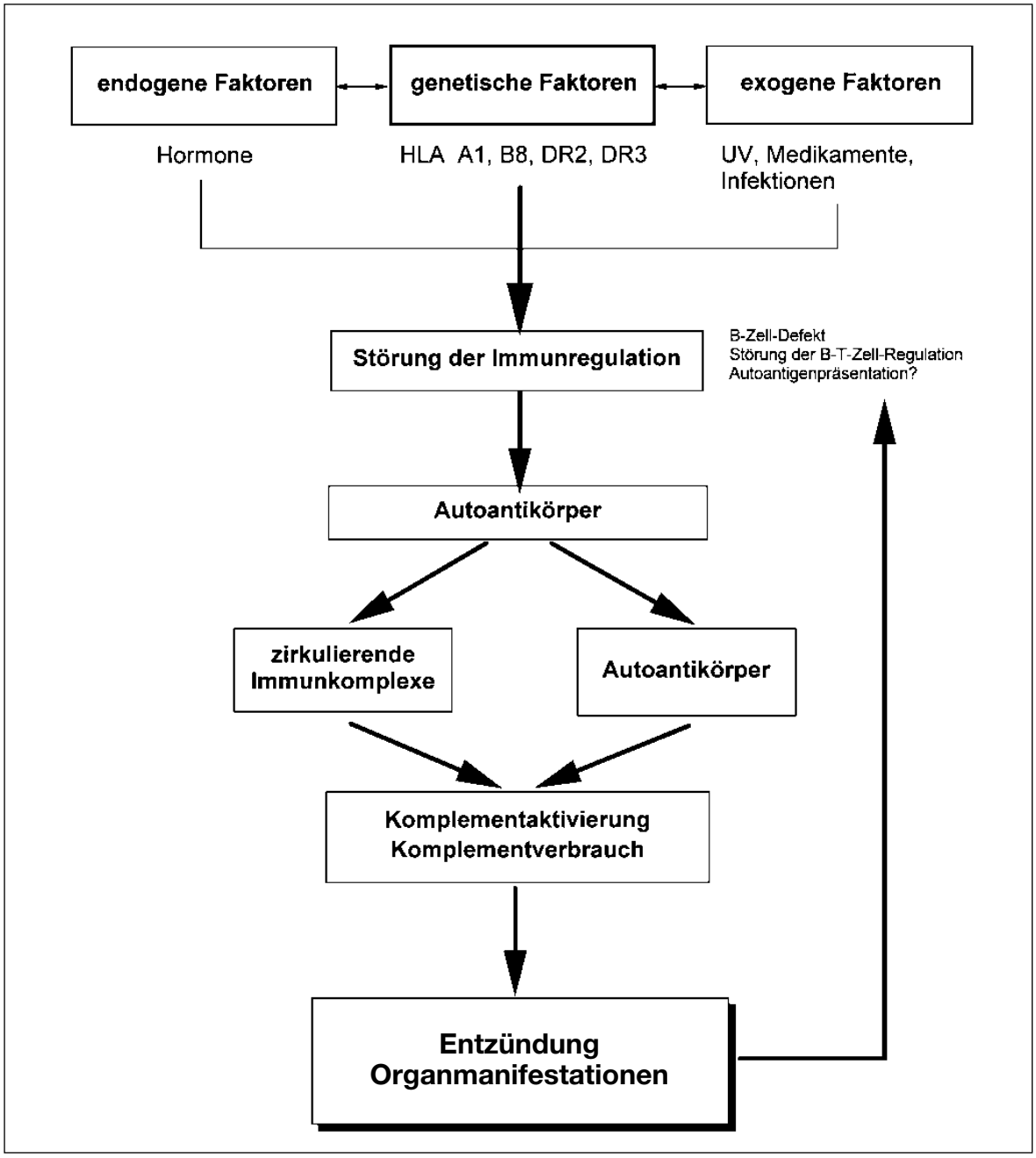


Abb. 19.26 Ätiologie und Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes

und Merkfähigkeitsstörungen sind nicht selten. Psychosen treten in Form von schizophrenieähnlichen Bildern, Depressionen und organischen Psychosyndromen in Erscheinung. Das periphere Nervensystem beteiligt sich u. U. in Form von sensomotorischen Polyneuropathien.

Im akuten Schub besteht häufig eine *Serositis*, die als *Pleuritis* oder *Perikarditis* imponiert. Bei jeder unklaren Pleuritis muß an einen SLE gedacht werden.

An der Lunge kann sich eine akute *Lupuspneumonitis* oder eine *chronisch-progrediente Lungengerüsterkrankung* (Lungenfibrose) manifestieren. Die verruköse *Libman-Sachs-Endokarditis* ist selten, ebenso Myokarditiden, die im späteren Verlauf in eine Kardiomyopathie übergehen können. Zu den *hämatologischen Manife-*



Abb. 19.27 Schmetterlingserythem

stationen gehören die Coombs-positive hämolytische Anämie sowie Leuko-, Lympho- und Thrombozytopenien. Oft besteht eine mäßig ausgeprägte Lymphadenopathie und selten eine Splenomegalie.

Gastrointestinale Manifestationen spielen eine eher untergeordnete Rolle. Möglich sind Pankreatitis, Peritonitis und Vaskulitis der mesenterialen Gefäße. Ein Viertel der Patienten hat eine Hepatomegalie. Fieber deutet auf einen akuten Schub des SLE hin.

Diagnostik. Die laborchemischen Befunde weisen auf einen chronisch-entzündlichen Prozeß hin. So finden sich in den meisten Fällen eine Erhöhung der BSG und eine Hypergammaglobulinämie.

Der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) in einem hohen Titer ist richtungsweisend. Hinter den ANA verbergen sich eine Vielzahl von Autoantikörpern, die mit verschiedenen Zellkernbestandteilen reagieren.

Eine hohe Spezifität für den SLE besitzen die Anti-dsDNA-Antikörper, die mit der Krankheitsaktivität und schweren Organmanifestationen, insbesondere Nephritis und ZNS-Beteiligung, assoziiert sind, und die Anti-Sm-Antikörper. Anti-U1RNP-, Anti-La- und Anti-Ro-Antikörper lassen sich ebenfalls beim SLE ermitteln. Da sie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen nachweisbar sind, ist ihre diagnostische Spezifität für den SLE eingeschränkt. Ihr Nachweis ist aber für die Charakterisierung von SLE-Untergruppen mit unterschiedlichen klinischen Verläufen von Bedeutung.

Während die ANA bei nahezu allen SLE-Patienten nachweisbar sind, werden die ANA-Subtypen in unterschiedlicher Frequenz beim SLE beobachtet. Der Nachweis der LE-Zellen ist heute obsolet. Plasmatische Gerinnungsstörungen infolge von Autoantikörpern gegen Gerinnungsfaktoren (Lupus-Inhibitor bzw. Anti-Phospholipid-Antikörper) im Sinne einer Hemmkörperhämophilie können gelegentlich vorkommen. Ein positiver Coombs-Test spricht für eine autoimmunhämolytische Anämie. Häufiger ist jedoch eine hypochrome Anämie als Ausdruck einer chronischen Entzündung. Im Blutbild fallen weiterhin Leuko-, Lympho- und/oder Thrombozytopenie auf, die auf einen akuten Schub hinweisen können. Als Akuitätsparameter gelten neben den Anti-dsDNA-Antikörpern die zirkulierenden Immunkomplexe, eine erhöhte gesamthämolytische Aktivität (CH50) sowie erniedrigte Spiegel der Komplementfaktoren C3, C3d und C4.

Das weitere diagnostische Vorgehen richtet sich im wesentlichen nach den vermuteten Organmanifestationen. Es umfaßt somit die gesamte Breite der inneren Medizin. Auf eine beginnende Nierenbeteiligung ist besonders zu achten. Bei pathologischem Urinbefund (Proteinurie, Erythrozyturie) ist eine Nierenbiopsie mit histologischer und immunhistologischer Untersuchung indiziert.

Für die Diagnose eines SLE sind die 1982 vom American College of Rheumatology modifizierten folgenden Klassifikationskriterien von Bedeutung. Wenn 4 der 11 Kriterien vorliegen, kann definitiv die Diagnose eines SLE gestellt werden:

1. *Schmetterlingserythem*
   Fixiertes Erythem, flach oder erhaben, über die Wangen hinweggehend, mit Tendenz, die Nasolabialfalte auszusparen,

2. *Diskoide Hautveränderungen*
   Erythematöse, erhabene Flecke mit festhaftender, keratotischer Schuppung mit follikulärer Pfropfbildung, atrophische Narben in älteren Herden,
3. *Photosensibilität*
   Ungewöhnlich starke Hautrötung nach Sonnenbestrahlung in der Anamnese oder bei der Inspektion,
4. *orale Ulzera*
   Orale oder nasopharyngeale Ulzerationen, gewöhnlich schmerzlos,
5. *Arthritis*
   Nichterosive Arthritis an 2 oder mehr Gelenken, charakterisiert durch Steifheit, Schwellung oder Ergußbildung,
6. *Serositis*
   a) Pleuritis: erkennbar durch Pleuraerguß, Pleurareiben, Pleuraschmerzen
   oder
   b) Perikarditis: diagnostiziert entweder im EKG, durch Nachweis eines Perikardergusses oder Perikardreibens,
7. *Nephritis*
   a) persistierende Proteinurie > 0,5 g/d
   oder
   b) Zylindurie oder Erythrozyturie,
8. *ZNS-Beteiligung*
   a) Anfallsleiden, die nicht durch Medikamente oder metabolische Störungen ausgelöst wurden
   oder
   b) Psychosen, die nicht durch Medikamente oder metabolische Störungen ausgelöst wurden,
9. *hämatologische Symptome*
   a) hämolytische Anämie
   oder
   b) Leukozytopenie ($< 4 \times 10^9$/l, zwei- oder mehrmalig)
   oder
   c) Lymphozytopenie ($< 1{,}5 \times 10^9$/l, zwei- oder mehrmalig)
   oder
   d) Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9$/l),
10. *Immunologische Befunde*
    a) Nachweis von LE-Zellen
    oder
    b) Nachweis von Anti-dsDNA-Antikörper
    oder
    c) Nachweis von Anti-Sm-Antikörpern
    oder
    d) falsch-positive WaR (Anti-Cardiolipin-Antikörper), mindestens 6 Monate persistierend,
11. *Antinukleäre Antikörper (ANA)*
    durch Immunfluoreszenz oder einen äquivalenten Test in abnormen Titer nachgewiesen ohne gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die ein Medikamenten-induziertes Lupus-Syndrom auslösen können.

Differentialdiagnose. Bei typischen Hauterscheinungen fällt die Diagnose nicht schwer.

Die große Variabilität des klinischen Bildes bereitet jedoch oft differentialdiagnostische Schwierigkeiten, so daß nicht selten Monate bis Jahre zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergehen.

Bei akutem, hochfieberhaftem Beginn wird oft an ein rheumatisches Fieber oder eine septische Erkrankung gedacht. Die Ineffektivität einer Antibiotikatherapie sowie das Fehlen einer Leukozytose sind in diesen Fällen richtungsweisend. Weiterhin kann die Abgrenzung zu anderen Kollagenosen Probleme bereiten, da auch Überlappungen zwischen den verschiedenen Kollagenosen möglich sind.

Verlauf und Prognose. Der Erkrankung kann sehr schleichend und oligosymptomatisch, aber auch hochakut beginnen. Typisch ist ein schubweiser Verlauf. Die Prognose hängt von vielen Faktoren ab. Einflußnehmende Faktoren sind der Organbefall und die Therapie. Die Zweijahresüberlebensrate liegt derzeit bei über 90 % (10-Jahresüberlebensrate 80–90 %), während sie vor 30 Jahren 50 % betrug. Eine Rolle spielt hierbei auch, daß aufgrund der modernen immunologischen Methoden häufiger blande Verlaufsformen diagnostiziert werden. Die Letalität und Todesursachen haben sich ebenfalls seit Einführung der Glucocorticoid- und Immunsuppressiva-Therapie sowie den Behandlungsmöglichkeiten einer terminalen Niereninsuffizienz (Dialyse, Nierentransplantation) geändert. Früher starben wesentlich mehr Patienten an den Folgen einer Niereninsuffizienz. Die häufigsten Todesursachen sind aktive SLE-Verläufe, Nephritis, Sepsis und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Therapie. Die Entscheidung über die Art und die Aggressivität der Therapie hängt von einer Reihe verschiedener Faktoren ab. Im Vordergrund stehen dabei die klinische Aktivität sowie die Art und die Schwere der Organmanifestationen. Daneben sind aber auch Alter und Ge-

schlecht zu berücksichtigen. In Abhängigkeit von diesen Faktoren reicht die Palette der therapeutischen Möglichkeiten von Beobachtungsfällen ohne jegliche medikamentöse Therapie über die Gabe von NSAR und/oder Chloroquinderivaten und / oder Glucocorticoiden in niedriger Dosierung bis hin zur Methylprednisolon-Bolustherapie in Kombination mit Immunsuppressiva oder Bolustherapie mit Immunsuppressiva.

Bei hochakuten Verläufen mit schwerer Nierenbeteiligung, ZNS-Beteiligung, Perikarditis, Pleuritis und vor allem auch Zytopenien ist eine Methylprednisolon-Bolustherapie (5 Tage 500 bis 1000 mg/d) wirksam. Danach kann die Prednisolondosis relativ rasch auf eine Erhaltungdosis, die nach Möglichkeit unter 10 mg/d liegt, reduziert werden.

Bei schwerem Organbefall ist zusätzlich eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder Cyclophosphamid notwendig. Bei aktiver Lupus-Nephritis wird gegenwärtig die Cyclophosphamid-Bolustherapie (einmal monatlich 500–1000 mg/m^2 Körperoberfläche über 6 Monate, danach in vierteljährlichem Abstand) favorisiert. Da Cyclophosphamid toxischer ist und ein höheres Malignomrisiko aufweist, sollte bei milderen Formen Azathioprin angewandt werden.

Bei einem refraktären nephrotischen Syndrom kann ein Behandlungsversuch mit Ciclosporin A unternommen werden. Bei subakuten Verläufen, die nicht ausreichend auf Glucocorticoide und Immunsuppressiva ansprechen, kann die Plasmapherese eine Alternative darstellen. Chloroquin oder Hydroxychloroquin lassen sich oftmals effektiv bei kutanen Manifestationen anwenden. Auch können sie bei milden SLE-Formen die Frequenz von Exazerbationen senken. Schwere Organmanifestationen werden nicht ausreichend beeinflußt. Die intravenöse Applikation von hohen Dosen intravenösem IgG (täglich 0,5 g/kg KG über 5 Tage) kann bei SLE-bedingter Thrombozytopenie, wenn diese refraktär gegenüber der Therapie mit Glucocorticoiden ist, durchgeführt werden.

Allgemeinmaßnahmen bestehen in der Beratung der Patienten hinsichtlich des weiteren Verhaltens wie Vermeidung einer UV-Exposition, Risiko einer hormonellen Antikonzeption oder Verordnung von UV-Schutz-Cremes.

Komplikationen (z. B. Infektionen) oder Folgen der Organmanifestation (z. B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, renale Hypertonie) werden in üblicher Weise behandelt.

19.3.1.2 Progressiv systemische Sklerose

Synonyme: Progressive, generalisierte Sklerose, systemische Sklerose, systemische Sklerodermie, Sklerodermie

Die progressiv systemische Sklerose (PSS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des gefäßführenden Bindegewebes mit umschriebener oder generalisierter Fibrose der Haut und der inneren Organe.

Epidemiologie. Die Erkrankung betrifft Frauen häufiger als Männer (4:1) mit einem Haupterkrankungsalter zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Sie tritt weltweit und bei allen Rassen auf. Es wird von 4 bis 12 Neuerkrankungen pro 1 Mill. Einwohner in einem Jahr ausgegangen.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt. Für eine genetische Disposition spricht die Assoziation mit HLA A9, B8 und DR3. Durch exogene Einflüsse wie die Quarzstaubexposition läßt sich eine Sklerodermie induzieren.

In der *Pathogenese* spielen eine Rolle:

1. vaskuläre Veränderungen im Sinne einer Mikroangiopathie mit perivaskulären lymphozytären Infiltraten, Endothelschädigung und Intimaproliferation,
2. immunologische Mechanismen (Nachweis von Autoantikörpern) und
3. Störungen in der Regulation des Kollagenstoffwechsels. Diese äußern sich in einer Vermehrung von Fibroblasten im Gewebe und einer erhöhten Produktion von Kollagen.

Symptomatik. Ein *Frühsymptom* ist oft eine ausgeprägte Raynaud-Symptomatik, die den Hauterscheinungen und den viszeralen Manifestationen Jahre vorausgehen kann.

Bei nahezu allen Patienten tritt eine Hautbeteiligung auf, die als pathognomonisch anzusehen ist.

Hierbei lassen sich eine *intiale ödematöse Phase*, ein *Zwischenstadium der Induration* und eine *Phase der Atrophie* unterscheiden. Zu Beginn kommt es zur ödematösen Schwellung der Finger und Hände, die sich im weiteren Verlauf zu den proximalen Extremitäten und zum Rumpf hin ausbreitet. Die *indurative Phase* ist charakterisiert durch zunehmende Verdickung und Verhärtung der Haut mit nachfolgenden



Abb. 19.28 Gesichtsveränderung bei der progressiv systemischen Sklerose



Abb. 19.29 Rattenbißähnliche Nekrosen bei der progressiv systemischen Sklerose

Schrumpfungsprozessen. Im Gesicht führt dies zu einer *starren Mimik, Mikrostomie, Tabaksbeutelmund* und *Verkürzung des Zungenbändchens* (Abb. 19.28).

An den Fingern entwickelt sich eine *Sklerodaktylie* mit krallenartig fixierter Beugestellung. Hautfalten sind nicht mehr abhebbar. Im Bereich der Finger und Zehen kommt es zu schmerzhaften *rattenbißähnlichen Nekrosen* (Abb. 19.29).

Im Gesicht fallen *Teleangiektasien* auf. Bei den *viszeralen Manifestationen* steht die *Ösophagusbeteiligung* an erster Stelle. Schluckbeschwerden sind ein Hinweis auf Ösophagusmotilitätsstörungen. Selten kommt es zum Befall weiterer Abschnitte des Gastrointestinaltraktes (Duodenum, Kolon), wodurch es zu Malabsorption, Obstipation und paralytischem Ileus kommen kann. An der Lunge kann sich eine basal betonte *Fibrose* mit restriktiven Ventilationsstörungen entwickeln, die zu *respiratorischer Insuffizienz* und *pulmonaler Hypertonie* führt. Typisch hierfür ist der auskultatorische Befund einer *Sklerophonie*. Eine pulmonale Hypertonie im Sinne ausschließlich vaskulärer Veränderungen ohne Lungenfibrose ist wesentlich seltener. Primäre Myokardfibrosen, Angiopathien kleiner Koronaräste und Perikarditiden sind Ausdruck einer *Herzbeteiligung*. Eine *Nierenbeteiligung* ist seltener als beim SLE; diese betrifft nicht die Glomeruli, sondern vorwiegend die Arteriolen. Durch Intimaverdickungen mit Mikroinfarkten kann eine maligne renale Hypertonie entstehen. Mehr als die Hälfte der Patienten entwickeln Veränderungen des Gelenk-, Sehnen- und Muskelapparates. Eine *Arthritis* ist in der Regel nicht destruierend. Prädilektionsstellen von *subkutanen Verkalkungen* sind Hüftknochen, Wirbelkörper, Knie und Ellenbogen. Fibrotische Veränderungen von juxta-artikulären Sehnen im Bereich der Finger, Unterarme oder Beine verursachen ein laut hörbares Friktionsgeräusch. Die Sehnenfibrose führt nicht selten zu einem Karpaltunnelsyndrom. Eine Begleitmyositis findet sich vorwiegend im Bereich der proximalen Extremitätenmuskulatur.

Die PSS kann mit anderen Autoimmunkrankheiten wie primär-biliäre Zirrhose, Sjögren-Syndrom und Vitiligo assoziiert sein.

Ausgehend von den *Hautmanifestationen* werden drei Hauptformen unterschieden:

- Die *akrosklerotische Form* (Typ I), die Finger, Hände, Zentrofaszialregionen und seltener den Zehenbereich befällt. Eine Sonderform ist das *CREST-Syndrom*, das klinisch durch Calcinosis, Raynaud-Syndrom, Ösophagus- (engl. esophagus) beteiligung, Sklerodaktylie und multiple Teleangiektasien im Gesicht gekennzeichnet ist.
- Bei der *proximal-aszendierende Form* (Typ II) schreitet die Hautsklerose von den Akren ausgehend proximal fort und kann große Be-

reiche der Extremitäten und des Rumpfes erfassen.

- Die *diffuse Form* (Typ III) kann primär am Stamm beginnen und zeigt frühzeitig eine Beteiligung innerer Organe.

Eine Sonderform stellt die *eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom)* dar. Diese beginnt in der Regel symmetrisch an den Extremitäten und führt zu prallen, oft schmerzhaften subkutanen Schwellungen, wobei die darüberliegende, nicht sklerosierte Haut charakteristisch eingezogen ist („Matratzen-Phänomen"). Auffällig ist der plötzliche Beginn mit Fieber und das Fehlen viszeraler Manifestationen.



Abb. 19.30 Subkutante Kalzinose beim CREST-Syndrom

Diagnostik. Die unspezifischen humoralen Entzündungsparameter wie BSG, CRP und γ-Globuline sind in Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität erhöht. Eine Eosinophilie läßt sich beim Shulman-Syndrom nachweisen. Die Kreatinkinase ist bei Begleitmyositis erhöht.

Bei der *Autoantikörperdiagnostik* finden sich positive ANA bei über 85% der Patienten. Bei etwa 10% fällt ein nukleoläres Muster auf, das typisch für eine PSS ist. Anti-Topoisomerase I-Antikörper (= Anti-Scl 70) lassen sich bei 40 bis 60% der Patienten feststellen. Sie besitzen eine hohe Spezifität für die PSS. Sie treten vor allem bei den Typen II und III mit viszeralen Manifestationen auf. Anti-Centromer-Antikörper sind charakteristisch für ein CREST-Syndrom. Anti-PM-Scl-Antikörper werden beim Polymyositis-Sklerodermie-Überlappungssyndrom gefunden. Anti-Ro-Antikörper sprechen für ein sekundäres Sjögren-Syndrom bei PSS. Beim gemeinsamen Auftreten der PSS mit einer primär-biliären Zirrhose sind Anti-mitochondrale Antikörper nachweisbar.

Die *histologische Untersuchung* der Haut zeigt im Frühstadium perivaskulär angeordnete mononukleäre Infiltrate im unteren Korium. Im Spätstadium ist die ausgeprägte Fibrose mit Verdrängung und Ummauerung der Haarfollikel und Anhangdrüsen charakteristisch. Beim Shulman-Syndrom ist der Nachweis einer Faszienverdickung mit Fibrose und ausgedehnten entzündlichen Infiltraten mit Eosinophilen, die auf die Kutis, die Bindegewebssepten der Subkutis und die Muskulatur übergreifen können, diagnostisch wegweisend.

Die *weitere Diagnostik* orientiert sich an den möglichen *Organmanifestationen.* Zum Nachweis oder Ausschluß einer Lungenbeteiligung sollte eine *Thorax-Röntgenaufnahme* und *Lungenfunktionsprüfung* einschließlich Messung der Diffusionskapazität durchgeführt werden. Bei Hinweisen auf eine pulmonale Beteiligung sind *Computertomographie, Szintigraphie* sowie *Bronchoskopie* mit *Lavage* zu erwägen. Eine *Ösophagusbeteiligung* kann radiologisch, manometrisch oder auch szintigraphisch erfaßt werden. Die *angiologische Diagnostik* umfaßt Oszillographie, Kapillarmikroskopie und digitale Subtraktionsangiographie. Zur Beurteilung einer Herzbeteiligung gehören EKG, Echokardiographie und gegebenenfalls die Ventrikulographie. Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance, Urinstatus (Proteinurie) und in Abhängigkeit von diesen Befunden eventuell eine Nierenbiopsie sind für die Erfassung einer *renalen Beteiligung* wichtig. Die häufigsten *röntgenologischen Veränderungen* an den Gelenken und Knochen sind Akroosteolysen, juxtaartikuläre Osteoporose, periartikuläre Knochenerosionen und subkutane Kalzinose (Abb. 19.30).

Differentialdiagnose. Vor allem in Frühstadien kann die differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen Kollagenosen schwierig sein. Vom klinischen Bild betrifft dies insbesondere die Mixed Connective Tissue Disease (MCTD). Sklerodermieähnliche Krankheitsbilder können durch chemische Substanzen (Vinylchlorid, Kunstharze, Lösungsmittel, aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe), verunreinigtes Speiseöl („toxic oil syndrome"), Arzneimittel (Bleomycin) und nach Knochenmarktransplantation bei der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit induziert werden. Weiterhin sind ein Skleromyxödem, Scleroedema adultorum und Scleroedema diabeticorum abzugrenzen. Beim Shulman-Syndrom kommen differentialdiagnostisch das Hypereosinophilie-Syndrom, Eosinophilie-Myalgie-Syndrom und

eine generalisierte zirkumskripte Sklerodermie in Betracht.

Verlauf und Prognose sind sehr variabel und entscheidend von den viszeralen Manifestationen abhängig. Der Typ I einschließlich dem CREST-Syndrom weist in der Regel einen gutartigen Verlauf auf. Die Beteiligung innerer Organe ist bei Typ II und III wesentlich häufiger.

Therapie. Prinzipiell ist die Behandlung der PSS ausgerichtet auf:

- eine Verbesserung des Mikrozirkulation,
- Beeinflussung der entzündlichen Veränderungen und
- Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels.

Im Rahmen der *vasoaktiven Therapie* kommen den Calciumantagonisten und Prostaglandin E2 eine große Bedeutung zu. Zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes eignen sich Pentoxiphyllin und Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung. Eine *antiphlogistische Therapie* erscheint insbesondere im akut-entzündlichen Frühstadium sinnvoll. Hier sind Glucocorticoide, bei schweren Fällen in Kombination mit Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin A) indiziert. Eine Beeinflussung der fortschreitenden Sklerosierung ist jedoch zweifelhaft. Die Wirksamkeit von Substanzen (Cyklofenil, Prolinanaloga, Prolylhydroxylase-Inhibitoren, Prokollagenpeptide), die in vitro die Kollagensynthese hemmen, bleibt umstritten. Dies trifft auch auf das D-Penicillamin zu, welches zudem relativ häufig schwerwiegende Nebenwirkungen verursacht. Neue Therapieansätze, z. B. mit Interferon-γ, zielen auf eine Beeinflussung der Wechselwirkung zwischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen mit Endothelzellen und Fibroblasten. Einen hohen Stellenwert hat auch die physikalische Therapie. Dazu gehören krankengymnastische Übungen, verschiedene Massagearten und Lymphdrainagen.

19.3.1.3 Polymyositis/Dermatomyositis

Die Polymyositis ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung mit vorwiegendem Befall der Muskulatur. Bei der Dermatomyositis liegt zusätzlich eine Hautbeteiligung vor. Es können idiopathische und sekundäre, paraneoplastische Erkrankungsformen beobachtet werden.

Erstmalig wurde von Wagner 1863 über einen Fall von Polymyositis berichtet. Der Begriff Dermatomyositis wurde von Unverricht 1891 eingeführt.

Epidemiologie. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung. Die jährliche Inzidenzrate wird mit 1:100 000–280 000 angegeben. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen. Das Prädilektionsalter liegt sowohl zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr als auch zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt. Diskutiert werden u.a. eine infektiös-toxische Genese, wobei insbesondere Coxsackie-Viren in Betracht gezogen wurden, eine allergische Genese aufgrund des Auftretens einer Dermatomyositis nach Einnahme von Antibiotika oder Sulfonamiden und eine immunologische Genese aufgrund des Nachweises von Autoantikörpern. Die mit einem Tumor assoziierten Erkrankungen könnten auf der Basis von immunologischen Kreuzreaktionen zwischen Tumorantigenen und Haut-Muskelantigenen oder durch Bildung einer vom Tumor gebildeten myotoxischen Substanz entstehen. Für eine genetische Disposition spricht die Assoziation mit HLA B8 und DR3.

Trotz der großen klinischen Ähnlichkeit von Dermatomyositis und Polymyositis unterscheidet sich die Pathogenese bei diesen Erkrankungen. Bei der Dermatomyositis spielen vor allen Dingen humorale Immunpathomechanismen mit einer komplementabhängigen Membranolyse der intramuskulären Kapillaren eine wichtige Rolle. Bei der Polymyositis finden sich keine Hinweise für eine Mikroangiopathie und Muskelischämie. An der Muskelschädigung sind vor allem zytotoxische T-Zellen beteiligt.

Symptomatik.

Die Hautbeteiligung imponiert als periorbitales Ödem mit rötlich-livider Verfärbung (Abb. 19.31).

Weiterhin finden sich Erytheme mit dem typischen lilaroten Kolorit an Schultern, Rücken und Oberarmstreckseite, Melano-Leukodermie, Ödeme, Teleangiektasien, Papeln, Erosionen und Ulzerationen.



Abb. 19.31 Erythem bei Dermatomyositis

Die *Muskelbeteiligung* äußert sich durch muskelkaterähnliche Schmerzen, zunehmende Schwäche und später Atrophie der Muskulatur, wobei insbesondere die proximalen Muskelgruppen der Extremitäten im Bereich des Beckens und des Schultergürtels betroffen sind.

Daneben kann auch die Hals- und Augenmuskulatur befallen sein, so daß Ptosis und Strabismus folgen. Eine Dysphagie ist Ausdruck der Beteiligung der Schlundmuskulatur. *Organmanifestationen* sind möglich (Myokard bei 80 %, Gastrointestinaltrakt 30–70 %, Lymphknoten und Leber 50 %, Milz 10–50 %, ZNS 15–20 %, Nieren, Lungen, vegetatives Nervensystem je 10 bis 20 %, Knochen und Gelenke 20 %). Ein Raynaud-Phänomen ist bei einem Drittel der Patienten zu beobachten. Bei chronischen Verläufen kommt es nicht selten zu Verkalkungen und Fibrosierungen in den Weichteilen.

Diagnostik. Die unspezifischen *Entzündungsparameter* sind pathologisch (Erhöhung von BSG, CRP, α_2-Globulin, Hypergammaglobulinämie).

Sehr charakteristisch ist die Erhöhung der CK und anderer Muskelenzyme sowie ASAT, LDH und Aldolasen. Sie dienen auch als Aktivitätsparameter.

Außerdem kann ein erhöhtes Myoglobulin in Serum und Urin festgestellt werden. Bei der *Autoantikörperdiagnostik* sind die antinukleären Antikörper (ANA) selten positiv. Anti-Mi-2-Antikörper lassen sich bei der Dermatomyositis nachweisen, Anti-SRP-Antikörper bei schwerer akuter Polymyositis. Bei einem Sklerodermie-Myositis-Overlap können Anti-Pm-Scl- oder Anti-Ku-Antikörper gefunden werden. Anti-Synthetase-Antikörper (Anti-Jo1 u. a.) sind charakteristisch für eine Myositis in Kombination mit fibrosierender Alveolitis und Arthritis (Anti-Synthetase-Syndrom). Da die Autoantikörper relativ selten nachgewiesen werden, ist ihre diagnostische Wertigkeit eingeschränkt.

Im *Elektromyogramm* lassen sich myopathische Veränderungen bei 50 bis 75 % der Patienten nachweisen. Typische Befunde sind kurze, kleine Aktionspotentiale, Fibrillationen, positive scharfe Wellen, insertionale Irritabilität und bizarre hochfrequente Entladungen.

Die *Biopsie* zur Bestätigung der Diagnose und zum Ausschluß anderer neuromuskulärer Erkrankungen wird in der Regel aus dem M. bizeps oder M. quadrizeps entnommen. Bei der *histologischen Untersuchung* unterscheiden sich Dermatomyositis und Polymyositis durch die Verteilung der entzündlichen Infiltrate. Charakteristisch für die Dermatomyositis sind perivaskuläre oder in den Septen und um die Faszikel gelegene Infiltrate, perifaszikuläre Atrophie sowie Nekrose und Phagozytose von Muskelfasern. Bei der Polymyositis befinden sich die entzündlichen Infiltrate meist innerhalb der Faszikel. Die nekrotischen Muskelfasern liegen im Gegensatz zur Dermatomyositis zerstreut oder isoliert und nicht unbedingt in Nähe des Entzündungsareals. Eine perifaszikuläre Atrophie wird nicht gefunden.

Elektronenmikroskopisch kann eine Einschlußkörpermyositis (filamentöse Einschlüsse im Kern und Zytoplasma der Muskelfasern) abgegrenzt werden.

Wegen der Syntropie mit malignen Tumoren, die insbesondere bei älteren Patienten auftritt, sollte gezielt nach einem Neoplasma gesucht werden.

Mamma-, Ovarial-, Magen- und Bronchialkarzinome sowie maligne Lymphome und Leukämien werden am häufigsten gefunden.

Die folgenden Klassifikationskriterien von Bohan und Peter sind gebräuchlich:

1. Vorwiegend oder ausschließlich proximale, gewöhnlich symmetrische, progrediente Muskelschwäche
2. Erhöhung von Muskelenzymen (CK, Aldolase, ALAT, ASAT, LDH) und Myoglobin im Serum
3. Typische EMG-Veränderungen
4. Charakteristische Veränderungen in der Skelettmuskelbiopsie
5. Dermatologische Zeichen.

Die Diagnose Polymyositis gilt als gesichert, wenn die Kriterien 1–4 vorliegen. Bei der Dermatomyositis müssen 3 der ersten 4 Kriterien und Kriterium 5 positiv sein.

Differentialdiagnose. Begleitmyositiden bei anderen Kollagenosen können klinisch und mittels Autoantikörperdiagnostik ausgeschlossen werden. Polyneuropathien oder neuromuskuläre Erkrankungen wie die progressive Muskeldystrophie und Myasthenia gravis lassen sich mittels Elektromyogramm und histologisch unterscheiden. Die Einschlußkörpermyositis läßt sich klinisch durch den Befall der distalen Muskelgruppen und die schlechte Ansprechbarkeit auf die Glucocorticoidtherapie sowie histologisch bzw. elektronenmikroskopisch differenzieren. In die Überlegungen müssen auch Myositiden bei Virusinfektionen, die Polymyalgia rheumatica (Kreatinkinase normal!), Endokrinopathien (Schilddrüsenfunktionsstörungen, Cushing-Syndrom), alkoholische Myopathie, medikamentös induzierte Muskelerkrankungen (D-Penicillamin, Clofibrat, Sulfonamide) und die Trichinose einbezogen werden.

Verlauf und Prognose. Die Erkrankung verläuft schubweise, aber insgesamt sehr variabel. Subakute Verläufe mit Ateminsuffizienz infolge der Beteiligung der Atemmuskulatur, Schocksymptomatik und raschem Tod sind möglich. Die Hälfte der Patienten kann über Jahrzehnte am Leben erhalten werden, oder es wird eine völlige Abheilung erreicht. Kinder haben eine bessere Prognose als Erwachsene. Bei paraneoplastischen Formen hängt die Prognose entscheidend von der Kurabilität des Tumors ab.

Die Therapie der idiopathischen Formen erfolgt mit Glucocorticoiden und Immunsuppressiva. Die hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie stellt eine therapeutische Alternative dar. Bei paraneoplastischen Formen ist die chirurgische Behandlung des Tumors entscheidend und kann als kausal angesehen werden. Von Bedeutung sind außerdem physikalische Maßnahmen (Krankengymnastik, Muskeltraining), die nach erfolgreicher Behandlung eines akuten Schubes einsetzen sollten.

19.3.1.4 Mixed Connective Tissue Disease

Synonym: Sharp-Syndrom

Die Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) ist eine Mischkollagenose mit einer Kombination von Symptomen des SLE, der PSS und der Dermatomyositis/Polymyositis und Nachweis von hohen Titern von Anti-U1RNP-Autoantikörpern.

Ob es sich bei diesem 1972 erstmals von Sharp beschriebenen Krankheitsbild wirklich um eine eigenständige nosologische Entität handelt, ist nicht sicher.

Epidemiologie. Inzidenz und Prävalenz sind unbekannt. Die Erkrankung tritt seltener als der SLE auf. Frauen sind häufiger als Männer betroffen (4:1). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 37 Jahre.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unklar. Es werden ähnliche ätiologische Faktoren und immunpathogenetische Mechanismen wie beim SLE und den anderen Kollagenosen diskutiert.

Symptomatik.

Charakteristische Symptome sind das Raynaud-Phänomen, die Schwellung der Hände und Finger („Wurstfinger“) sowie Myalgien bis Muskelschwäche der proximalen Muskelgruppen der Extremitäten als Zeichen der myositischen Komponente (Abb. 19.32).

Dysphagien sind Ausdruck einer Ösophagusmotilitätsstörung. Die meisten Patienten berichten über Arthralgien, insbesondere an Hand- und Fingergelenken. Eine symmetrische Arthritis mit einem ähnlichen Befallsmuster wie bei rheumatoider Arthritis ist möglich. Selten kommt es dabei zu Gelenkdestruktionen und -deformierungen. Eine pulmonale Beteiligung imponiert als Pneumonitis und später als Lungenfibrose. Unabhängig davon kann eine pulmonale Hypertonie auftreten.



Abb. 19.32 „Wurstfinger“ bei MCTD

Diagnostik. BSG-Erhöhung und Hypergammaglobulinämie sprechen für einen chronisch-entzündlichen Prozeß. Weiterhin können im Blutbild Anämie, Leuko-, Lympho- und selten Thrombozytopenie auffällig sein. Die Komplementfaktoren C3 und C4 liegen meist im Normbereich. Bei einer Myositis ist die CK erhöht.

Die klinische Diagnose einer MCTD kann nur durch den zusätzlichen Nachweis von Anti-U1RNP-Antikörpern im Serum gestellt werden.

Hierfür sprechen bereits hohe ANA-Titer, die ein granuläres Fluoreszenzmuster aufweisen. Anti-U1RNP-Antikörper können aber auch bei anderen Kollagenosen gefunden werden, so daß ihr Nachweis nicht gleichbedeutend mit der Diagnose MCTD ist. Auf viszerale Manifestation ist ähnlich wie bei anderen Kollagenosen bei der weiteren Diagnostik zu achten. Insbesondere ist an eine mögliche Lungenbeteiligung und an Ösophagusmotiliätsstörungen zu denken.

Für die Diagnose einer MCTD wurden folgende *diagnostischen Kriterien* erarbeitet (Kasukawa, 1987):

I. Hauptsymptome
- Raynaud-Phänomen
- geschwollene Finger oder Hände („Wurstfinger“)

II. Anti-U1RNP-Antikörper

III. Gemischte Befunde

A. SLE-ähnliche Befunde
- Polyarthritis
- Lymphadenopathie
- Schmetterlingserythem
- Perikarditis oder Pleuritis
- Leuko- oder Thrombozytopenie

B. Sklerodermie-ähnliche Befunde
- Sklerodaktylie
- Lungenfibrose, eingeschränkte Restriktion (Vitalkapazität <80 %) oder verminderte Diffusionskapazität
- Hypomotilität oder Dilatation des Ösophagus

C. Polymyositis-ähnliche Befunde
- Muskelschwäche
- Erhöhung der Kreatinkinase
- Myopathische Veränderungen im EKG.

Differentialdiagnose. Es sollten alle anderen Kollagenosen in Betracht gezogen werden. Gelegentlich ist eine rheumatoide Arthritis abzugrenzen.

Verlauf und Prognose. Die Prognose hängt wesentlich von den viszeralen Manifestationen ab. Sie scheint günstiger als beim SLE und der PSS zu sein. Schwere Nierenbeteiligungen werden seltener beobachtet. Im weiteren Verlauf sind Übergänge in einen klassischen SLE oder eine PSS möglich.

Therapie. Oftmals ist eine Monotherapie mit Glucocorticoiden ausreichend. Bei schwereren Verlaufsformen sind diese mit Immunsuppressiva zu kombinieren. NSAR können bei dominierenden Gelenkbeschwerden eingesetzt werden. Bei einem Raynaud-Syndrom ist eine vasoaktive Therapie (Calciumantagonisten, Pentoxiphyllin, Prostaglandin EZ) angezeigt. Die physikalische Therapie richtet sich nach der Symptomatik bzw. den Organmanifestationen des Patienten.

19.3.1.5 Sjögren-Syndrom

Synonyme: Sicca-Syndrom, Gougerot-Houwer-Sjögren-Syndrom, v. Mikulicz-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom (SS) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen. Neben den hauptsächlich beteiligten Tränen- und Speicheldrüsen können auch die Drüsen des Pankreas, die schleimsezernierenden Drüsen des Darmes, des Bronchialsystems und der Vagina sowie die Schweißdrüsen der Haut einbezogen sein.

Es wird ein primäres SS von einer sekundären Form unterschieden. Ein sekundäres SS liegt bei Assoziation mit einer anderen Autoimmunerkrankung wie RA, SLE, PSS, Polymyositis und Dermatomyositis, primär-biliärer Zirrhose oder chronisch aktiver Hepatitis vor.

Epidemiologie. Genaue Daten zu Prävalenz und Inzidenz existieren nicht. Vermutlich ist das SS häufiger als früher angenommen, da viele Erkrankungen abortiv verlaufen. Frauen erkranken 10mal häufiger als Männer. Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist wie bei den anderen Kollagenosen unbekannt. Für eine genetische Disposition spricht die Assoziation mit HLA B8 und DR3. In der Pathogenese scheinen vor allem zelluläre Immunreaktionen eine entscheidende Rolle zu spielen. Beleg hierfür ist die massive Infiltration der befallenen

exokrinen Drüsen mit Lymphozyten und Plasmazellen. Die pathogenetische Bedeutung der oft nachweisbaren Anti-Ro- und Anti-La-Autoantikörper ist unklar. Möglicherweise sind sie an der Entstehung von Vaskulitiden und anderen viszeralen Manifestationen im Sinne von Immunkomplexmechanismen beteiligt.

Symptomatik.

Im Vordergrund stehen *Keratokonjunktivitis sicca* (Augenbrennen, Fremdkörpergefühl, konjunktivale Injektion, Hornhautdefekte) und *Xerostomie* (Trockenheit von Mundhöhle und Rachen).

Folgen der Xerostomie sind Fissuren und Ulzerationen an Lippen und Mundwinkeln, Pharyngitis und Laryngitis, Schluckbeschwerden, „Ankleben" der Zunge, Zungenbrennen, vermehrte Karieshäufigkeit und Durstgefühl.

Eine *Parotisschwellung* kann rezidivierend auftreten. Bei Affektion anderer exokriner Drüsen sind Hauttrockenheit, Vaginitis sicca, Bronchitis sicca und bei Beteiligung des Gastrointestinaltraktes oder Pankreatitis abdominelle Symptome zu beobachten. Lymphadenopathien und Splenomegalie lassen sich bei 50 % bzw. 20 % der Patienten feststellen. Es besteht eine Neigung zu Infektionen wie Bronchitis, Bronchopneumonie und Otitis. Mögliche *extraglanduläre Manifestationen* können als Arthralgien oder Arthritis, Myalgien, Vaskulitis, Raynaud-Syndrom, renale Beteiligung (Immunkomplexnephritis, renale tubuläre Azidose), ZNS-Beteiligung, Trigeminusneuropathie und Alopecia areata imponieren. Viele Patienten berichten über eine ausgeprägte Leistungsinsuffizienz und ein großes Schlafbedürfnis, ohne daß sich hierfür ein objektivierbares klinisches Korrelat finden läßt. Allergische Arzneimittelnebenwirkungen treten häufiger auf.

Diagnostik. Die BSG ist oft sehr stark beschleunigt. Im Blutbild kann eine Anämie und Leukozytopenie vorhanden sein. Häufig wird eine extreme Hypergammaglobulinämie (gelegentlich auch Kryoglobulinämie) und Hyperproteinämie festgestellt. In der *Autoantikörperdiagnostik* sind Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper (ANA) meist positiv.

Die ANA weisen oftmals einen hohen Titer auf. Charakteristisch sind Anti-Ro- und Anti-La-Antikörper, die jedoch auch bei anderen Kollagenosen nachweisbar sind, sowie Autoantikörper gegen Speicheldrüsengangsepithel.

Schilddrüsenantikörper werden bei einem Drittel der Patienten beobachtet. Die *Keratokonjunktivitis* läßt sich mit dem Schirmer-Test, der die Tränensekretion mißt, und der Anfärbung von Hornhautdefekten mit Bengalrosa oder Fluoreszein objektivieren. Die verminderte basale und stimulierte Speichelsekretion läßt sich mit dem *Saxon-Test* erfassen. Mit der *Sialographie* können Veränderungen am Speicheldrüsengangsystem dargestellt werden. Eine wichtige diagnostische Aussagekraft besitzt die *histologische Untersuchung* der Speicheldrüsen aus der Unterlippe (Abb. 19.33): Charakteristisch sind massive Infiltrate von mononukleären Zellen.

Ein Sjögren-Syndrom ist als wahrscheinlich anzusehen, wenn drei der folgenden sechs Klassifikationskriterien erfüllt sind; beim Vorhandensein von 4 Kriterien ist die Diagnose definitiv:

1. *Augensymptome*
   Eine positive Antwort auf mindestens eine der 3 Fragen:
   a) tägliche, persistierende, störende trockene Augen über mehr als 3 Monate
   b) wiederholtes Gefühl von Sand in den Augen
   c) Substitution von künstlicher Tränenflüssigkeit öfter als 3mal täglich.

2. *Orale Symptome*
   Eine positive Antwort auf mindesten eine der 3 Fragen:
   a) tägliche Mundtrockenheit über mehr als 3 Monate
   b) wiederholte oder persistierende Schwellung der Speicheldrüsen



Abb. 19.33 Lippenspeicheldrüsenbiopsie bei Sjögren-Syndrom

c) häufiges Trinken, um trockene Nahrung schlucken zu können.

3. *Augenbefunde*
   Einer der 2 Tests muß positiv sein:
   a) Schirmer-Test (≤ 5 mm in 5 Minuten)
   b) Bengalrosa-Score (≥ 4 nach Bijsterveld)

4. *Histopathologie*
   Focus-Score ≥1 im Speicheldrüsenbioptat der Unterlippe. Als Focus wird die Ansammlung von mindestens 50 mononukleären Zellen verstanden. Der Focus-Score ist definiert als die Zahl der Foci auf 4 mm^2 Drüsengewebe.

5. *Speicheldrüsenbeteiligung*
   Einer der 3 Tests muß positiv sein:
   a) Speicheldrüsenszintigraphie
   b) Parotis-Sialographie
   c) Basaler Speichelfluß ≤ 1,5 ml in 15 Minuten.

6. *Autoantikörpernachweis*
   Nachweis von mindestens einem der folgenden Autoantikörper:
   a) Anti-Ro/SS-A- oder Anti-La/SS-B-Antikörper
   b) Antinukleäre Antikörper (ANA)
   c) Rheumafaktor.

Ausschlußkriterien: vorher existierende Lymphome, AIDS, Sarkoidose, Graft-versus-Host-Krankheit.

Differentialdiagnose. Schwierigkeiten kann die Abgrenzung zu anderen Kollagenosen bereiten. Insbesondere die Differenzierung zwischen primärem SS und sekundärem SS bei SLE ist gelegentlich nicht einfach, da zwischen diesen Kollagenosen fließende Übergänge und Überlappungen möglich sind. Bei ausgeprägter Hypergammaglobulinämie aufgrund hoher IgG-Spiegel wird oft zuerst ein Plasmozytom vermutet. Sicca-Symptomatik kann auch medikamentös bedingt sein oder durch andere Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) ausgelöst sein. Weiterhin müssen andere Speicheldrüsenerkrankungen (u. a. Mumps, Lithiasis, Tumoren) berücksichtigt werden.

Verlauf und Prognose. Der Verlauf ist chronisch. Zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem klinischen Vollbild können viele Jahre vergehen. Schübe mit Parotisschwellung und Fieber sind möglich. Komplikationen können bei extraglandulären Manifestationen vorkommen. Beachtet werden sollte das um den Faktor 80 erhöhte Risiko, ein malignes Lymphom (vor allem Non-Hodgkin-Lymphome) zu entwickeln.

Therapie. Im Vordergrund steht die symptomatische Therapie in Form der Substitution von Tränenflüssigkeit (Augentropfen, die Methylzellulose enthalten) und Speichel (künstlicher Speichel, z. B. Glandosane-Spray). Eine Stimulierung der Speichelsekretion kann durch Kauen von zuckerfreiem Kaugummi und medikamentös durch Pilocarpin (systemisch 3× 0,5 mg, oral 1 mg/ml wäßrige Pilocarpinhydrochlorid-Lösung) erreicht werden. Bromhexin verringert über die Veränderung der Speichelkonsistenz das Gefühl der Mundtrockenheit. Zu den Allgemeinmaßnahmen gehören außerdem eine sorgfältige Zahnpflege und Mundhygiene. Bei Parotisschwellungen oder extraglandulären Symptomen können Glucocorticoide gegeben werden. Beim Vollbild eines SS, das längere Zeit besteht, sind Glucocorticoide und Immunsuppressiva wirkungslos, da die Drüsen bereits irreparabel geschädigt sind.

19.3.1.6 Anti-Phospholipid-Syndrom

Synonym: Anti-Cardiolipin-Syndrom

Das Anti-Phospholipid-Syndrom ist gekennzeichnet durch das gehäufte Auftreten von arteriellen und venösen Thrombosen, rezidivierenden Aborten und Thrombozytopenie bei Nachweis von Anti-Phospholipid-Antikörpern.

Es wird zwischen einem primären und einem sekundären Anti-Phospholipid-Syndrom, das beim systemischen Lupus erythematodes oder anderen Kollagenosen auftritt, unterschieden.

Epidemiologie. Bisher liegen wenig Angaben über die Häufigkeit des primären Anti-Phospholipid-Syndroms vor. Aufgrund der Variabilität des klinischen Bildes ist mit einer höheren Prävalenz, als bisher angenommen, zu rechnen. Frauen sind häufiger als Männer betroffen.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt. Eine genetische Disposition ist wahrscheinlich. Da Phospholipide ein wesentlicher Bestandteil von Zellmembranen sind, könnten entsprechende Autoantikörper über die Beeinflussung der Endothelzellen, der Thrombozytenfunktion und des fibrinolytischen Systems eine



Abb. 19.34 Livedo reticularis bei Anti-Phospholipid-Syndrom

Thrombose induzieren, wobei zusätzliche Faktoren hierfür erforderlich sind.

Symptomatik. Das klinische Bild ist sehr variabel.

Hauptsymptome sind rezidivierende habituelle Aborte, venöse und arterielle Thrombosen sowie eine Thrombozytopenie. Die Livedo reticularis gilt als eine hinweisende Hautveränderung (Abb. 19.34).

Die Zeichen einer zerebralen Beteiligung reichen von Kopfschmerzen bzw. Migräne, Chorea minor, Epilepsie bis hin zum apoplektischen Insult. Weitere klinische Manifestationen stellen sich als Ulcus cruris, transverse Myelitis, Libman-Sachs-Endokarditis, hämolytische Anämie und pulmonale Hypertension dar. Das Sneddon-Syndrom (Trias von zerebrovaskulärem Insult, arterieller Hypertonie und Livedo reticularis) sowie das Budd-Chiari-Syndrom sind teilweise auf ein Anti-Phospholipid-Syndrom zurückzuführen. Selten kommt es zum Auftreten eines sogenannten „catastrophic" Anti-Phospholipid-Syndroms mit ausgeprägten vaskulären Verschlüssen in multiplen Organen mit Nierenversagen und maligner arterieller Hypertonie, schweren ZNS-Beteiligung, Akrozyanose und Gangrän.

Diagnostik. Charakteristisch ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen Phospholipide. Am gebräuchlichsten ist die Bestimmung der Anti-Cardiolipin-Antikörper und des Lupus-Antikoagulans. Des öfteren fällt nur einer der beiden Tests positiv aus. Antinukleäre Antikörper (ANA) und Anti-dsDNA-Antikörper sind negativ. Weiterhin ist auf eine Thrombozytopenie und hämolytische Anämie zu achten. Die weitere apparative Diagnostik richtet sich nach der klinischen Symptomatik.

Für die Diagnose des primären Anti-Phospholipid-Syndroms existieren vorläufige Kriterien:

- Klinische Manifestationen:
  - rezidivierende Aborte
  - venöse Thrombose
  - Ulcus cruris
  - Livedo reticularis
  - Coombs-positive hämolytische Anämie
  - Thrombozytopenie
  - arterielle Verschlüsse
- Nachweis von Anti-Phospholipid-Antikörpern (Anti-Cardiolipin-Antikörpern in hohen Titern oder des Lupus-Antikoagulans).

Eine definitive Erkrankung liegt vor, wenn mindestens 2 klinische Manifestationen und der Antikörper-Nachweis vorhanden sind. Die Erkrankung gilt als wahrscheinlich bei Auftreten von mindestens 2 klinischen Manifestationen und Anti-Cardiolipin-Antikörper-Nachweis in niedrigen Titern oder bei einem Symptom und hohen Titern von Anti-Cardiolipin-Antikörpern.

Differentialdiagnose. Es ist zwischen einem primären und sekundären Anti-Phospholipid-Syndrom zu unterscheiden.

Das sekundäre Anti-Phospholipid-Syndrom kommt vor allem beim systemischen Lupus erythematodes vor. Die antinukleären Antikörper (ANA) und Anti-dsDNA-Antikörper sind beim primären Anti-Phospholipid-Syndrom negativ oder weisen nur einen niedrigen Titer auf.

Anti-Phospholipid-Antikörper können bei verschiedenen entzündlichen rheumatischen Er-

krankungen, bei Infektionserkrankungen, hämatologischen Erkrankungen und Neoplasien vorkommen. Weitere differentialdiagnostische Abgrenzungen sind von den klinischen Manifestationen abhängig.

Verlauf und Prognose. Der Verlauf ist chronisch. Die Prognose hängt vor allem von den klinischen Manifestationen ab. Eine Ausnahme stellt das perakut verlaufende „catastrophic" Anti-Phospholipid-Syndrom dar, dessen Prognose ungünstig ist.

Therapie. Glucocorticoide und Immunsuppressiva sind beim primären Anti-Phospholipid-Syndrom oft nicht effektiv und nicht indiziert. Eine Indikation für Glucocorticoide als Bolus, Immunsupressiva sowie der Plasmapherese besteht nur beim „catastrophic" Anti-Phospholipid-Syndrom. Die Behandlung thromboembolischer Komplikationen unterscheidet sich nicht wesentlich vom üblichen Vorgehen bei diesen Ereignissen. Als Dauertherapie kommen orale Antikoagulantien zum Einsatz. Bei arteriellen thrombotischen Komplikationen sind Thrombozytenaggregationshemmer indiziert. Zur Prävention von Aborten wird die Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern (75 mg/d ASS) und Glucocorticoiden (40 mg/d Prednisolon) oder die Heparinisierung oder die hochdosierte intravenöse Gabe von 7S-Immunglobulinen empfohlen.

19.3.1.7 Rezidivierende Polychondritis

Synonyme: Jaksch-Wartenhorst v. Meyenburg-Altherr-Melinger-Syndrom, Panchondritis, Panchondritis rheumatica, diffuse Perichondritis, Relapsing Polychondritis

Die rezidivierende Polychondritis ist eine in Schüben verlaufende entzündliche Autoimmunerkrankung mit Befall von Organen, die Knorpelstrukturen aufweisen und die einer Zerstörung unterliegen.

Epidemiologie. Es handelt sich um ein seltenes Krankheitsbild. Bis 1985 wurden weltweit 350 Fälle publiziert. Wahrscheinlich ist die Zahl der blanden, oligosymptomatisch verlaufenden Erkrankungen höher. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Das Prädilektionsalter liegt um das 40. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt. Der Nachweis einer humoralen und zellulären Immunreaktion gegen Kollagen II spricht für die Autoimmunpathogenese.

Symptomatik.

Pathognomonisch ist die beidseitige Ohrknorpelentzündung, die sich durch Rötung, Juckreiz und zunehmende Schwellung der Ohrmuschel bemerkbar macht.

Durch Einbeziehung des Gehörganges kommt es zu Hörstörungen. Ein Hörverlust kann aber auch durch Mitbeteiligung des Innenohres bedingt sein. Die Zerstörung des Ohrmuschelknorpels führt zu einer verminderten Konsistenz mit „Umklappen" der Ohren (Abb. 19.35). Die Entwicklung einer Sattelnase ist Ausdruck eines Befalls des nasalen Korpels. Bei ungefähr 70 % der Patienten treten eine nichtdestruierende Arthritis oder Arthralgien im Bereich der kleinen und großen Gelenke auf. Augenbeteiligungen imponieren als Skleritis bzw. Episkleritis, die gelegentlich von einer Konjunktivits begleitet sein können. Heiserkeit, Husten und retrosternale Schmerzen sprechen für einen Befall des Larynx und der Trachea. Eine Herzbeteiligung (Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz, Aortenaneurysma) entwickelt sich bei einem Drittel der Patienten.

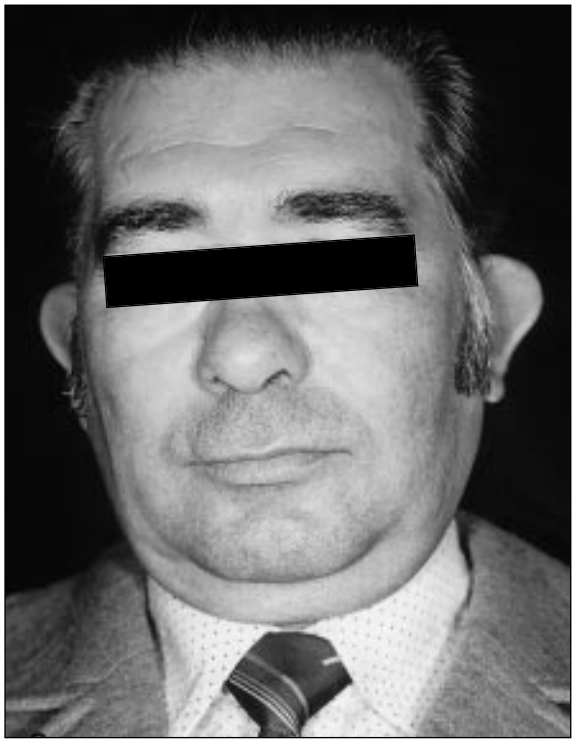


Abb. 19.35 Polychondritis

Diagnostik. Die BSG ist beschleunigt, und es besteht eine Hypergammaglobulinämie. Im Blutbild kann eine Anämie und eine Leukozytose beobachtet werden. Bei einem Schub sind Autoantikörper gegen Kollagen II nachweisbar. Ebenso lassen sich saure Mukopolysaccharide während der Exazerbation im Urin bestimmen.

Für die Diagnose einer rezidivierenden Polychondritis wurden von McAdam die folgenden Kriterien aufgestellt:

- *Klinische Symptome*
  - Rezidivierende Chondritis beider Ohrmuscheln
  - nichterosive Polyarthritis
  - Chondritis des Nasenknorpels
  - Augenbeteiligung
  - Beteiligung des Tracheal- oder Larynxknorpels
  - Cochlear- und Vestibularisschädigung
- *Histologischer Nachweis einer Chondritis.*

Drei klinische Symptome und der histologische Befund einer Chondritis sollten für eine definitive Diagnose erfüllt sein.

Differentialdiagnose. Die differentialdiagnostischen Überlegungen müssen infektiöse Perichondritiden, systemische Vaskulitiden und die rheumatoide Arthritis berücksichtigen.

Verlauf und Prognose. Die Prognose ist vom Schweregrad und vom Ausmaß der Organbeteiligungen abhängig. Die Letalität beträgt nach 4–5 Jahren 20 %. Gefürchtete Komplikationen sind der Kollaps von Tracheal-, Bronchial- und Rippenknorpeln. Es besteht eine Neigung zu Bronchopneumonien.

Therapie. Entscheidend ist eine Therapie mit Glucocorticoiden, gegebenenfalls in Kombination mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Cyclophosphamid.

19.3.2 Systemische Vaskulitiden

Die systemischen Vaskulitiden imponieren als facettenreiche Krankheitsbilder. Die lückenhaften Vorstellungen zur Ätiopathogenese gestatten keine kausale Klassifikation. Die Systematik (Tab. 19.7) erfolgt u. a. nach klinisch-pathologischen Kriterien, die durch immunpathologische Merkmale ergänzt werden. Aus immunpathogenetischer Sicht wird zwischen der Immunkomplex-Vaskulitis, der ANCA-assoziierten, pauciimmunen Vaskulitis, die keine Immunkomplexablagerungen in der Gefäßwand aufweist und den granulomatösen Riesenzellarteriitiden, die mit mononukleären Zellinfiltraten der Gefäßwand (T-zellvermittelte, granulomatöse Vaskulitis) einhergehen, unterschieden.

19.3.2.1 Panarteriitis nodosa

Synonyme: Polyarteriitis nodosa, Periarteriitis nodosa, Morbus Kussmaul-Maier

Die klassische Panarteriitis nodosa (PAN) ist eine systemisch nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittleren Arterien, vor allem der Nieren-, Mesenterial- und Muskelgefäße sowie der Vasa nervorum. Das klinische Bild ist sehr variabel und wird von den Organmanifestationen bestimmt. Das Auftreten einer Glomerulonephritis ist ausgeschlossen (Konsensus-Konferenz Chapel Hill 1992).

Ihre Erstbeschreibung erfolgte 1866 durch Kussmaul und Maier.

Epidemiologie. Die jährliche Inzidenzrate beträgt etwa 1 auf 1 Mill. Einwohner. Männer sind häufiger als Frauen betroffen (3:1). Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unklar. Bei 10–30 % ist das HBs-Antigen im Serum nachweisbar, das pathogenetisch über Immunkomplexablagerungen (u. a. HBs-Anti-HBs-Komplexe) eine Rolle spielen soll. Vereinzelt wurde eine PAN nach Einnahme bestimmter Medikamente

Tabelle 19.7 Systematik der Vaskulitiden nach Befallsmuster der Gefäße und nach immunpathogenetischen Merkmalen (nach W. L. Gross)

Gefäßtyp	mit Granulombildung	keine Granulombildung
Groß	Riesenzellarteriitiden[a]: – Polymyalgia rheumatica und Arteriitis temporalis – Takayasu-Arteriitis	
Mittelgroß	Churg-Strauss-Vaskulitis[b,c]	klassische Panarteriitis nodosa[b,c]
Klein	Wegener-Granulomatose[c]	Mikroskopische Panarteriitis[c]

[a] Seromarker negativ; T-Zell-Infiltrat in situ
[b] Komplement-verbrauchend; Immunokomplexdepots in situ
[c] ANCA-assoziiert; pauci-immun in situ

beobachtet. Bei einem Teil der Patienten ließen sich Autoantikörper gegen intrazytoplasmatische Antigene von Granulozyten und Monozyten nachweisen. Als Antigen konnte eine Myeloperoxidase identifiziert werden. Die Bedeutung dieser Autoantikörper in der Pathogenese ist noch unklar. Sicherlich sind auch zelluläre Immunreaktionen an dem entzündlichen Prozeß beteiligt.

Pathologisch-anatomisch können an den Arterien perlschnurartig angeordnete bis buntsteckknadelkopfgroße Knötchen auftreten.

Symptomatik.

Es werden 2 Formen unterschieden: 1. eine *kutane Form mit Hautläsionen* vorwiegend an den Unterschenkeln und 2. eine *generalisierte, viszerale Form*.

Bei der generalisierten Form lassen sich Allgemeinerscheinungen wie Fieber (oft septischer Charakter), Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust beobachten. Die weitere Symptomatik ist sehr variabel und von der Gefäßbeteiligung in den entsprechenden Organen abhängig. Häufig bestehen Arthralgien und Myalgien. Typisch sind neurologische Befunde in Form einer Polyneuropathie oder Mononeuritis multiplex mit Paresen und Sensibilitätsstörungen, die ein asymmetrisches und distal betontes Verteilungsmuster aufweisen. Eine ZNS-Beteiligung, die sich in verschiedenen organischen Psychosyndromen äußert, ist dagegen selten.

Bei einer Nierenbeteiligung kann sich innerhalb von Monaten eine Niereninsuffizienz und eine renale Hypertonie entwickeln. Die Hautmanifestation imponiert häufig als rötliche Knötchen, die Tage bis Wochen persistieren und mit Restpigmentierung abheilen oder auch ulzerieren können. Eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes und der Mesenterialgefäße kann zum Bild eines akuten Abdomens führen. Bei Koronararterienbefall stehen klinisch eine Angina-pectoris-Symptomatik bis hin zum Myokardinfarkt und deren Folgen im Vordergrund. Pulmonale Beteiligungen, die sich als Dyspnoe, Husten, Hämoptoe und/oder Infarktzeichen manifestieren können, sind selten.

Diagnostik. Bei der *Labordiagnostik* sind seitens der *Entzündungsparameter* in der Regel eine massive BSG-Beschleunigung sowie Leukozytose (Neutrophilie, gelegentlich Eosinophilie), Thrombozytose und Anämie mäßigen Grades auffällig. Nach dem HBs-Antigen ist zu suchen. *Autoantikörper* als spezifischer Marker der Erkrankung sind nicht bekannt. Die antinukleären Antikörper (ANA) in niedrigem Titer und die pANCA sind selten positiv. Rheumafaktoren und Kryoglobuline können nachweisbar sein. Die Beteiligung des peripheren Nervensystems sollte mittels *Elektromyogramm* objektiviert werden.

Eine *Biopsie* ist aus einem betroffenen Bereich zu entnehmen. Die histologischen Veränderungen sind phasenabhängig. Anfangs finden sich fibrinoide Nekrosen der Intima und der Media mit Übergreifen auf die Adventitia, dann entzündliche Infiltrate aus Granulozyten und mononukleären Zellen, die knötchenförmig das Gefäß umschließen. Sekundär thrombotische Gefäßverschlüsse können kleine Infarkte verursachen. Die Aneurysmen sind Folge der Wandzerstörung. Immunhistologisch lassen sich komplementfixierende Immunkomplexe an den Gefäßwänden nachweisen. Die charakteristischen multiplen Aneurysmen bis zu einer Größe von 1 cm an den betroffenen mittleren Arterien können *angiographisch* (Zöliakographie, Nierenangiographie) oder auch *farbdopplersonographisch* dargestellt werden.

Differentialdiagnose.

Wegen der Variabilität des Krankheitsbildes und dem Fehlen von sicheren labordiagnostischen Markern ist die Diagnose einer PAN nicht leicht zu stellen. Insbesondere die Kollagenosen und andere systemische Vaskulitiden müssen bei der Differentialdiagnose berücksichtigt werden.

Von praktischer Relevanz sind klinisch das Fieber, die motorische Polyneuropathie sowie Haut- und Nierenmanifestationen. Dem Nachweis des HBs-Antigens kann ebenfalls eine differentialdiagnostische Bedeutung zukommen.

Verlauf und Prognose. Unbehandelt hat die PAN mit einer Mortalität von 90 % innerhalb der ersten 5 Jahre eine sehr schlechte Prognose, die durch die Glucocorticoid- und Immunsuppressivatherapie wesentlich verbessert werden konnte. Prognostisch ungünstige Faktoren sind renale und gastrointestinale Komplikationen, Kardiomyopathie und ein Alter von über 50 Jahren.

Therapie. Eine hochdosierte Glucocorticoidtherapie (gegebenenfalls Methylprednisolonbolus bis 1 g/die) in Kombination mit Immunsuppressiva, wobei Cyclophosphamid bevorzugt werden

sollte, kann zu langanhaltenden Remissionen führen. Auch die zusätzliche Anwendung von Plasmapheresen kann insbesondere bei therapierefraktären und immunologisch aktiven Patienten indiziert sein.

19.3.2.2 Wegener-Granulomatose

Die Wegener-Granulomatose (WG) ist eine Autoimmunerkrankung, die charakterisiert ist als eine nekrotisierend-granulomatöse Entzündung des oberen und unteren Respirationstraktes zusammen mit einer Glomerulonephritis sowie weiteren Organmanifestationen im Rahmen einer Vaskulitis der kleinen Arterien und Venen.

Epidemiologie. Die WG ist eine seltene Erkrankung. Die jährliche Inzidenz wird mit 1 auf 100 000 Einwohner angegeben. Durch die neuen diagnostischen Möglichkeiten (Autoantikörperdiagnostik) werden zunehmend abortive Verlaufsformen erfaßt, so daß von einer häufigeren Inzidenz und Prävalenz, als früher angenommen, ausgegangen werden muß. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen (1,3:1). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 40 Jahre.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt.

Die Entdeckung von Autoantikörpern gegen zytoplasmatische Antigene in Granulozyten, die als cANCA oder nach Aufklärung des Zielantigens als Anti-Proteinase-3-Antikörper bezeichnet werden, mit hoher Spezifität für die WG unterstützen die Vorstellungen über eine Autoimmunpathogenese.

Für die Beteiligung pathogener zellulärer Immunreaktionen sprechen die histologisch nachweisbaren Infiltrate von mononukleären Zellen und Granulozyten.

Symptomatik. In der *Initialphase* stehen Beschwerden im Kopfbereich im Vordergrund. Die Patienten klagen über eine chronisch-hämorrhagische Rhinitis. Charakteristisch ist die Entwicklung einer Sattelnase (Abb. 19.36). Sinusitis und Otitis media führen oft zu Kopfschmerzen und Schwerhörigkeit. Das Tränenträufeln ist Ausdruck einer Stenose des Ductus lacrimalis. Häufig besteht eine Augenbeteiligung mit Konjunktivitis, Uveitis und Episkleritis (Abb. 19.37). Bei weiterer Ausdehnung der WG können Ulzerationen im Bereich der Mundhöhle, eine subglottische Stenose und Bronchusstenosen, die Atelektasen hervorrufen, auftreten. Daneben finden sich in der Lunge solitäre oder multiple Rundherde, die einschmelzen können (Pseudokavernenbildung), sowie lobäre oder diffuse Infiltrate (Abb. 19.38). Weiterhin kann es zu Hilus- oder Paratrachealtumoren im Bereich des Mediastinums und zu Pleuraergüssen kommen. In der *Generalisationsphase* imponieren zunehmend die systemischen Manifestationen. Die Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme werden oftmals von Arthralgien, Arthritiden, Myalgien und Myositiden begleitet. Gefürchtet sind in dieser Phase die *Organmanifestationen*, wobei eine rapid progressive Glomerulonephritis und die Entwicklung eines pulmorenalen Syndroms mit Hämoptoe hervorzuheben sind. Weitere Organmanifestationen betreffen Herz (Koronarerkrankungen, Endo- und Perikarditis, Pankarditis), Haut (Granulome, Ulzerationen, Nekrosen, Purpura), peripheres Nervensystem (Polyneuropathie) und zerebrale Durchblutungsstörungen.



Abb. 19.36 Sattelnase bei Wegener-Granulomatose

Diagnostik. Bei den *Laborbefunden* sind die Entzündungsparameter wie BSG- und CRP-Erhöhung, Leukozytose sowie Thrombozytose vor allem in der Generalisationsphase pathologisch.

Bei der *Autoantikörperdiagnostik* weisen die cANCA (Anti-Proteinase-3-Antikörper) eine hohe Spezifität für die WG auf. In der Initialphase sind die cANCA jedoch nur bei zwei Drittel der Patienten nachweisbar, während sie in der Generalisationsphase bei nahezu allen Patienten zu finden sind.

Entscheidend ist die histologische Sicherung einer granulomatösen Entzündung mittels *Biopsie*, die in der Regel aus der Nasenschleimhaut erfolgt. Für die Diagnostik wurden 1990 vom American College of Rheumatology Klassifikationskriterien erarbeitet, die auch für die Erkennung von Frühfällen geeignet sind:

- Ulzerierende, hämorrhagische, purulente Entzündung in Nasen- oder Mundbereich
- Infiltration der Lunge im Röntgenthoraxbild (Rundherde, Kavernen, fixe Infiltrationen)
- Nephritisches Urinsediment (Erythrozyturie, Eryzylinder)
- Histologische Sicherung einer granulomatösen Entzündung (in der Gefäßwand, peri- und extravaskulär).

Bei Vorliegen von 2 der 4 Kriterien kann eine WG mit hoher Spezifität klassifiziert werden.

Differentialdiagnostisch sind andere Vaskulitiden wie die klassische und die mikroskopische Panarteriitis nodosa sowie die Churg-Strauß-Vaskulitis abzugrenzen, die keine cANCA bzw. Anti-Proteinase-3-Antikörper aufweisen. Daneben müssen infektionsassoziierte Vaskulitiden wie bei HIV-Infektion oder Endocarditis lenta berücksichtigt werden. Andere granulomatöse Prozesse des Repirationstraktes wie die Sarkoidose, Tuberkulose oder das Granuloma gangraeneszenz („Midline"-Granulom) sind ANCA negativ.

Verlauf und Prognose. Unbehandelt ist die Prognose sehr schlecht. Die Letalität beträgt 80 % innerhalb des ersten Jahres. Die Behandlung mit Cyclophosphamid und Glucocorticoiden hat zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose beigetragen. Bei 90 % der Patienten ist eine Remission, die jahrelang anhalten kann, zu erreichen.



Abb. 19.37 Episkleritis bei Wegener-Granulomatose

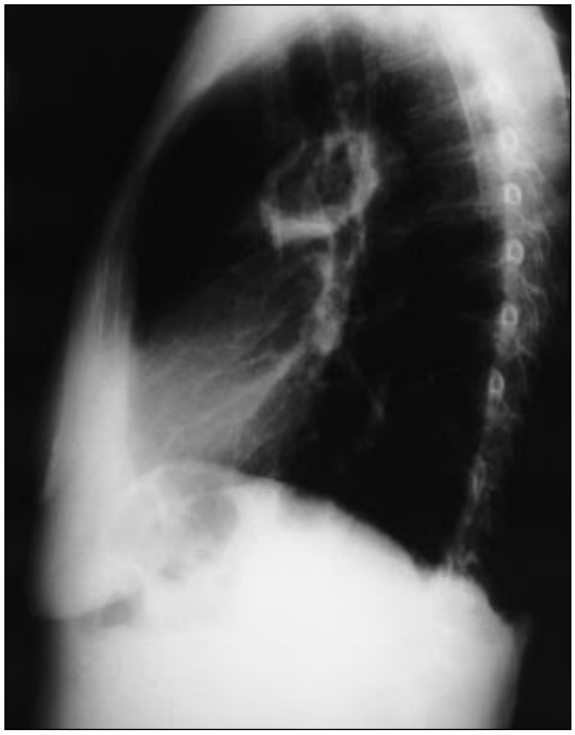


Abb. 19.38 Pulmonale Veränderungen bei Wegener-Granulomatose

Therapie. Entscheidend ist die immunsuppressive Therapie, die bevorzugt mit Cyclophosphamid (2–4 mg/kg KG/d oder 1 g als Bolus i.v. in monatlichen Abständen) in Kombination mit Glucocorticoiden durchgeführt werden sollte. Auch zusätzliche Plasmapheresen können bei perakuten Verläufen angewandt werden. In der Initialphase bei lokalisierter WG in Bereich der oberen Luftwege kann Trimethoprim-Sulfamethoxazol unter regelmäßiger, strenger Kontrolle der Befunde versucht werden.

19.3.2.3. Mikroskopische Panarteriitis

Synonyme: mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Panarteriitis ist eine nekrotisierende Vaskulitis kleiner Gefäße mit häufigem Auftreten einer Glomerulonephritis und eines alveolären Hämorrhagiesyndroms.

Die Erstbeschreibung erfolgte durch Wohlwill.

Epidemiologie. Die Erkrankung ist selten. Exakte epidemiologische Daten liegen nicht vor.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unklar. Es handelt sich um eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen) ohne Nachweis von Ablagerungen von Immunglobulinen und/oder Komplement. Die pathogenetische Bedeutung der häufig nachweisbaren pANCA ist nicht geklärt.

Symptomatik. Das klinische Bild ähnelt der Wegener-Granulomatose. Häufig geht dem klinischen Vollbild eine monate- bis jahrelange Prodromalphase mit rheumatischen Beschwerden (Arthralgien, Arthritis, Myalgien, Myositis) sowie Nasen-, Rachen- und Augensymptomen voraus. Beim Vollbild imponiert die hämorrhagische Alveolitis und die Glomerulonephritis (fokal-segmentale nekrotisierende und sklerosierende Form). Gefürchtet ist vor allem ein rasch progredientes Nierenversagen durch die rapid-progressive Glomerulonephritis. Pulmonale und renale Organmanifestationen können auch isoliert auftreten. Zunehmend häufiger lassen sich Abortivformen diagnostizieren.

Diagnostik. Das diagnostische Vorgehen ähnelt sehr dem Procedere bei der Wegener-Granulomatose. Bei der *Autoantikörperdiagnostik* weisen die pANCA (Anti-Myeloperoxidase-Antikörper) eine hohe Spezifität für die mikroskopische Panarteriits auf. Sie sind bei 60–100 % der Patienten im Serum nachweisbar.

Differentialdiagnostisch sind die nekrotisierenden Immunkomplexvaskulitiden (kutane leukozytoklastische Vaskulitis, Purpura Schönlein-Henoch, Urtikaria-Vaskulitis, Venulitis bei gemischter Kryoglobulinämie, Purpura hyperglobulinämica Waldenström) auszuschließen. Die Wegner-Granulomatose läßt sich durch den Nachweis der cANCA differenzieren.

Verlauf und Prognose. Unbehandelt gehen viele Patienten in eine terminale Niereninsuffizienz über und werden dialysepflichtig. Gefürchtet ist das pulmorenale Syndrom.

Therapie. Es ist eine kombinierte Therapie mit Glucocorticoiden und Immunsuppressiva (Cyclophosphamid) notwendig.

19.3.2.4 Anaphylaktische Purpura Schönlein-Henoch

Die Purpura Schönlein-Henoch ist eine benigne leukozytoklastische Hypersensitivitätsvaskulitis mit palpabler Purpura, Arthralgien sowie gastrointestinaler und renaler Beteiligung.

Epidemiologie. Vorwiegend tritt die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen auf, jedoch kann jede Altergruppe betroffen sein. Männer erkranken 1,5mal häufiger als Frauen.

Ätiologie und Pathogenese. Eine Immunkomplexpathogenese wird angenommen, wobei IgA-haltige Immunkomplexe eine wichtige Rolle einnehmen. Zahlreiche Antigene können möglicherweise diese Mechanismen induzieren. Diskutiert werden infektiöse Erreger (häufig vorher Infekt der oberen Luftwege), Medikamente, Nahrungsmittel, Insektenstiche und Immunisierungen.

Symptomatik.

Für die Erkrankung ist ein akuter Beginn mit Fieber typisch. Alle Patienten weisen eine palpable Purpura vorwiegend in der Gesäßregion und an den unteren Extremitäten auf.

Polyarthralgien und eine gastrointestinale Beteiligung werden bei 70 % der Patienten beobachtet. Die gastrointestinale Beteiligung äußert sich in kolikartigen abdominellen Schmerzen, die gewöhnlich mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation assoziiert sind und häufig durch gastrointestinale Blutungen geringeren Grades begleitet werden. Ungefähr 45 % der Patienten haben eine Nierenbeteiligung im Sinne einer milden Glomerulitis mit Erythrozyturie und Proteinurie. Selten auftretende schwere Formen können ein nephrotisches Syndrom und eine Niereninsuffizienz entwickeln.

Diagnostik. Richtungsweisend ist das klinische Bild. Spezifische *Laborbefunde* existieren nicht. Je nach entzündlicher Aktivität finden sich eine BSG-Beschleunigung und eine milde Leukozytose mit oder ohne Eosinophilie. In einigen Fällen sind Rheumafaktoren und Kryoglobuline im Serum nachweisbar. Die Serumkomplementspiegel sind normal. Gastrointestinale Blutungen geringeren Grades lassen sich mit dem Hämokkult-Test erfassen. Bei größeren Blutungen ist eine Endoskopie erforderlich. Die Diagnose kann durch *Biopsie*, in der Regel der betroffenen Haut, gesichert werden. Histologisch finden sich Vaskulitis der kleinen Gefäße (postkapilläre Venolen, seltener Kapillaren und Arteriolen) mit fibrinoiden Nekrosen der Gefäßwand, Leukozytoklasie als Ausdruck von zerfallenen Zellkernen der Granulozyten, die im akuten Stadium infiltriert waren, und extravasale Ansammlung von Erythrozyten, die für das klinische Bild der Purpura verantwortlich sind. Immunhistologisch finden sich Immunglobulin- (insbesondere IgA) und Komplementablagerungen in den Hautgefäßen und an den Glomerula.

Differentialdiagnose. Es müssen andere Vaskulitiden, speziell Hypersensitivitätsvaskulitiden, die thrombozytopenische Purpura und Glomerulonephritiden abgegrenzt werden.

Verlauf und Prognose.

Die Prognose ist gut. Die Erkrankung ist meist selbstlimitierend.

Zu einer Remission bzw. Ausheilung kommt es oftmals nach wenigen Wochen. Rezidive oder chronische Verläufe sind selten.

Therapie. Die meisten Patienten benötigen keine oder nur eine symptomatische Therapie. In hartnäckigen, rezidivierenden Fällen kann eine Glucocorticoidtherapie (täglich 1 mg/kg KG) notwendig sein. Bei schwerer Nierenbeteiligung ist eine immunsuppressive Therapie indiziert.

19.3.2.5 Churg-Strauss-Vaskulitis

Die Churg-Strauss-Vaskulitis ist eine allergische, granulomatöse Vaskulitis mit Beteiligung multipler Organe, insbesondere der Lunge, in Assoziation mit Bluteosinophilie und Asthma bronchiale.

Das 1951 von Churg und Strauss erstmalig beschriebene Syndrom ähnelt der klassischen Panarteriitis nodosa.

Epidemiologie. Das Krankheitsbild ist sehr selten. Bis auf Kinder können alle Altersgruppen erkranken. Das mittlere Lebensalter bei Diagnosestellung beträgt 40–50 Jahre. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt. Aufgrund der Assoziation mit Eosinophilie und Asthma bronchiale wird vermutet, daß allergische Mechanismen eine Rolle in der Pathogenese spielen.

Symptomatik. Das Asthma bronchiale und eine Rhinitis allergica können der Erkrankung jahrelang vorausgehen. Klinisch imponieren schwere Asthma-Anfälle. Die multiplen Organmanifestationen unterscheiden sich kaum von der klassischen PAN. Eine renale Beteiligung ist jedoch seltener.

Diagnostik. Die Diagnose wird aus der klassischen Trias Asthma bronchiale, systemische Vaskulitis und Bluteosinophie ($5–20 \times 10^9$/l) gestellt. Neben der Eosinophilie sind bei den *Laborbefunden* die unspezifischen Entzündungszeichen wie BSG-Erhöhung und Leukozytose vorhanden. Das Gesamt-IgE ist deutlich erhöht. Diagnostisch spezifische *Autoantikörper* sind nicht bekannt. Bei einem Teil der Patienten lassen sich die pANCA und die Rheumafaktoren im Serum nachweisen. Mit der *Röntgenuntersuchung* des Thorax finden sich variable Infiltrate, die fleckförmig, nodulär oder diffus verteilt sein können und in der Regel nicht einschmelzen. Bei der *Biopsie* befallener Organe ergeben sich charakteristische histopathologische Merkmale einer granulomatösen Reaktion im Gewebe oder der Gefäßwand in Assoziation mit einer eosinophilen Infiltration.

Differentialdiagnose. Eine große Ähnlichkeit besteht mit der Panarteriitis nodosa. Aber auch andere Vaskulitiden wie die Wegener-Granulomatose sind zu beachten. Differentialdiagnostisch wichtig ist die pathognomonische Lungenbeteiligung und das Vorhandensein von Asthma bronchiale und Bluteosinophile. Beim Hypereosinophiliesyndrom fehlt die Vaskulitis.

Verlauf und Prognose. Unbehandelt ist die Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 25 %

schlecht. Die Glucocorticoidtherapie hat diese auf über 50 % verbessert. Komplette Remissionen sind möglich.

Therapie. Im Gegensatz zur Wegener-Granulomatose oder Panarteriitis nodosa sprechen bereits viele Patienten auf eine Monotherapie mit Glucocorticoiden gut an. Bei fulminanten Verläufen mit multiplen Organmanifestationen sollte die Glucocorticoidtherapie mit Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid) kombiniert werden.

19.3.2.6 Polymyalgia rheumatica und Arteriitis temporalis

Synonyme: PMR-RZA-Syndrom, Polymyalgia arteriitica, Riesenzellarteriitis, Pseudopolyarthrite rhizomélique, Morbus Horton

Polymyalgia rheumatica und Arteriitis temporalis werden aufgrund ihrer engen Assoziation als eine Entität angesehen. Bei der Arteriitis temporalis Horton handelt sich um eine Riesenzellarteriitis der mittleren und großen Arterien, insbesondere der Äste der A. carotis interna und externa.

Für die Polymyalgia rheumatica existiert kein sicheres pathologisch-anatomisches Substrat.

Epidemiologie. Das Erstmanifestationsalter liegt über dem 60. Lebensjahr. Die Prävalenz wird mit 0,5–1 % bei den über 50jährigen angegeben. Frauen sind häufiger als Männer betroffen (2–3:1), die weiße Rasse ist bevorzugt.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt. Für eine genetische Disposition spricht die Assoziation mit HLA-B8.



Abb. 19.39 Arteriitis temporalis

Aufgrund der histologischen Veränderungen im Sinne einer Panarteriitis mit Infiltration von mononukleären Zellen und häufiger Riesenzellbildung wird eine Immunpathogenese auf der Ebene der zellvermittelten Immunität vermutet.

Hinweise für humorale immunpathogenetische Mechanismen fehlen.

Symptomatik.

Meist beginnt die Symptomatik akut mit symmetrischen Schmerzen in der Nacken-Schulter-Oberarmregion und/oder im Becken-Oberschenkel-Bereich sowie Schwäche in den entsprechenden Muskelgruppen und Morgensteifigkeit.

Bei bis zu 30 % der Patienten tritt eine Synovitis der Hand- und Kniegelenke auf. Auch ein Karpaltunnelsyndrom kann vorkommen. Charakteristisch sind Fieber, Abgeschlagenheit und Gewichtsabnahme. Viele Patienten weisen eine depressive Verstimmung auf. Bei Vorliegen einer Arteriitis temporalis sind Kopfschmerzen das Leitsymptom. Die A. temporalis ist oft entzündlich geschwollen und druckschmerzhaft (Abb. 19.39). Augensymptome wie Amaurosis fugax, Doppelbilder, Visusverschlechterungen bis hin zur Erblindung, Miose und Ptose können auftreten. Bei Befall der A. maxillaris klagen die Patienten über eine Claudicatio der Kaumuskulatur. Zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen mit flüchtigen oder bleibenden Hirninfarkten sind möglich. Seltener ist die Aorta im Sinne eines Aortenbogensyndroms befallen.

Diagnostik. In der *Labordiagnostik* fallen eine massive Erhöhung von BSG und CRP sowie mäßige hypochrome Anämie, leichte Leukozytose und gelegentlich Thrombozytose auf. Autoantikörper lassen sich in der Regel nicht nachweisen. Die Muskelenzyme wie die CK sind nicht erhöht. Das *Elektromyogramm* ergibt keinen pathologischen Befund. Eine histologische Sicherung der Diagnose durch *Biopsie* der A. temporalis superficialis sollte angestrebt werden. Wegen des segmentalen Befalls muß ein ausreichend großes Biopsiematerial entnommen werden. Der Wert der Biopsie bei ausschließlichem Vorliegen einer Polymyalgia rheumatica wird kontrovers diskutiert. Eine Muskelbiopsie erbringt keinen pathologischen Befund.

Differentialdiagnose. Kollagenosen (inbesondere Polymyositis), infektiöse Myositiden (Bornholm-Krankheit) und paraneoplastische Myopathien sind abzugrenzen. Wegen der meist extremen BSG-Beschleunigung ist das Plasmozytom ebenfalls differentialdiagnostisch beachtenswert. Gelegentlich kann der Hyperparathyreoidismus ähnliche Bilder verursachen.

Therapie. Die Mittel der Wahl sind Glucocorticoide. In Abhängigkeit von der Akuität und Schwere des Krankheitsbildes werden täglich 25–50 mg Prednisolon gegeben. Bei Arteriitis temporalis sollte die Tagesdosis des Prednisolons wegen der Gefahr einer schnellen Erblindung zunächst bei 100–150 mg liegen. Mit der Dosisreduktion beginnt man nach völligem Rückgang der klinischen Symptome. Eine Erhaltungsdosis von 5 bis 10 mg/d wird nach 2 bis 3 Wochen erreicht. Das Prednisolon darf nicht zu frühzeitig abgesetzt werden. Die Dauer der Prednisolontherapie beträgt mindestens ein halbes Jahr, in der Regel 1–2 Jahre. Selten ist eine zusätzliche immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder Cyclophosphamid erforderlich.

Verlauf und Prognose.

Bei der Mehrheit der Patienten kann unter Glucocorticoiden eine Ausheilung erreicht werden.

Rezidive sind möglich. Sie treten meist bei zu früher Beendigung der Therapie während der ersten 2 Jahre nach Krankheitsbeginn auf. Bei zu spätem Therapiebeginn kann es in Ausnahmefällen zur Defektheilung (Erblindung, Zungengangrän, Skalpnekrosen, Armparalysen) kommen.

19.3.2.7 Morbus Behçet

Der M. Behçet ist eine Multiorganerkrankung mit rezidivierenden oralen und genitalen Ulzerationen sowie einer häufig zur Erblindung führenden Uveitis auf dem Boden einer Vaskulitis.

Epidemiologie. Die Prävalenz der Erkrankung variiert territorial sehr stark. Im vorderen Orient und in Japan ist die Erkrankung häufig (1:1 000), in Europa und Nordamerika selten (1:500 000). Es erkranken vor allem jüngere Erwachsene, wobei Männer oft ein schwereres Krankheitsbild entwickeln.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt. Diskutiert wird eine Autoimmunpathogenese, die zu einer Immunkomplexvaskulitis führt. Für eine genetische Disposition spricht die familiäre Häufung sowie die Assoziation mit HLA-B5 und -DR5 bei Patienten aus den östlichen Mittelmeerländern und Japan.

Symptomatik.

Charakteristisch ist die Symptomentrias rezidivierende Stomatitis aphthosa, Genitalulzera und Uveitis.

Die oralen Ulzera, lokalisiert an Lippen, Gaumen, Zunge und Wangenschleimhaut, sind schmerzhaft und persistieren für 1–2 Wochen. Neben der Uveitis anterior sind auch andere Formen der Augenbeteiligung (Uveitis posterior, Konjunktivitis, Vaskulitis retinalis, Keratitis, Optikusneuritis) möglich. Eine Hypopyon-Uveitis ist selten. Für eine Hautbeteiligung sprechen Erythema nodosum, Follikulitis und/oder Akne-ähnliche Veränderungen. Die Hälfte der Patienten klagen über Arthralgien. Die Arthritis ist meist oligoartikulär und nichtdestruierend mit häufigem Befall der Knie-, Sprung- und Handgelenke. Bei einem Viertel der Patienten kommt es zu oberflächlichen oder tiefen Beinvenenthrombosen. Gelegentlich wird eine Thrombose der Vena cava superior beobachtet. Weiterhin können Epididymitis, gastrointestinale Manifestationen und ZNS-Beteiligung auftreten. Akute Schübe sind von Fieber begleitet.

Diagnostik. Bei den *Laborbefunden* fallen die unspezifischen Entzündungsparameter mit Erhöhung von BSG und CRP, Leukozytose und Hypergammaglobulinämie auf. Der *Pathergietest* (Pustel- oder Papelbildung 24–48 Stunden nach intrakutaner Injektion von 0,1 ml physiologischer NaCl-Lösung an Unterarmvolarseite) kann positiv sein.

Diagnostische Kriterien für Morbus Behçet (1990)

1. Rezidivierende orale Ulzera
   mindestens 3mal über 12 Monate
2. Rezidivierende genitale Ulzera
3. Augenbeteiligung
   Uveitis anterior, Uveitis posterior oder Zellen im Glaskörper bei der Spaltlampenuntersuchung oder Vaskulitis retinalis
4. Hautbeteiligung
   Erythema nodosum, Pseudofollikulitis, pa-

pulopustuläres Exanthem oder akneiforme Knötchen
5. Positiver Pathergietest.

Für die Diagnose M. Behçet müssen das 1. Kriterium plus 2 weitere Kriterien vorhanden sein.

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostisch müssen andere Vaskulitiden, Kollagenosen sowie Stomatitiden anderer Genese in Betracht gezogen werden.

Verlauf und Prognose. Der M. Behçet ist eine in Schüben verlaufende Erkrankung. Die Lebenserwartung scheint, abgesehen von Patienten mit schweren ZNS-Beteiligungen, nicht beeinträchtigt zu sein. Die Augenbeteiligung kann zur Erblindung führen.

Therapie. Die Therapie ist vom Schweregrad und den Organmanifestationen abhängig. Milde Verlaufsformen können auf Colchicin gut ansprechen. Schwere Formen mit Uveitis und ZNS-Beteiligung benötigen eine Therapie mit Glucocorticoiden und/oder Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, Chlorambucil). Die Uveitis ist auch mit Cyclosporin A gut behandelbar.



Abb. 19.40 Erythema nodosum

19.3.2.8 Löfgren-Syndrom

Das Löfgren-Syndrom als Ausdruck einer akuten Sarkoidose ist gekennzeichnet durch die Trias Arthritis, bihiläre Lymphknotenvergrößerung und Erythema nodosum.

Epidemiologie. Die Inzidenz der akuten Sarkoidose liegt in Deutschland bei ungefähr 2 000 pro Jahr.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie dieser granulomatösen Systemerkrankung ist unklar. Die Arthritis ist durch Epitheloidzellgranulome in der Synovia bedingt.

Symptomatik.

Im Rahmen einer akuten Sarkoidose ist das Auftreten von Fieber charakteristisch. Die Arthritis ist meistens symmetrisch an den Sprunggelenken oder an den Kniegelenken lokalisiert und geht mit einer schmerzhaften Funktionseinschränkung der betroffenen Gelenke einher.

Bei über zwei Dritteln der Patienten besteht ein Erythema nodosum (Abb. 19.40). Die chronische Form der Sarkoidose ist seltener mit einer Arthritis assoziiert. Diese kann sich sowohl zu Beginn als auch im späteren Krankheitsverlauf entwickeln. Hier ist ebenfalls ein mono- oder oligoartikulärer Gelenkbefall mit Bevorzugung der Knie- und Sprunggelenke ohne bleibende destruktive Veränderungen typisch.

Diagnostik. Bei den *Laborbefunden* fallen eine BSG- und CRP-Erhöhung sowie Leukozytose auf. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das häufig bei der fortgeschrittenen Sarkoidose erhöht ist, kann beim Löfgren-Syndrom unauffällig sein. Bei Leberbeteiligung sind die Transaminasen ASAT und ALAT pathologisch. Gelegentlich werden positive Rheumafaktoren und eine Hyperurikämie beobachtet. Die verminderte Tuberkulinreaktivität im Hauttest und ein positiver Kveim-Test sind für die Diagnose entbehrlich. Wichtig ist der Nachweis einer bihilären Lymphknotenvergrößerung mit polyzyklisch scharfer Begrenzung in der *Thoraxüber-*

sichtsaufnahme. In der bronchoalveolären Lavage ist eine lymphozytäre Alveolitis mit Überwiegen von CD-4$^+$-T-Zellen nachzuweisen. Eine *Biopsie* der Hiluslymphknoten zur histologischen Sicherung der Epitheloidzellgranulome ist meist nicht notwendig.

Differentialdiagnose. Das Gelenkbefallsmuster und das Erythema nodosum erinnern an eine reaktive Arthritis, die jedoch nicht mit einer hilären Lymphknotenschwellung einhergeht. Zu beachten ist, daß die Hiluslymphome manchmal erst Wochen nach Auftreten der Arthritis röntgenologisch nachweisbar sind. Gelegentlich müssen lymphoproliferative und andere granulomatöse Erkrankungen in die Differentialdiagnose einbezogen werden.

Verlauf und Prognose. Die Arthritis bildet sich meist innerhalb von Wochen bis Monaten ohne Destruktionen spontan zurück.

Therapie. Die Arthritis ist symptomatisch mit NSAR und physikalischen Maßnahmen (lokale Kryotherapie) zu behandeln. Bei Persistenz der Arthritis und Hinweisen auf eine Organbeteiligung sind Glucocorticoide indiziert.

19.4 Degenerativ-rheumatische Erkrankungen

19.4.1 Arthrosis deformans

Synonyme: Osteoarthrosis, Osteoarthritis

Die Arthrosis deformans ist eine degenerative Gelenkerkrankung. Primär kommt es durch nichtentzündliche Knorpelschädigung zum Knorpelschwund und zu reaktiver Knochenneubildung am umgebenden Knorpel.

Epidemiologie. Die Häufigkeit von degenerativen Gelenkerkrankungen ist altersabhängig. Bei über 80 % der Patienten im 7. Lebensjahrzehnt lassen sich Arthrosen nachweisen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Familiäre Häufungen sind bekannt.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie der primären Arthrosen ist weitgehend unbekannt. Es werden eine genetische Prädisposition, endokrinologische Faktoren und Stoffwechselstörungen diskutiert. Sekundäre Arthrosen sind möglich nach mechanischer Überanspruchung, Arthritis, Synovektomie, Traumen, aseptischen Nekrosen, Morbus Paget, Akromegalie und bei neurogenen Ursachen (Morbus Sudeck, diabetogene Polyneuropathie, Tabes dorsalis). Die Überlastung eines Gelenkes führt zum Knorpelschaden durch die nicht ausreichende Syntheseleistung der Chondrozyten mit katabolem Knorpelstoffwechsel. Eine aktivierte Arthrose entsteht durch Abbau von Detritus mittels Phagozytose und lysosomaler Enzyme.

Symptomatik.

Hauptsymptome sind Gelenkschmerzen und Bewegungseinschränkungen. Die Schmerzen treten vor allem beim Übergang von Ruhe in Bewegung auf *(Startschmerz, Anlaufschmerz)* und bessern sich unter der Funktion.

Bei der Koxarthrose ist der Ruheschmerz typisch. Häufig werden die Schmerzen als witterungsabhängig angegeben. Die Patienten beobachten oft ein Knirschen *(Krepitation)* der Gelenke bei Bewegung. In fortgeschrittenen Fällen kommt es zu knöchernen Verdickungen und Deformierungen bis hin zur Versteifung in Fehlstellung, Instabilität, Muskelatrophie und Muskelkontrakturen. Bei einer aktivierten oder auch sekundär entzündeten Arthrose finden sich die typischen Entzündungszeichen mit Synovitis, Erguß und Überwärmung.

Spezielle Arthroseformen ergeben sich aus ihrer Lokalisation. Vermehrt betroffen sind die großen Gelenke, besonders die der statisch stärker belasteten unteren Extremitäten *(Koxarthrose, Gonarthrose)*. Eine Sonderform stellt die Polyarthrose der Hände dar. Dabei wird zwischen einer *Heberden-Arthrose* mit Befall der distalen Interphalangealgelenke, einer *Bouchard-Arthrose* mit Befall der proximalen Interphalangealgelenke und der *Rhizarthrose* mit Befall des Daumensattelgrundgelenks unterschieden (Abb. 19.41). Das produktive Knochenwachstum führt zu den charakteristischen druckschmerzhaften Heberden- und Bouchard-Knötchen.

Diagnostik. Die *Laborbefunde* sind in der Regel unauffällig. Nur bei einer aktivierten Arthrose können die Entzündungsparameter pathologisch sein. Entscheidend ist die *Röntgendiagnostik*, obwohl beginnende degenerative Veränderungen des Knorpels nicht zu erkennen sind. Typische Zeichen sind Gelenkspaltverschmälerung, Zystenbildung und reaktive Sklerose in den subchondralen Regionen sowie Ausziehun-



Abb. 19.41 Polyarthrose (Heberden- und Bouchard-Arthrose

gen, Zacken- und Spornbildungen an den Gelenkkanten (Abb. 19.42). Das Ausmaß der röntgenologisch erkennbaren Veränderungen steht in keinem eindeutigen Zusammenhang zur Stärke der Beschwerden.

Differentialdiagnose. Eine sekundäre Arthrose bei entzündlichen Gelenkerkrankungen ist gelegentlich schwer von einer primären Arthrose abzugrenzen. Die aktivierte Arthrose ist von den Arthritiden zu differenzieren.

Verlauf und Prognose. Verlauf und Prognose sind individuell sehr unterschiedlich. Die Erkrankung kann gelegentlich schnell fortschreiten und zu erheblichen Destruktionen führen.

Therapie.

Die *physikalische Therapie* hat einen hohen Stellenwert in der Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen.

Es kommen verschiedenartige Maßnahmen zur Anwendung: Wärme, Bewegungstherapie, Elektrotherapie wie Kurzwelle, Ultraschall. Auch eine *Heilkur, besonders mit begleitender physikalischer Therapie* ist angezeigt. Die *medikamentöse Therapie* beinhaltet die Gabe von *NSAR* oder die *intraartikuläre Glucocorticoid-Applikation* bei aktivierten Arthrosen. Umstritten ist die Wirksamkeit von chondroprotektiven Präparaten, die meist Glycosaminoglykane oder andere Knorpelbestandteile enthalten. Die *Entzündungsbestrahlung* ist bei einem arthrotischen Reizgelenk eine alternative Behandlungsmöglichkeit. Die *chirurgisch-orthopädischen* Maßnahmen beinhalten *Arthrodesen, Umstellungsosteotomien* und die *endoprothetische* Versorgung.

19.5 Extraartikuläre rheumatische Erkrankungen (Weichteilrheumatismus)

Unter diesem Sammelbegriff werden Krankheitsbilder und Syndrome verstanden, die sich extraartikulär am Bewegungsapparat in Form von Schmerzzuständen und Bewegungseinschränkungen unterschiedlichen Schweregrades manifestieren, die von Knochenvorsprüngen, Sehnenansätzen, Sehnen, Sehnenscheiden, Ligamenten, Muskulatur oder vom subkutanen Fettgewebe ausgehen können.

Die Ursachen dieser häufigen und in allen Lebensaltern vorkommenden degenerativen Erkrankungen sind weitgehend unklar. Es wird zwischen generalisierten und lokalisierten Krankheitsbildern unterschieden. Weichteilrheumatische Beschwerden sind eine häufige Begleiterscheinung von entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen.



Abb. 19.42 Arthrosis deformens
Zacken- und Sporenbildung an den Gelenkkanten

19.5.1 Generalisierte Tendopathien

19.5.1.1 Fibromyalgie-Syndrom

Synonyme: generalisiertes Fibrositis-Syndrom, generalisierte Tendomyopathie

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch multilokuläre Schmerzzustände des Rückens, der Extremitäten und des Gesichts mit erhöhter Druckschmerzhaftigkeit an definierten Sehneninsertionen und Sehnenverläufen.

Gehäuft damit im Zusammenhang stehen funktionelle Störungen, vegetative Symptome und psychopathologische Veränderungen.

Epidemiologie. Die Prävalenz wird mit 1% angegeben. Wahrscheinlich ist die Fibromyalgie das häufigste Schmerzbild überhaupt. Frauen überwiegen bei dieser Erkrankung (Frauen : Männer = 6 : 1). Alle Altersklassen können betroffen sein, wobei das Haupterkrankungsalter zwischen dem 20. und 55. Lebensjahr liegt.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist unbekannt. In der Pathogenese spielen wahrscheinlich primär Reflexmechanismen von seiten der Wirbelsäule, zum Teil auch an den peripheren Gelenken eine Rolle. Die Generalisierung wird vermutlich vorwiegend durch psychosoziale Faktoren ausgelöst, die möglicherweise durch einen Dauerreiz auf die Formatio reticularis die verschiedenen Symptome bedingen.

Symptomatik. Die *Hauptsymptome* sind mehr oder weniger intensive, häufig symmetrische, z. T. großflächige oder teilweise streng lokalisierte multilokuläre Schmerzen vorwiegend in der Lumbal- und Zervikalregion, stammnah im Bereich der Extremitäten, dann auch in den periartikulären Regionen sowohl der kleinen als auch der großen Gelenke, in der Kieferregion und schließlich im Bereich der vorderen Thoraxapertur, bedingt durch Tendomyosen, Tendinosen, Insertionstendinosen und Periarthropathien sowie einen Reizzustand der Knochen-Knorpelgrenzen von Rippen. Weitere nahezu obligate Symptome sind Morgensteifigkeit, leichte Ermüdbarkeit, Adynamie, Schlafstörungen und Nervosität. Fakultativen Charakter haben Symptome wie Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Globusgefühl, Parästhesien, funktionelle Herz- und Atembeschwerden sowie gastrointestinale Symptome, Dysmenorrhoe, Dysurie, Schwellungsgefühl der Hände sowie eine Libidoverminderung.

Die diffusen Schmerzen gehen in typischer Weise mit einer erhöhten Druckschmerzhaftigkeit an charakteristischen Schmerzpunkten (sog. „tender points“) einher, die vom Druckschmerz definierter Kontrollpunkte deutlich zu unterscheiden sind (siehe Abb. 19.43).

Häufiger finden sich vegetative Zeichen wie kalte Akren, Hyperhidrosis, Dermographismus, Tremor, orthostatische Probleme, respiratori-

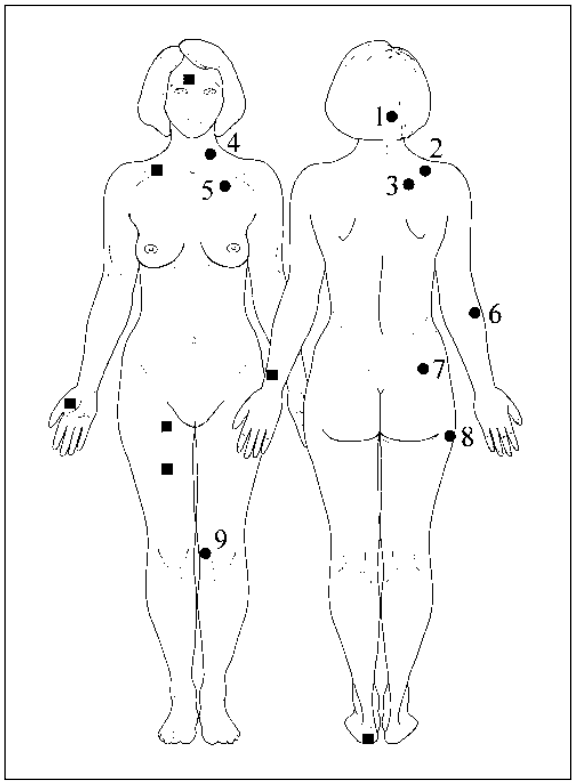


Abb. 19.43 Darstellung der vom American College of Rheumatology (1990) angegebenen neun, paarweise angeordneten „tender points“ (●) für die Diagnose des Fibromyalgie-Syndroms:
1) Ansatz der subokzipitalen Muskulatur
2) M. trapezius in der Mitte zwischen Halsansatz und Akromion
3) Mitte des M. supraspinatus über der Spina scapulae
4) Intertransversalräume C5–C7 (von vorn)
5) Knorpel-Knochengrenze der 2. Rippe
6) 2 cm distal des lateralen Epicondylus
7) oberer äußerer Quadrant der Glutealregion
8) oberster posteriorer Anteil des Trochanter major
9) Fettpolster oberhalb der medialen Kniegelenkslinie
Als Kontrolle dienen sieben paarweise angeordnete Druckpunkte (■).

sche Arrhythmie und Mundtrockenheit. Oft wirken die Patienten depressiv.

Diagnostik. Die Laboruntersuchungen sind unauffällig. Für die Diagnose werden die Kriterien der Fibromyalgie entsprechend dem Vorschlag des American College of Rheumatology von 1990 genutzt:

- Generalisierter Schmerzzustand insbesondere in der linken/rechten Körperhälfte, Taille und darunterliegendem Bereich sowie zusätzlich im Bereich der Wirbelsäule, einschließlich Schulter- und Beckengürtel, und Kreuzschmerzen
- Nachweis einer erhöhten Druckschmerzhaftigkeit an mindestens 11 der 18 Druckpunkte („tender points").

Die Diagnose gilt als gesichert bei Vorliegen eines generalisierten Schmerzsyndroms mit Nachweis von 11 der 18 spezifischen tender points.

Differentialdiagnostisch ist die Fibromyalgie von der sekundären Form im Rahmen von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen wie Kollagenosen, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen und viralen Infektionen abzugrenzen. Myofasziale Schmerzzustände können auch nach sportlicher oder beruflicher Überforderung auftreten.

Verlauf und Prognose. Der Verlauf ist chronisch, wobei ab dem 60. Lebensjahr eine Tendenz zur Besserung besteht. Therapeutisch ist die Erkrankung schwer zu beeinflussen.

Therapie. Einen hohen Stellenwert nehmen physikalische Maßnahmen (Massagen, Entspannungsgymnastik, Wärme) und Heilkuren ein, deren Wirkung jedoch begrenzt bleibt. Auch die medikamentöse Therapie mit NSAR, Muskelrelaxantien oder Psychopharmaka ist unbefriedigend. Zeitweilig ist die Injektionsbehandlung mit Lokalanästhetika und Glucocorticoiden wirksam. Eine Psychotherapie ist zu empfehlen.

19.5.2 Lokale Tendopathien und Tendomyopathien

19.5.2.1 Tendopathien

Bei den Tendopathien handelt es sich um nichtentzündliche Schmerzzustände an Sehnen und Sehnenansätzen, die unilokulär oder multilokulär auftreten und meist durch mechanische Überlastung entstehen.

Epidemiologie. Tendopathien treten sehr häufig auf.

Ätiologie und Pathogenese. In der Regel entstehen Tendopathien durch eine chronische mechanische Überlastung, z.B. bei bestimmten Sportarten oder einseitigen Tätigkeiten.

Symptomatik. Die Symptomatik richtet sich nach der Lokalisation der Tendopathie. Häufige Prädilektionsstellen sind die Humerusepikondylen *(Epicondylitis humeri)*, große Trochanteren *(Trochanter-Bursitis)*, Tuberculum majus humeri, Processus styloides radii oder ulnae *(Styloiditis)*, Schambein *(Grazilissyndrom)* und das Fersenbein (Achillessehne). Die Patienten klagen über Schmerzen bei Anspannung des zugehörigen Muskels. Bei akuten Prozessen besteht ein Ruheschmerz mit Schonhaltung sowie Schmerzausstrahlung in den zugehörigen Muskel.

Diagnostik. Die *Laborbefunde*, insbesondere die Entzündungsparameter, sind unauffällig. Bei chronischen Tendopathien sind röntgenologisch Kalkablagerungen oder knöcherne Ausziehungen am Sehnenansatz möglich.

Differentialdiagnostisch sind entzündliche Enthesiopathien, die vor allem bei den HLA-B27-assoziierten Spondylarthritiden, aber auch bei der rheumatoiden Arthritis vorkommen können, sowie die Fibromyalgie abzugrenzen.

Verlauf und Prognose. Die Tendopathien weisen in der Regel einen benignen Verlauf auf. Die Epikondylitis ist sehr oft therapieresistent.

Therapie. Bei akuten Tendopathien wird mit Ruhigstellung, lokaler Kryotherapie, Medikation von NSAR und lokalen Injektionen mit Lokalanästhetika behandelt. Die Therapie von chronischen Tendopathien erfolgt mit lokalen Injektionen von Lokalanästhetika und Glucocortikoiden sowie mit physikalischen Maßnahmen wie Wärme, Ultraschall, Reizstrom, Iontophoresen oder gezielter Bewegungstherapie. Bei therapieresistenten Tendopathien kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein.

19.5.2.2 Periarthropathia humeroscapularis

Die Periarthropathia humeroscapularis ist eine degenerativ bedingte, schmerzhafte Erkrankung der periartikulären Strukturen (Rotatorenmanschette, Bursa subdeltoidea) des Schultergelenkes, die vielfach chronifiziert.

Epidemiologie. Die Erkrankung tritt sehr häufig auf (10 %), wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind. Das Hauptmanifestationsalter liegt im 6. Lebensjahrzehnt.

Ätiologie und Pathogenese. Es handelt sich um eine multifaktoriell bedingte degenerative Erkrankung, wobei der mechanischen Überlastung eine wichtige Rolle zukommt.

Symptomatik. Im Vordergrund stehen Schulterschmerzen, die spontan, nachts beim Liegen auf der kranken Seite oder als Bewegungsschmerz bei Abduktion oder Elevation imponieren. Charakteristisch ist der Schmerz bei Abduktion mit einem Schmerzmaximum zwischen 80 und 120°, der als *schmerzhafter Bogen* bezeichnet wird. Eine Druckdolenz besteht am Tuberculum majus, im Sulcus intertubercularis, am Akromioklavikulargelenk und am Processus coracoideus. Im Spätstadium kommt es zu einer zunehmenden Bewegungseinschränkung im Schultergelenk.

Diagnostik. Die *Laborbefunde*, insbesondere die Entzündungsparameter, sind unauffällig. Typische *röntgenologische Befunde* sind Kalkablagerungen in der Bursa subdeltoidea oder der Sehne des Musculus supraspinatus und Unregelmäßigkeiten am Tuberculum majus.

Differentialdiagnose. Die Periarthropathia humeroscapularis ist von einer Schultergelenks-Arthritis abzugrenzen. Bei linksseitigem Befall kann eine Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit vorgetäuscht werden.

Verlauf und Prognose. Bei über der Hälfte der Patienten kommt es zu Rezidiven oder Chronifizierung. Die Prognose ist gut.

Therapie. Die medikamentöse Therapie erfolgt mit NSAR sowie peri- und intraartikulären Injektionen von Glucocorticoiden und Lokalanästhetika. Bei der physikalischen Therapie stehen Thermotherapie, Reizstrom, Ultraschall und Bewegungstherapie im Vordergrund. Bei Therapieresistenz kann eine lokale Röntgenbestrahlung oder die operative Entfernung von Kalkdepots indiziert sein.

Weiterführende Literatur

Doherty, M.: Color Atlas and Text of Ostheoarthritis. Mosby, St. Louis 1995

Engel, J.-M. und Ströbel, G.: Rheumatherapie. 2. Auflage. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1990

Fehr, K., Miehle, W., Schattenkirchner, M. und Tillmann, K. (Hrsg.): Rheumatologie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1989

Gross, W. L.: Klassifikation nekrotisierender Vaskulitiden. Internist 34 (1993a) 599–614

Kalden, J. R. (Hrsg.): Klinische Rheumatologie. Springer, Berlin – Heidelberg – NewYork – London – Paris – Tokyo 1988

Hordon, L., Bird, H. A., Isdale, A.: Illustrated Case Histories in Rheumotology. Mosby, St. Louis 1995

Kelley, N. W., Harris, E. D., Ruddy, S. und Sledge, C. B. (Hrsg.): Textbook of Rheumatology. 4th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo 1993

Klippel, J. H., Dieppe, P. A.: Practical Rheumatology. Mosby, St. Louis 1995

Klippel, J. H., Dieppe, P. A.: Rheumatology. Mosby, St. Louis 1994

Loreck, D.: Röntgendiagnostik der entzündlichen rheumatischen Gelenkerkrankungen. Z. ärztl. Fortbild. 81 S. 417–427 (1987)

Schmidt, K. L. (Hrsg.): Checkliste Rheumatologie. In Sturm, A., Largiadèr, F., Wicki, O. (Hrsg.): „Checklisten der aktuellen Medizin“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – NewYork 1991

Sieper, J. und Braun, J.: Diagnostik der reaktiven Arthritis – Möglichkeiten und Grenzen. Dtsch. med. Wschr. 118 (1993) S. 712–718

Sönnichsen, N. und Apostoloff, E. (Hrsg.): Autoimmunkrankheiten. 2. Auflage., Gustav Fischer, Jena – Stuttgart 1992

Zeidler, H. (Hrsg.): Rheumatologie. Teil A–D. In Gerok, W., Hartmann, F., Schuster, H.-P. (Hrsg.): „Innere Medizin der Gegenwart“ Bd. 6 und 7. Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1990

20 Krankheiten des Knochens

K. ABENDROTH

20.1 Einführung ... 1101

20.2 Untersuchungsmethoden bei Knochenerkrankungen ... 1103
20.2.1 Anamnese ... 1103
20.2.2 Körperliche Untersuchung ... 1104
20.2.3 Laboratoriumsuntersuchungen ... 1104
20.2.4 Diagnostik mit bildgebenden Verfahren ... 1104
20.2.5 Szintigraphische Diagnostik ... 1105
20.2.6 Histologie – Histomorphometrie ... 1105

20.3 Metabolische Osteopathien ... 1105
20.3.1 Osteoporose ... 1106
20.3.2 Osteomalazie ... 1113
20.3.3 Hyperparathyreoidismus ... 1116
20.3.3.1 Primärer Hyperparathyreoidismus ... 1116
20.3.3.2 Renale Osteopathie ... 1118
20.3.3.3 Intestinal bedingter sekundärer Hyperparathyreoidismus ... 1120

20.4 Reflex-(Algo-)Dystrophie, Sudeck-Syndrom ... 1122

20.5 Ostitis deformans, Morbus Paget ... 1123

20.6 Entzündliche Knochenerkrankung, Osteomyelitis ... 1124

20.7 Konstitutionelle Knochenerkrankungen ... 1125
20.7.1 Osteochondrodysplasien ... 1125
20.7.1.1 Chondrodysplasie ... 1125
20.7.1.2 Erkrankungen durch anarchische Entwicklung von Knorpel- und Fasergewebe ... 1126
20.7.1.3 Fibröse Knochendysplasie ... 1126
20.7.2 Anomalien der Knochendichte ... 1126
20.7.2.1 Osteogenesis imperfecta, Osteopsatyrosis, Glasknochenkrankheit ... 1126
20.7.2.2 Osteopoikilie ... 1127
20.7.2.3 Melorheostose ... 1127
20.7.2.4 Diaphysäre Knochendysplasie (Camurati-Engelmann-Syndrom) ... 1127
20.7.2.5 Osteopetrosis Albers-Schönberg ... 1127
20.7.2.6 Hypertrophe Osteoarthropathie Pierre-Marie-Bamberger ... 1127
20.7.3 Dysostosen ... 1128

20.8 Knochentumoren ... 1128

Weiterführende Literatur ... 1131

20.1 Einführung

Das knöcherne Skelett hat neben der körperlichen Gestaltung entscheidenden Anteil an einer Vielzahl von Funktionen des Organismus. Erkrankungen des Knochens in systemischer Ausbreitung beeinträchtigen sowohl vitale körperliche Funktionen als auch die soziale Kommunikation des Menschen einschließlich seiner Arbeitsleistung.

Die Osteoporose mit ihrer vielschichtigen Ätiologie stellt den Hauptanteil der systemischen Knochenerkrankungen. Sie nimmt mit dem Alter zu und ihre Abgrenzung von sogenannten altersphysiologischen Veränderungen ist nicht immer einfach.

Wirbelkörperfrakturen als Symptom einer Osteoporose führen zum Rundrücken, zur Kyphose der Brustwirbelsäule und damit zur Belastungsinsuffizienz des Stammes.

Eine Schenkelhalsfraktur im hohen Alter ist noch immer in bis zu 50 % der Fälle die eigentliche Ursache für das Lebensende. Die sozialmedizinisch wesentlichen Knochenerkrankungen aus der Gruppe der Osteoporose werden in den nächsten Jahrzehnten durch die zunehmende Veränderung der durchschnittlichen Lebenserwartung und der Alterspyramide noch weiter an Bedeutung gewinnen. So ist die Osteoporose des Mannes mit ihren Folgen dafür beispielhaft: Bis heute sind Schenkelhalsfrakturen bei alten Männern im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen deutlich seltener. Inzidenzanalysen der Schenkelhalsfrakturen in Ostdeutschland in Relation zu Alter und Geschlecht (Abb. 20.1) lassen jedoch erkennen, daß mit zunehmender Lebenserwartung auch bei den Männern Schenkelhalsfrakturen und ihre Folgen häufiger werden. Medizinischer Versorgungsanspruch und Pflegebedürftigkeit werden die Gesellschaft dadurch weiter steigend belasten.

Da sich besonders systemische Knochenveränderungen relativ langsam entwickeln, dominieren häufig für den Patienten – und oft genug auch für den Arzt – die Folgeerscheinungen der Knochenerkrankung. Nicht selten wird der anamnestische bzw. klinische Hinweis auf die primäre Erkrankung des Skeletts übersehen. Zum anderen ist der Knochen in seiner Physiologie der Gestaltung, Formanpassung und Strukturerhaltung, seinem Energie- und Bausteinstoffwechsel von zahlreichen anderen Organ- und Funktionssystemen abhängig. So kann umgekehrt der Knochen die ersten manifesten Symptome einer chronischen Malabsorption beispielsweise nach Gastrektomie oder bei einer Sprue liefern. An beiden Beispielen wird das Problem der chronischen Erkrankungen deutlich.

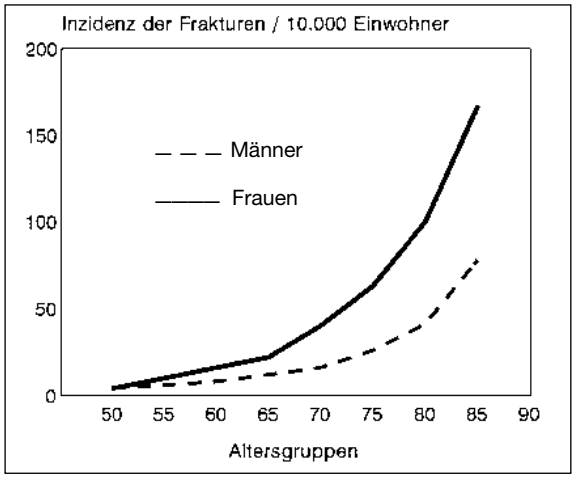


Abb. 20.1 Inzidenz der Schenkelhalsfrakturen ab dem 50. Lebensjahr in Ostdeutschland im Jahre 1987 – bei 17,6 Mill. Einwohner

Einzelne akut wenig bewirkende Regulations- bzw. Funktionsstörungen führen erst nach Jahren bis Jahrzehnten zur Krankheitsmanifestation. So manifestieren sich sekundärer Hyperparathyreoidismus und schwere Osteomalazie erst 20–25 Jahre nach der partiellen Gastrektomie nach Billroth II, aber nur bei etwa 10–25 % der so Operierten. Offenbar bedingen einzelne relativ harmlose *zusätzliche Störungen* letztlich die Dekompensation des jahrelang gehaltenen Gleichgewichtes. Die schwere Manifestation einer postmenopausalen Osteoporose ist als Folge der erheblich verminderten „Peak bone mass" durch eine Anorexia nervosa der Patientin in der Jugend zu werten. Gerade solche wenig dynamischen, langfristigen Prozesse und die heute noch begrenzten therapeutischen Möglichkeiten der resultierenden Knochenerkrankungen verdeutlichen die *Notwendigkeit präventiver Maßnahmen* in unserem Gesundheitssystem.

Um Überlegungen zur Diagnostik, Therapie und Prävention bei Knochenerkrankungen verstehen und weiterentwickeln zu können, sind einige grundsätzliche *physiologische und pathophysiologische Vorbemerkungen* notwendig.

Der Knochen besteht aus einer Proteinstruktur von Kollagen Typ I, in die ein Calcium-Phosphat-Mineral, das Apatit, eingebunden ist. Diese Knochenstruktur wird von zahlreichen Osteozyten (als Stabilitätssensoren eingebaute Osteoblasten) durchsetzt. Die Osteozyten haben über ihre Zellfortsätze sowohl Verbindung untereinander als auch zu den Liningzellen an der endostalen Oberfläche (ruhende Osteoblasten?). Über diesen Weg veranlassen Signale der Stabilitätsänderung des Knochens die Entblößung der endostalen Knochenoberfläche und geben so einen entscheidenden Reiz zur Osteoklastenformation und zum Knochenabbau an dieser Stelle (Abb. 20.2). Dabei kann zunächst instabiler Knochen durch die Osteoklasten abgebaut und der entstandene Defekt durch Osteoblasten aufgefüllt und stabilisiert werden (*remodelling* des Knochens). Oder die Instabilität trifft einen gesunden aber in der Masse unzureichenden Knochen, dann kann dem belastungsinduzierten Mangel mit einem Knochenanbau durch Osteoblasten begegnet werden. Der Knochen wird an die-

ser Stelle verstärkt (*modelling* des Knochens). Die Knochenstruktur selbst wird durch Mineralisationseinheiten (Bone Mineralisation Units) gebildet, die in der Kortikalis röhrenförmig mit einem zentralen Gefäßkanal (Haverssches System) und in der Spongiosa als unregelmäßiges Paket geformt sind. In diesen Einheiten, die durch Zementlinien voneinander getrennt sind, findet der Knochenumbau statt. Die Gesamtstabilität des Knochens wird entsprechend seiner Beanspruchung durch diese Strukturen gebildet. Druck und Biegebelastungen erfordern kortikale Strukturen. Stoß und Stauchbelastungen mit wechselnden Maximalpunkten erfordern eine räumlich vernetzte Struktur, die als Spongiosa vorliegt. Ganz allgemein reagiert der Knochen auf Druck mit Anbau und auf Zug mit Abbau (Knochen ist für die Zugbelastung mechanisch ungeeignet; Wolffsches Gesetz). Der Knochen hat neben seiner biomechanischen Funktion auch die Aufgabe des Mineralspeichers, wobei der Spongiosa die Hauptbedeutung zugemessen wird. Diese stellt eine Konstruktion aus Platten dar, die erst im Laufe des Lebens durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen (u. a. Calcium- oder Estrogenmangel) in die bekannte Stab- oder Gitterstruktur umgewandelt wird, wobei dieser Umbau meist mit einem Stabilitätsverlust verbunden ist.

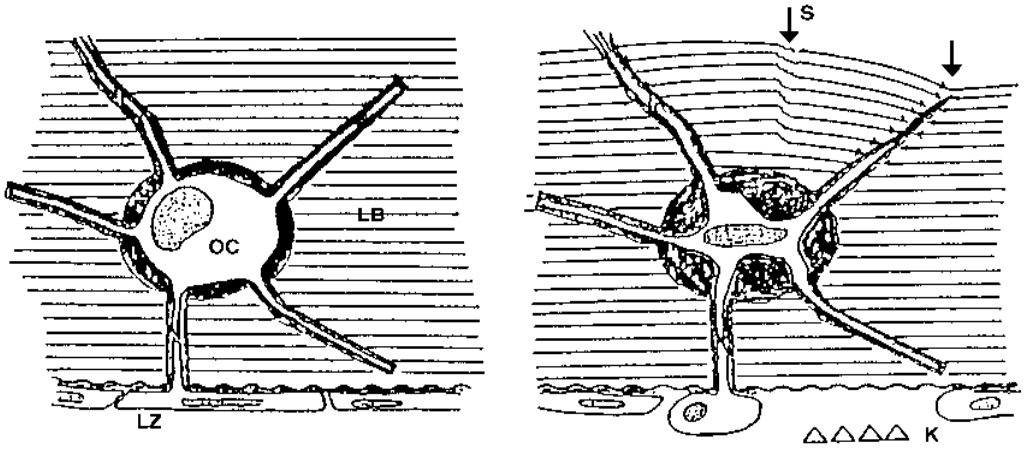
Modelling und Remodelling bestimmen die Reaktionsformen des Knochens und sind vor allem bei der Diagnostik und der Therapieplanung als Grundmuster zu bedenken.

20.2 Untersuchungsmethoden bei Knochenerkrankungen

20.2.1 Anamnese

Die metabolische und mechanische Interaktion des Knochens mit anderen Organsystemen erfordert eine umfassende und sorgfältige Anamnese bei Erkrankungen des Knochens. So sind zu erfragen:

- Hinweise auf endokrinologische Störungen (Hyperthyreose, Prolaktinom, männlicher und weiblicher Hypogonadismus, ideopathischer Hypercortisolismus, Hyperparathyreoidismus),
- auf gastrointestinale Störungen im Sinne der chronischen Fett- und Calciumabsorption (Stuhlbeschaffenheit und Stuhlfrequenz besonders nach Teilresektionen des Magens, des Dünndarms und des Pankreas),
- auf chronische renale Störungen mit Zeichen der chronischen Niereninsuffizienz oder des Nierensteinleidens,
- auf chronischen Alkoholmißbrauch (ursächlich hepatogene Osteopathie, Protein- und Energiemangelosteoporose),
- Hinweise auf chronische Gelenkentzündungen immunologischer oder bakteriologischer Genese, auf längerfristige Immobilisation oder chronische Hypomobilität (Zustand nach Poliomyelitis, Rollstuhlfahrer u. a. m.),
- auf Ernährungs- und Lebensgewohnheiten (kein Konsum von Milch und Milchprodukt-



OC = Osteozyt, LZ = endostale Liningzellen, LB = lamelläre Knochen, K = Kollagenase der Liningzellen, S = Streß mit Instabilität

Abb. 20.2 Schematische Darstellung der Reaktionskette: Lamelläre Knochenstruktur – Osteozyten – endostale Liningzellen.

ten, Mangel an normaler Besonnung der Haut),
- Hinweise auf langfristige Medikamenteneinnahme von Corticosteroiden, Antikonvulsiva, Schilddrüsenhormonen zur Strumabehandlung,
- Hinweise aus der Frakturanamnese sowohl in der Familie als auch beim Patienten selbst.

20.2.2 Körperliche Untersuchung

Zu beachten sind:

- Formveränderungen einzelner Knochen, *Auftreibung des Schädels* (z. B. beim M. Paget), *Verbiegung* oder *Verformung* der Gliedmaßen oder der Wirbelsäule;
- *Veränderungen der Körperhaltung und Körperbewegung*, Schonung von Körperteilen, Behinderungen bei Bewegungen verbunden mit Veränderungen der Haut und Muskulatur.
- Zu prüfen sind *Stauch-, Klopf- und Biegeschmerzhaftigkeit* einzelner Knochen oder Skelettbereiche (Wirbelsäule, Thorax, Clavicula, Tibia).

20.2.3 Laboratoriumsuntersuchungen

Parameter des Knochenanbaues
- Calcium im Serum (korrigiert auf den Aluminiumgehalt bei Eiweißmangel und -überschuß)
- Phosphat im Serum
- alkalische Phosphatase möglichst als Knochenisoenzym
- Osteocalcin
- Prokollagen-I Peptid (PCIP)

Parameter des Knochenabbaues
- Calciumausscheidung im Urin
- Hydroxyprolinausscheidung im Urin oder besser Kollagen-I-Crosslinks im Urin und/oder Serum
- Knochenisoenzym der sauren Phosphatase (Tartratresistente Form = TRAP)

Differentialdiagnostische Parameter
- Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Leukozyten, Differentialblutbild (Entzündung?)
- Serumelektrophorese (Plasmozytom?, Malassimilation?)
- Kreatinin im Serum (chronische Niereninsuffizienz?)
- Thyreotropes Hormon, TSH basal (Schilddrüsenfunktion?)
- 25(OH)Vitamin D_3 (Leberschäden?, Malassimilation?)
- in ausgewählten Fällen $1,25(OH)_2$ D_3 (Niereninsuffizienz)
- Parathormon (Hyperparathyreoidismus, primär, sekundär)

20.2.4 Diagnostik mit bildgebenden Verfahren

- bei lokalen Prozessen Röntgenaufnahmen der erkrankten Knochen in 2 Ebenen
- bei systemischen Knochenerkrankungen *initial* BWS + LWS in 2 Ebenen, Becken (etwas tiefer eingestellt als normal mit leichter Innenrotation der Füße zur Entfaltung der Schenkelhalsarchitektur), die nicht dominante Hand zur Mikroradioskopie, Schädel in 2 Ebenen bei Verdacht auf Hyperparathyreoidismus, Plasmozytom, M. Paget; Schultergelenke bei Verdacht auf renale Osteopathie (Destruktionen im Akromioklavikulargelenk);
- bei *Verlaufskontrollen* der WS reicht eine Ebene.

Die konventionelle Röntgendiagnostik dient vor allem der Strukturanalyse, weniger der Mineraldichtebeurteilung.

Sie bildet auch heute noch die unerläßliche Basis jeder weiteren bildgebenden oder struktur- und dichteanalytischen Diagnostik des Knochens.

Die *Computertomographie* dient zur optischen Darstellung der räumlichen Struktur von lokalisierten Knochen- und Knochenmarkprozessen und ist für die Differenzierung systemischer, vor allem metabolischer Skeletterkrankungen in der Regel nicht besser aussagefähig als die konventionelle Röntgendiagnostik.

Die *Strahlenabsorptionsmessung (Densitometrie)* erlaubt Aussagen zur Mineraldichte des durchstrahlten Gewebes.

Vorteile: Geeichte Systeme liefern numerische Werte zum Mineralgehalt, die exakter vergleichbar sind als der subjektive Eindruck des Arztes vom Röntgenbild.

Die Strahlenbelastung ist relativ gering.

Nachteile: Keine Darstellung der knöchernen Feinstruktur

Eine sichere Abgrenzung anderer nicht knöcherner oder kalkhaltiger Strukturen ist nur bei quantitativer CT-Technik möglich. Die meisten heute üblichen Densitometrien liefern

mg Hydroxylapatit pro durchstrahlter Fläche als mg/cm^2 und damit nur selektierte Summenangaben, aus denen durch zwei Energietechniken die Weichteile weitgehend ausgeschlossen sind, nicht aber Kalk in Gefäßen und in osteophytären Veränderungen.

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) sind Knochenveränderungen durch Weichteilprozesse am sichersten und sehr frühzeitig, weit vor der röntgenologischen Erkennbarkeit, zu identifizieren. Das gilt besonders für knöcherne Destruktionen durch Metastasen im Mark, für Knochentumoren mit nichtossifizierenden Strukturen und für aseptische Knochennekrosen.

20.2.5 Szintigraphische Diagnostik

Die Methode ist empfindlicher in der Anzeige der Umbauaktivität als die konventionelle Röntgendiagnostik und hat ihren Stellenwert zur Lokalisation von aktiven Knochenumbauprozessen. Ihre Bedeutung liegt im Erkennen und Differenzieren akuter lokalisierter Umbauprozesse im Skelett, vor allem der Erkennung von Tumoren, Metastasen und Entzündungen. Für die Differenzierung rein metabolischer, systemischer Prozesse von degenerativen Reaktionen ist die Methode nicht geeignet.

20.2.6 Histologie – Histomorphometrie

In vielen Fällen von Knochenerkrankungen erfordert die initiale Diagnostik eine gezielte Histologie. Insbesondere gilt dies für alle Tumoren. Die Differentialdiagnostik der metabolischen Osteopathien, bei der eine Störung der Mineralisation zu erkennen ist, setzt eine spezielle Hartschnittechnik zur Gewinnung unentkalkter Knochenschnitte voraus. Für die Einschätzung der Umbaudynamik des Knochens bei metabolischen Osteopathien hat sich sowohl die statische als auch die dynamische Histomorphometrie (Intervallmarkierung mit Tetracyklin zur Einschätzung der Knochenbildungsrate, Abb. 20.3) bei Therapieverlaufsbeobachtungen bewährt. Ausreichendes, nicht traumatisiertes Biopsiematerial ist mittels Hohlfräser zu gewinnen. Nadelbioptate sind für die Histomorphometrie ungeeignet. Charakteristische histologische Bilder, mit der genannten Technik gewonnen, gefärbt mit einer den Mineralisierungsgrad des Knochens differenzierenden Trichromfärbung, zeigen die Abbildungen 20.4 und 20.5 a,b. Neben der Differenzierung des Osteoids ist die Umbauaktivität des Knochens aus der Zahl der Osteoklasten und Osteoblasten sowie aus dem Abstand zwischen den Tetracyklinmarken im Knochen als Leistungsparameter der Knochenneubildung ablesbar. Alle Befunde zusammen erlauben Aussagen zu Osteoporose, Osteomalazie, Hyperparathyreoidismus, zur gemischten Osteopathie aus Osteomalazie und Hyperparathyreoidismus sowie zur Aktivität des Knochenumbaues als „high or low turnover“.

20.3 Metabolische Osteopathien

Metabolische Osteopathien werden durch sehr unterschiedliche endokrine Regulationsstörungen des Calcium- und Phospatstoffwechsels sowie eine geänderte Bilanz der Knochenumbauaktivität verursacht.

Involviert sind neben Schilddrüse, Hypophyse, Nebennieren, Nebenschilddrüse, Gonaden, der endokrine Bereich der Niere, die Leber, aber

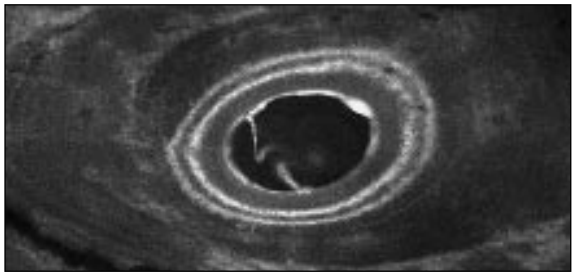


Abb. 20.3 Osteon mit Tetracyklindoppelmarkierung für die dynamische Histomorphometrie. 2 Fluoreszenzmarken im Abstand von 10 Tagen geben die Menge an neu mineralisiertem Knochen in diesem Zeitraum an.



Abb. 20.4 Histologisches Bild der Beckenkammspongiosa bei Osteoporose (Hartschnittechnik, Trichromfärbung nach Ladewig; O = Osteoid, rot, Kn = mineralisierter Knochen: schwarzblau-violett. Deutliche Reduktion der trabekulären Masse und des aktiven Markparenchyms – Fettmark dominiert. Vernetzung der Spongiosa reduziert zugunsten der Stabstruktur – typischer Befund einer spät postmenopausalen bzw. senilen Osteoporose.

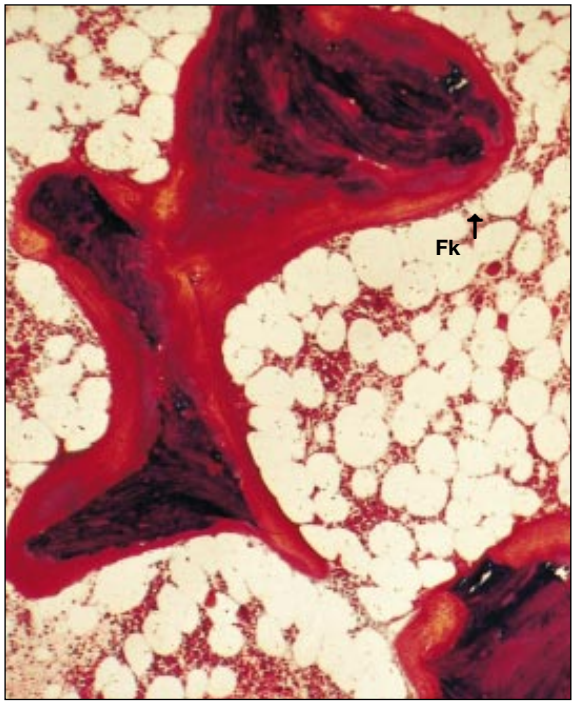


Abb. 20.5a

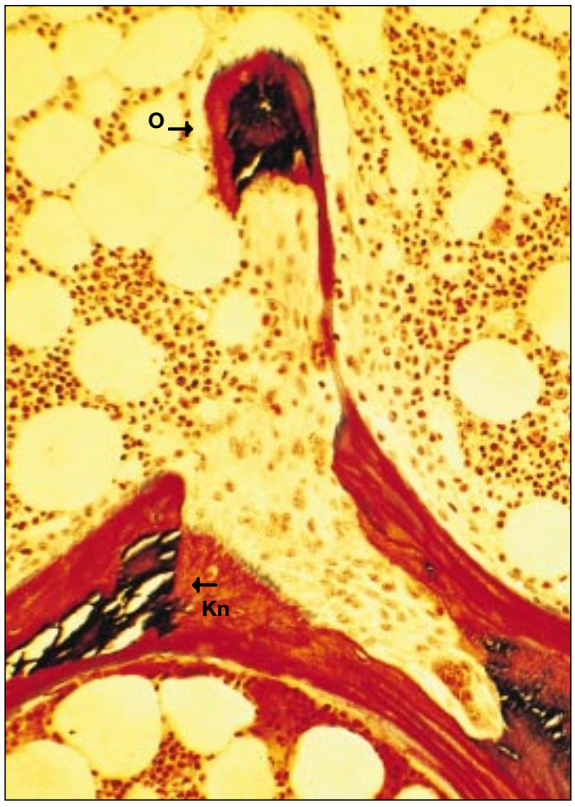


Abb. 20.5a, b Typische histologische Bilder der Osteomalazie (oben) und der Fibroosteoklasie bei gemischter Osteopathie (unten)
FK = tunnelierende Fibroosteoklasie mit Osteoklast
O = Osteoid, Kn = mineralisierter Knochen

auch Besonderheiten der Ernährung, die gestörte Calcium- und Fettassimilation sowie die fehlende endogene Vitamin-D-Produktion im subkutanen Fettgewebe bei mangelnder UV-Lichtexposition. Der Knochen reagiert auf diese sehr unterschiedlichen Mechanismen entweder mit einem verstärkten Abbau (fleckig lokal oder diffus) oder mit einer Mineralisationsstörung. *Gemeinsame Merkmale* sind die *Osteopenie* (im Röntgenbild ein zuwenig an Knochen) und die *Instabilität des Knochens* (Frakturen, Verformungen, Knochenschmerzen).

20.3.1 Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung mit einer erniedrigten Knochenmasse, einem Verfall der Mikroarchitektur des Knochens mit einem daraus folgenden Anstieg der Knochenbrüchigkeit und dem Auftreten von Frakturen (Internationale Consensus-Konferenz Hongkong 1993).

Epidemiologie. Exakte epidemiologische Angaben für den Gesamtkomplex der Osteoporose fehlen noch. Angaben sind nur für die Osteoporose-typischen Frakturen des distalen Unterarmes und des Schenkelhalses verfügbar (Abb. 20.6): Für die distale Radiusfraktur ist die außerordentliche Häufung bei Frauen nach dem 45. Lebensjahr belegt (bis zum 7fachen der Männer). Die Schenkelhalsfrakturen nehmen auch nach dem 50. Lebensjahr bei den Frauen exponentiell zu. Männer zeigen einen derartigen Anstieg der Häufigkeit der Schenkelhalsfrakturen in ähnlicher Weise erst nach dem 65. Lebensjahr (vergleiche Abb. 20.1). Während etwa ein Viertel bis ein Drittel aller Frauen postmenopausal Zeichen der Osteoporose entwickeln, wird bei den Männern die Osteoporosehäufigkeit auf 2–10 % ab dem 40. Lebensjahr geschätzt. Die Häufung der Frakturen des Schenkelhalses und des Radius beim älteren Menschen lassen die Osteoporose als ein besonderes sozialmedizinisches und gesamtgesellschaftlich ökonomisches Problem erkennen.

Ätiologie, Pathogenese.

Die meisten Osteoporosen entwickeln sich postmenopausal und im Senium durch Mechanismen, die mit dem Sistieren der Sexualhormonproduktion verbunden sind.

Die Abbildung 20.7 zeigt schematisch am Beispiel der Estrogene den Einfluß der Sexualhormone auf die Knochenmasse. Offenbar ist für den Menschen nach der Fertilitätsphase eine hohe Stabilität des Skeletts und ein hohes Calciumreservoir genetisch nicht vorgesehen. Mit dem Ausbleiben der Estrogenproduktion werden etwa 30 % der Knochenmasse ersatzlos abgebaut. Ebenso werden Muskelmasse und Muskelkraft reduziert.

Trifft diese Reduktion eine Frau mit schon verminderter Knochenmasse, wird die Grenze zur Instabilität erreicht oder überschritten, so daß es zu Wirbelkörperdeformierungen und peripheren Frakturen kommen kann.

Auf der zellulären Ebene des Knochens ist für mehrere Jahre eine intensivere Abbauaktivität der Osteoklasten zu beobachten, wobei die Tiefe der Resorptionslakunen dieser Zellen deutlich zunimmt. Aus dem dreidimensionalen Plattensystem der Spongiosa wird ein Gitterwerk, dessen Querverstrebungen teilweise noch reduziert werden. Wegen der geringeren endostalen Oberfläche erfolgt dieser Abbau in der Kortikalis langsamer und wird erst im Senium etwa ab dem 75. Lebensjahr röntgenologisch sichtbar und klinisch relevant. Diesem altersphysiologischen Prozeß stehen Adaptationsmechanismen zur Seite, die über Muskelkraft und Lastwechsel aktiviert werden können und zur Verstärkung der vertikalen Spongiosa und der periostalen Kortikalisapposition im Sinne des Modelling führen. Bei einem Nachlassen der Mobilität mit dem Alter sinken Muskelmasse und Muskelkraft und die Adaptation des Knochens bleibt aus, so daß sich das Vollbild der senilen Osteoporose entwickeln kann.

Die Osteoporose ist also Folge eines gestörten Gleichgewichtes des Knochenumbaues, der über mehrere Jahre mit hoher Aktivität und negativer Bilanz erfolgt, um im Alter dann in einen low turnover überzugehen.

Damit sind die Anpassungsmechanismen des Knochens verlangsamt und vermindert. Dieser Gesamtmechanismus der Osteoporoseentwicklung ist für die meisten sogenannten sekundären Osteoporosen in ähnlicher Weise festzustellen.

Die *Osteoporose beim Prolaktinom* oder *bei sekundärer Amennorrhoe* ist durch eine Vorverlegung des Postmenopausemechanismus bedingt und führt schon als passageres Phänomen bei jüngeren Frauen (z. B. auch bei Hochleistungssportlern) zur Verminderung der maximalen Knochenmasse und vergrößert so das Osteoporoserisiko in der Menopause (Abb. 20.7).

Durch Immobilität und *Schwerelosigkeit* wird dem Knochen ein deutlich verminderter Stabilitätsbedarf simuliert. Durch eine verminderte „Muskelpumpe“ wird die „Blutentsorgung“ des spongiösen Markraumes reduziert. Die lokale Stase bedingt eine relative Azidose und bewirkt so den raschen Abbau von mineralisierten Strukturen.

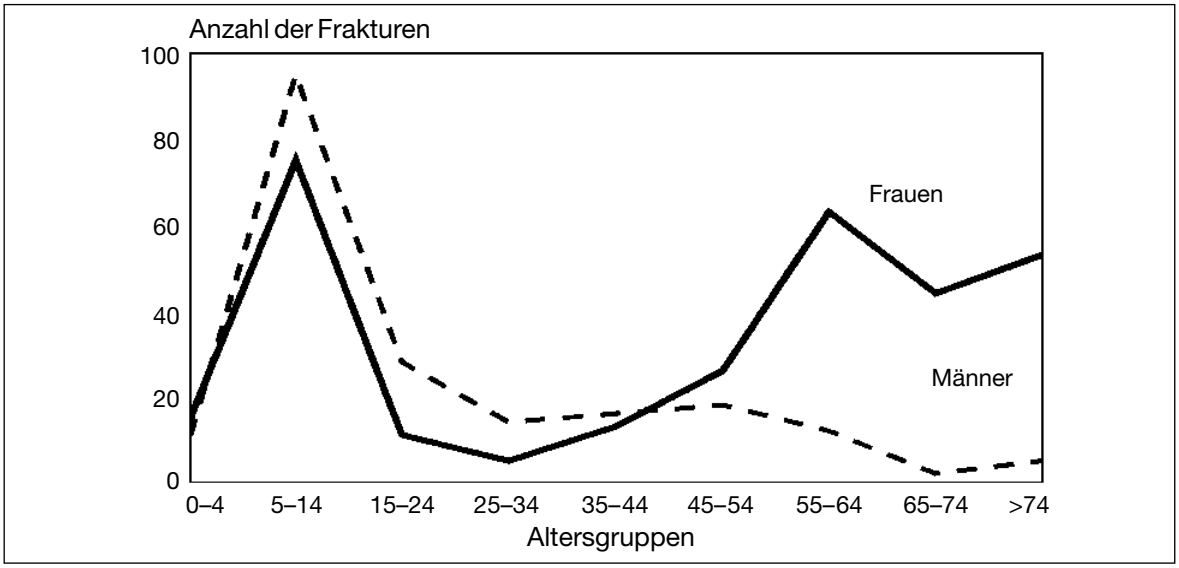


Abb. 20.6a Anzahl der Radiusfrakturen im Jahre 1988, alters- und geschlechtsdifferenzierte Analyse der Stadt Jena (103 000 Einwohner).

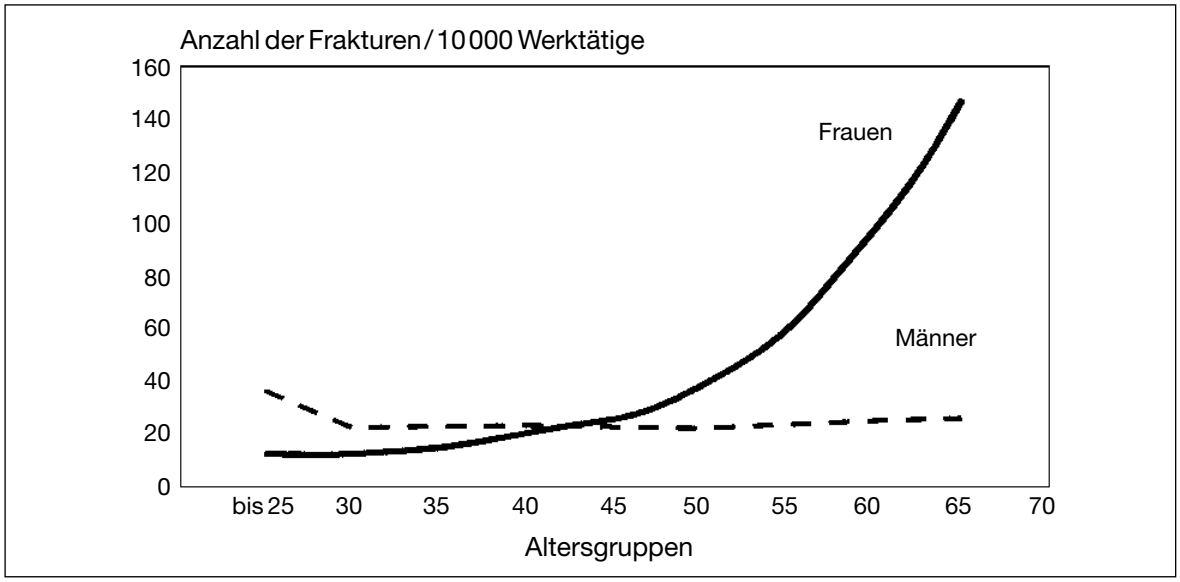


Abb. 20.6b Arbeitsunfähigkeitsfälle durch distale Unterarmfrakturen differenziert nach Alter und Geschlecht – Mittelwerte von 1979–88 (aus einer Analyse der Sozialversicherung der ehem. DDR an 7,32 Mill. Werktätigen)

Bei *Hyperthyreose* liegt eine Steigerung des Knochenumbaues vor, wobei sich über Jahre daraus eine negative Bilanz entwickelt. Dieser Mechanismus der Osteoporoseentstehung spielt in Kropfgegenden mit Jodmangelversorgung eine bedeutende Rolle. Die oft über Jahrzehnte eingesetzten kleinen Dosen von Schilddrüsenhormonen zur Strumaprophylaxe bei diesen Patienten führen nach der Menopause, vor allem aber im Senium zu einer latenten high turnover-Osteoporose.

Die durch *Alkoholabusus induzierte Osteoporose* nimmt an Häufigkeit deutlich zu. Baustein- und Energiemangel im Knochen sowie die toxische Osteoblastenschädigung sind Ursachen der Entwicklung einer low turnover-Osteoporose.

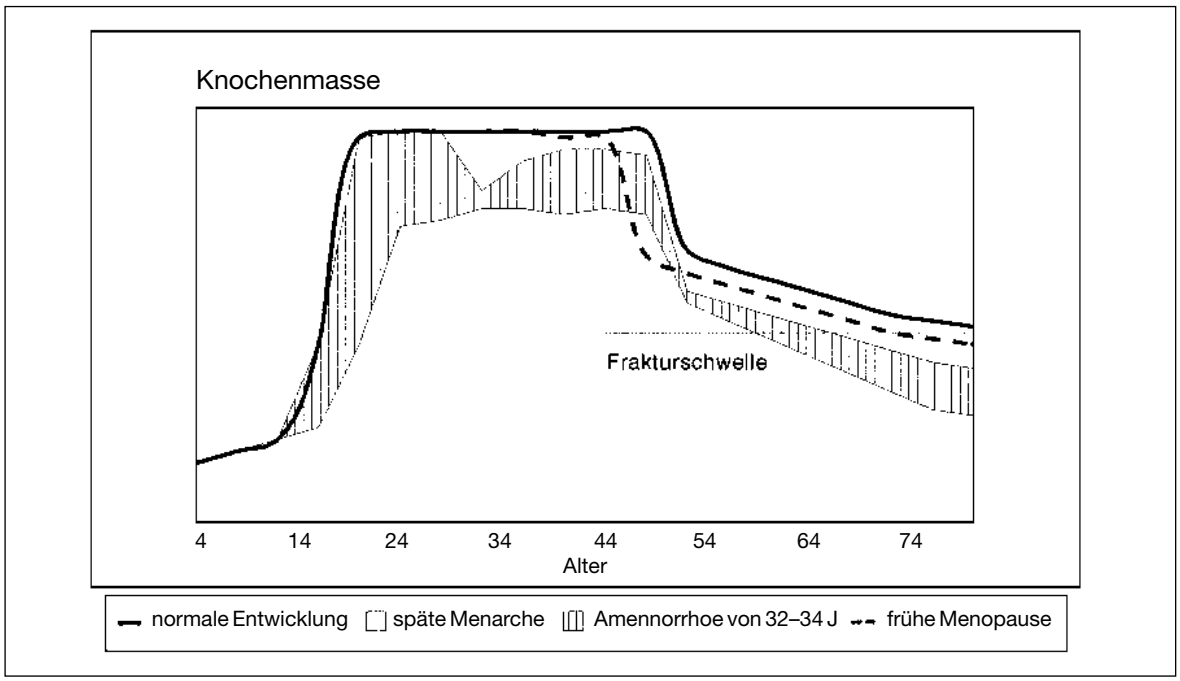


Abb. 20.7 Entwicklung der Knochenmasse im Laufe des Lebens in Relation zur Estrogenproduktion der Frau

Bei der *Osteoporose durch Langzeitbehandlung mit Corticosteroiden* sind die pathophysiologischen Grundmechanismen gestörte Calciumresorption und katabole Gesamtbilanz des Knochenumbaues. Neben dem idiopathischen M. Cushing, den Behandlungen von chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, der Haut, des Darmes und der Atemwege gewinnt zunehmend auch die Immunsuppression nach Transplantation an Bedeutung. Neben der Niere spielt vor allem die Corticosteroid-induzierte Osteoporose bei Leber- und Herztransplantationen eine teilweise fatale Rolle.

Beim *primären Hypogonadismus des Mannes und der Frau* entwickelt sich die Osteoporose nach einem etwas anderem Prinzip. Die Sexualhormone bedingen bei ihrer vollen Sekretion die Ausreifung des Skeletts und die Fixierung der „Peak bone mass"(Abb. 20.7), die für die Frau als endgültig anzusehen ist, beim Manne aber je nach mechanischer Belastung bis etwa zum 30. Lebensjahr eine Steigerung zuläßt. Fehlt dieser initiale Stimulus zur Anlage der maximalen Knochenmasse, wird nur die Geschlechtshormon-unabhängige Skelettstruktur aufgebaut, die den verschiedenen Anforderungen des Lebens nicht voll gewachsen ist. Ein latenter Mangel an Calcium oder Vitamin D kann sich so wesentlich folgenschwerer am Skelett auswirken. Die frühzeitige Osteoporosemanifestation mit dem 30. oder 40. Lebensjahr ist die Folge.

Die *idiopathischen Osteoporosen* sind Erkrankungen jüngerer Männer und Frauen vor allem im Wirbelsäulenbereich, deren Ursache nicht bekannt ist. Wahrscheinlich spielen passa-



Abb. 20.8 Patientinnen mit Osteoporose
a) 57jährige Frau, frühe Menopause, schlanker Habitus mit Kyphose der BWS
b) 38jährige Frau, Ursache der Osteoporose unklar (idiopathische Form) leichte Kyphose, Lordose ausgeglichen = Flachrücken (Steilstellung der LWS), an der Haut „Tannenbaumphänomen"
c) 66jährige adipöse Frau mit typischer postmenopausaler Osteoporose, stark vorgewölbter Leib auch als Folge der Rumpfverkürzung (8 cm Größenabnahme); Markierung am Bauch: rot = 10./11. Rippe; blau = Beckenkamm

gere Mechanismen wie Schwangerschaften, kürzere Inaktivitätsperioden o. ä. eine ursächliche Rolle.

Symptomatik.

Belastungsabhängige Rücken- und Kreuzschmerzen sind typisch, wobei der Rückenschmerz meist in der mittleren und unteren BWS empfunden wird, während der Kreuzschmerz die mittlere und untere LWS mit Ausstrahlung in das Gesäß einbezieht.

Die Entwicklung oder die Tatsache des Rundrückens, des Buckels, des Klein- und Krummseins sind zusätzliche Angaben, die allein meist nicht zum Arzt führen. Auch Angaben über *erlittene Knochenbrüche* sind zu vermerken (speziell Radius-, Rippen-, Oberarmfrakturen und schließlich die Schenkelhalsfraktur).

Diagnostik. Bei der Inspektion sind auffallend der kurze kräftige Rumpf und die verhältnismäßig langen Extremitäten, der oft stark vorgewölbte Leib, die Kyphose in der mittleren BWS, die Hyperlordose der LWS und die typische Hautfaltenbildung am Rücken im Sinne eines „Tannenbaumes" – Querfalten am unteren Ende des Thorax, die an der Wirbelsäule nach kranial führen (Abb. 20.8). Die Untersuchung zeigt eine bewegungseingeschränkte Wirbelsäule (Kyphose und Hyperlordose sind nicht mehr ausgleichbar), die Rippen berühren das Becken oder tauchen in es ein und behindern die Rotation (Abbildung 20.8 c). Die aktive und passive Stauchung der Wirbelsäule führt zu umschriebenen *Schmerzen*, deren Lokalisation durch Klopfen auf die Dornfortsätze bestätigt wird. Die Kompression des Thorax kann deutlich schmerzhaft empfunden werden.

Laborchemisch ist die Osteoporose nicht zu beweisen. Eine vermehrte Calciumausscheidung im Urin und leicht erhöhte Knochenisoenzyme der alkalischen und sauren Phosphatase zeigen einen high turnover an.

Röntgenologische Leitsymptome der Osteoporose sind die keilförmige Deformierung der Brustwirbelkörper und die fischwirbelartige Verformung der Lendenwirbelkörper. Eine graphische Darstellung aller Varianten zeigt Abb. 20.9.

Die Rahmen der Wirbelkörper sind verstärkt und die eigentlichen Spongiosabereiche mit einer rarefizierten und verstärkten Vertikalstruktur

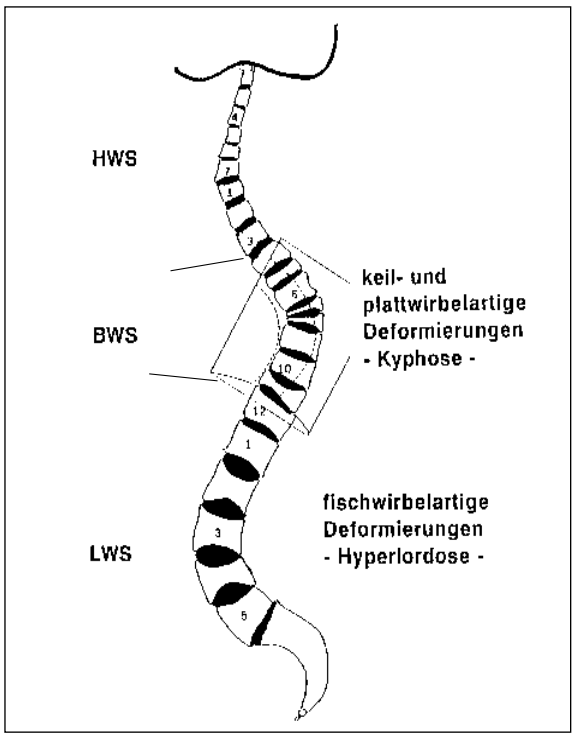


Abb. 20.9 Schematische Darstellung der Veränderungen der Wirbelkörper bei der Osteoporose in den einzelnen Wirbelsäulenabschnitten.

ausgefüllt. Im Bereich des Schenkelhalses wird die Spongiosastruktur in ihren verschiedenen Belastungsrichtungen differenzierbar bis hin zur Reduktion auf die Haupttragrichtung, diagnostisch verwertbar als Singh-Index.

Osteoporosetypisch sind Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper, Frakturen der Rippen, des distalen Radius, des subkapitalen Humerus und des medialen Schenkelhalses.
Densitometrisch ist die Reduzierung der Mineraldichte bei Strukturverminderung typisch.

Die densitometrisch getrennte Messung bzw. Beurteilung von spongiösen und kortikalen Strukturen bringt ebenso wie im Röntgenbild zusätzliche Informationen.

Differentialdiagnostik. Da die Osteoporose biochemisch kein entscheidendes, beweisendes Symptom bietet, ist in vielen Fällen die gesamte Palette der Differentialdiagnostik in Betracht zu ziehen (s. o.). Röntgenologische, szintigraphische und computertomographische Methoden zur Differentialdiagnostik sind nur dann erfor-

derlich, wenn die biochemische Differentialdiagnose entsprechende Hinweise liefert. In solchen Fällen ist auch die histologisch-histomorphometrische Abklärung zu empfehlen.

Verlauf. Die Osteoporose beginnt mehr oder weniger akut mit keilförmigen Deformierungen an einem oder zwei BWK. Ohne Therapie suchen sich nach und nach die BWK 6 bis 12 und die LWK 1–4 eine neue Form der Stabilität in keilförmiger oder fischwirbelartiger Deformierung mit den klinischen Zeichen der BWS-Kyphose und der LWS-Hyperlordose (Abb. 20.9 und Abb. 20.8a, c), bei jüngeren Menschen mit noch kräftiger Rückenmuskulatur auch in Form des Flachrückens (Abb. 20.8) durch Ausbildung von Plattwirbeln. Hat der Prozeß an der Wirbelsäule diesen neuen, relativen Stabilitätszustand erreicht, tritt für mehrere Jahre eine klinische Symptomreduktion ein. Nutzt der Patient diese Zeit zu normaler oder gesteigerter Mobilität und körperlichem Training, so kann die Krankheit weitgehend zum Stillstand kommen. Die Wirbelsäulendeformierungen haben Folgen für körperliche Belastbarkeit und das Herz-Kreislauf-System (durch Thoraxform- und -beweglichkeitsveränderung. Abb. 20.10 a, b). Gelingt es aber nicht, die zunehmende Mobilitätseinschränkung zu überwinden und die Grundmechanismen der Osteoporose zu bremsen, ist in 10–20 Jahren nach klinischem Erkrankungsbeginn in relativ hohem Prozentsatz mit einer Oberschenkelhalsfraktur zu rechnen. Eine im Laufe der Zeit erlittene Radiusfraktur signalisiert zum einem die Instabilität des Knochens, zum anderen aber auch die erhöhte Fallneigung als eine weitere Ursache der Frakturhäufung im Alter.

Prognose.

Die Prognose der Osteoporose quoad vitam wird von der Oberschenkelhalsfraktur bestimmt.

Die Wirbelsäulenverformung und selbst die subkapitale Humerusfraktur sind in der Regel nicht entscheidend lebensbegrenzend. Der Grad der Wirbelkörperdeformierung, der sich trotz Therapie einstellt, wird durch den Umfang der Zerstörung der Spongiosastruktur zu Behandlungsbeginn bestimmt. Die alleinige Volumen- bzw. Dichtezunahme unter der Therapie ist nur dann mit einer gleichen Stabilitätssteigerung verbunden, wenn dadurch wieder tragfähige Verbindungen in der Spongiosa hergestellt werden.

Die Therapie der Osteoporose hat prinzipiell zwei Ziele:

- die Stabilisierung des aktuellen Zustandes durch Schmerzbekämpfung und Verhaltensschulung sowie
- die pathogenetisch orientierte langfristige Normalisierung des Knochenumbaues (Remodelling) und der Knochenstrukturadaptation (Modelling).

Praktisch sind dazu folgende *Behandlungsstrategien* zu realisieren:

1. *Analgesie je nach Akuität des Schmerzsyndroms.* Es kann zwischen folgenden Ansatzpunkten gewählt werden:
   – Analgetika nach Wahl des Patienten,
   – Antirheumatika (Indometacin, Diclophenac u. ä.),
   – lokale Ultraschallapplikation,
   – Muskelrelaxantien (z. B. Muskeltrancopal®, Mydocalm®),
   – Calcitonin,
   – kombinierte Analgetika (z. B. Paracetamol + Codein) und
   – Opiate oder ähnliches (z. B. Tramal®).

Meist ist in der Schmerzbehandlung eine Kombination aus Antirheumatika, zentral wirksamen Analgetika und physiotherapeutischen Prinzipien angezeigt.

2. *Verhaltensschulung* ist außerordentlich wichtig, um eingeschliffene, z. T. den Krankheitsprozeß fördernde Lebensgewohnheiten zu ändern, etwa wie „Ich gehe nicht mit dem Stock“, „Zwei Taschen trage ich nicht, wie soll das aussehen“ u. a. m. Dabei ist zu denken an
   – eine positive Motivation zur Behandlung,
   – eine Optimierung der räumlichen Orientierung (Brille!),
   – richtiges Sitzen, Stehen, Laufen, Liegen,
   – richtiges Aufstehen (über den Hüft- und Kniehebel, nicht allein durch Rumpfbeugung),
   – richtiges Tragen (gleichmäßige Verteilung der Last auf beide Seiten des Körpers) und
   – richtige Arbeitshaltung (Knie und Hüfte beugen, nicht den Rücken).

3. Die *Mobilisierung der Muskulatur* muß je nach der Schwere der aktuellen Symptomatik angepaßt werden und ist eine ständige, immer zu aktualisierende Aufgabe in der Therapie der Osteoporose.

Passive Behandlungsstrategien wie
- Stützmieder (nur initial!),
- Beseitigung von Muskelverkürzungen (Erwärmungsbäder, hydroelektrisches Vollbad, gezielte Massagetechniken, Dehnungsübungen).

Aktive Behandlungsstrategien wie
- Wiederaufbau des Muskelgleichgewichts,
- Haltungsverbesserung,
- Kräftigung der Bauch- und Rückenmuskulatur,
- Aktivierung der Muskelpumpe durch Bewegungsschulung, Spazierengehen, Schwimmen, Sport und
- Verbesserung der neuromuskulären Reaktionsfähigkeit.

4. Zur *Verbesserung der Bausteinversorgung des Knochens* ist für die Optimierung der Ernährung und der Assimilation (Digestion und Absorption) für Calcium, Phosphat, Magnesium, Vitamin D und Proteine zu sorgen. Die anamnestischen Angaben zu Ernährungsgewohnheiten (Eiweiß-, Milch und Alkoholkonsum) sowie Stuhlbeschaffenheit und -frequenz liefern die entsprechenden Ansatzpunkte. Hauptaugenmerk ist hier auf eine optimale Calcium- und Vitamin-D-Versorgung zu legen. Die Phosphatzufuhr sollte etwas gebremst werden.

5. *Beeinflussung des Knochenumbaues zur positiven Bilanz*
   Die eigentliche medikamentöse Behandlung der Osteoporose darf nie alleiniges Therapieprinzip sein. Sie sollte bestehen aus:
   - der Aktivierung der Abbauaktivität des Knochens bei *low turnover* mit Parathormon, Thyroxin, Ca-Mangel oder Phosphatüberladung, um einen *high turnover* zu induzieren;
   - der Blockierung der Abbauaktivität des Knochens bei *high turnover* durch Calcitonin, Estrogene, Bisphosphonate;
   - durch Anregung des Knochenanbaues mit Calcium, Vitamin D, Fluor, Anabolika, Estrogene(?) bei Volumenmangel.

Bei der Behandlung generalisierter Skeletterkrankungen wie der Osteoporose ist s*treng auf die ganzheitliche Orientierun*g zu achten, denn der Knochen ist Teil des Bewegungsapparates und dieser lebt nur in optimaler Kooperation mit allen anderen Organ- und Funktionssystemen des Körpers. Diesem Tatbestand muß auch die Therapieplanung Rechnung tragen. Bei der Beurteilung der Therapieeffekts ist zu bedenken,

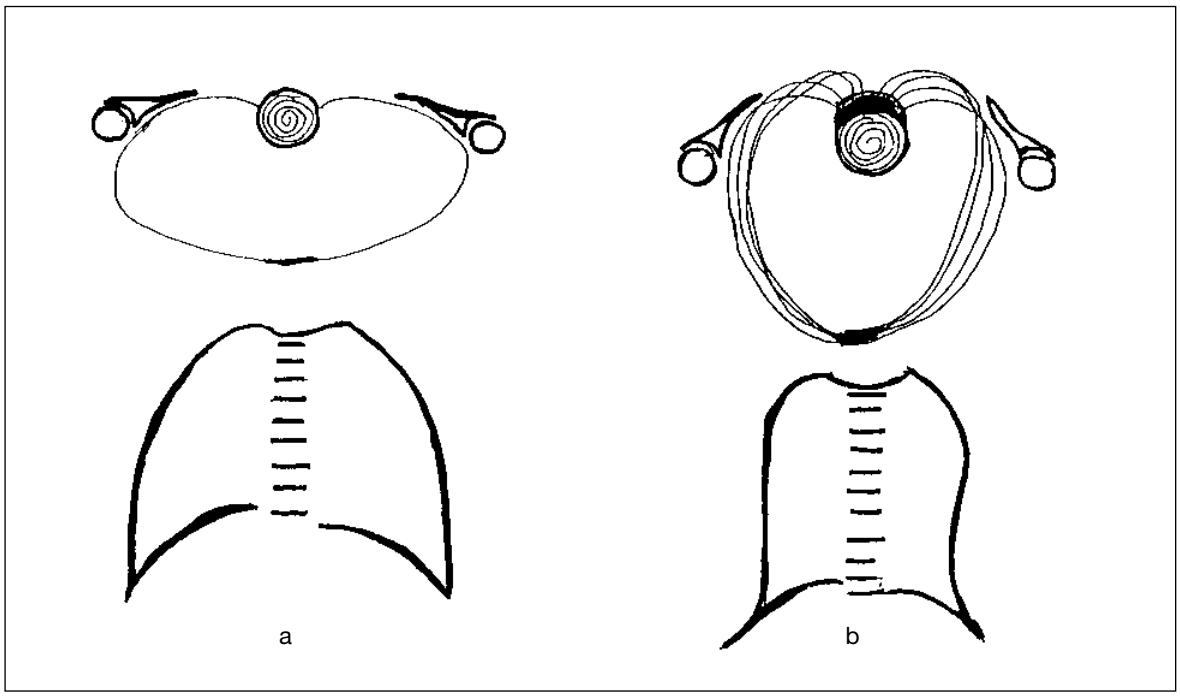


Abb. 20.10a, b Schematische Darstellung der Wirbelsäulen- und Thoraxveränderungen bei Osteoporose (b) im Vergleich zur Norm (a). Es fallen die Formveränderungen des Thorax sowohl vertikal (Glockenthorax) als auch horizontal zusammen mit der Änderung der Lage von Oberarm und Schulterblatt auf.

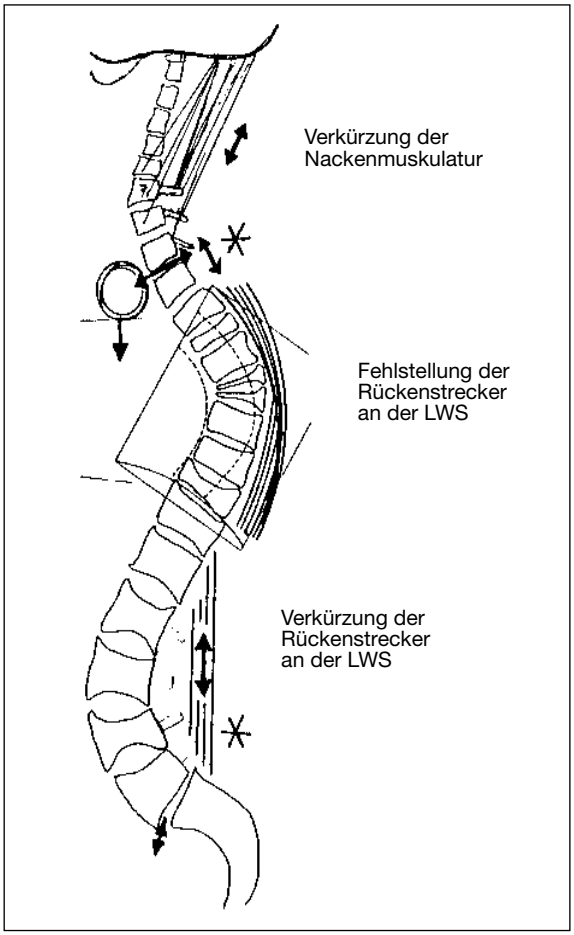


Abb. 20.11 Schematische Darstellung der Wirbelsäulenveränderungen bei der Osteoporose, verbunden mit entsprechenden chronischen Muskelveränderungen als Ursache für posttherapeutische Schmerzsyndrome

daß trotz aller Bemühungen der ursprüngliche, gesunde Zustand des Skelettes nicht wieder hergestellt werden kann. Die Haltungs- und Formveränderungen der Wirbelsäule führen zu Fehlbelastungen im Bandscheibenbereich und in der Funktion der gesamten Rücken- und Schultermuskulatur. Dadurch werden auch nach erfolgreicher Osteoporosebehandlung Schmerzsyndrome besonders der Nacken-, Hals- und Beckenregion bedingt (Abb. 20.11), die mit der Aktivität der Osteoporose nichts mehr zu tun haben und deshalb therapeutisch neue Ansätze erfordern.

20.3.2 Osteomalazie

Die Osteomalazie des Erwachsenen entsteht durch eine Störung der Mineralisation der präformierten Proteinmatrix des Knochens, dem Osteoid. Diese Verkalkungsstörung führt klinisch bei Belastung zu Knochen- und Muskelschmerzen und röntgenologisch zu pathologischen Frakturen und Umbauzonen. Histologisch ist die Osteomalazie durch die teilweise enorme Osteoidose beweisbar.

Häufigkeit. Im Erwachsenenalter sind der Vitamin-D-Mangel bei den verschiedenen Formen der Malassimilation und die D-Hormonstoffwechselstörung bei chronischer (auch endokriner) Niereninsuffizienz als Folgezustände relativ häufig. Der Mangel an UV-Bestrahlung der Haut spielt vor allem bei Insassen von Alters- und Pflegeheimen und bei Emigranten aus den tropischen und subtropischen Gebieten, die in den nördlichen Klimazonen leben, eine Rolle.

Ätiologie, Pathogenese. Vitamin D und vor allem das D-Hormon $1,25(OH)_2$Vitamin-D_3 haben für den normalen Calciumhaushalt und die regelrechte Mineralisation des Knochens eine entscheidende Bedeutung. Die 4 möglichen Störungen des Vitamin-D-Metabolismus zeigen auch die sehr unterschiedlichen Organerkrankungen an, die mit einer Osteomalazie verbunden sein können (Abb. 20.12). In den einzelnen Funktionsbereichen sind *folgende Erkrankungsmechanismen* zu bedenken:

- *Mangel an endogener Cholecalciferol* (Vitamin D_3)*-Produktion aus 7-Dehydrocholesterol und UV-Licht in der Haut bei mangelnder UV-Bestrahlung/Besonnung der Haut* (u. a. bei Heiminsassen) oder bei deutlicher Hautatrophie.
- *Vitamin-D-Defizit durch Mangelernährung* (manchmal auch bei Vegetariern) oder *Fettmalassimilation nach partieller oder totaler Gastrektomie*, bei chronischer Pankreasinsuffizienz oder bei chronischen Dünndarmerkrankungen wie Sprue, seltener bei Morbus Crohn. Die Fettverdauungsstörung führt zu einem Mangel an nutzbaren fettlöslichen Vitaminen, besonders Vitamin D und zu einem Calciummangel, da dieses bei der Verseifung der nichtverdaubaren Fette gebunden wird und für die Absorption nicht mehr zur Verfügung steht.
- *Gestörter Metabolismus von Vitamin D_3 zu 25(OH)Vitamin D_3* durch einen 25-Hydroxylase-Mangel bei selektiver Leberzellinsuffizienz (Antikonvulsiva-Konkurrenz um die 25-*Hydroxylase*) *oder bei ausgeprägter Leberzirrhose.*

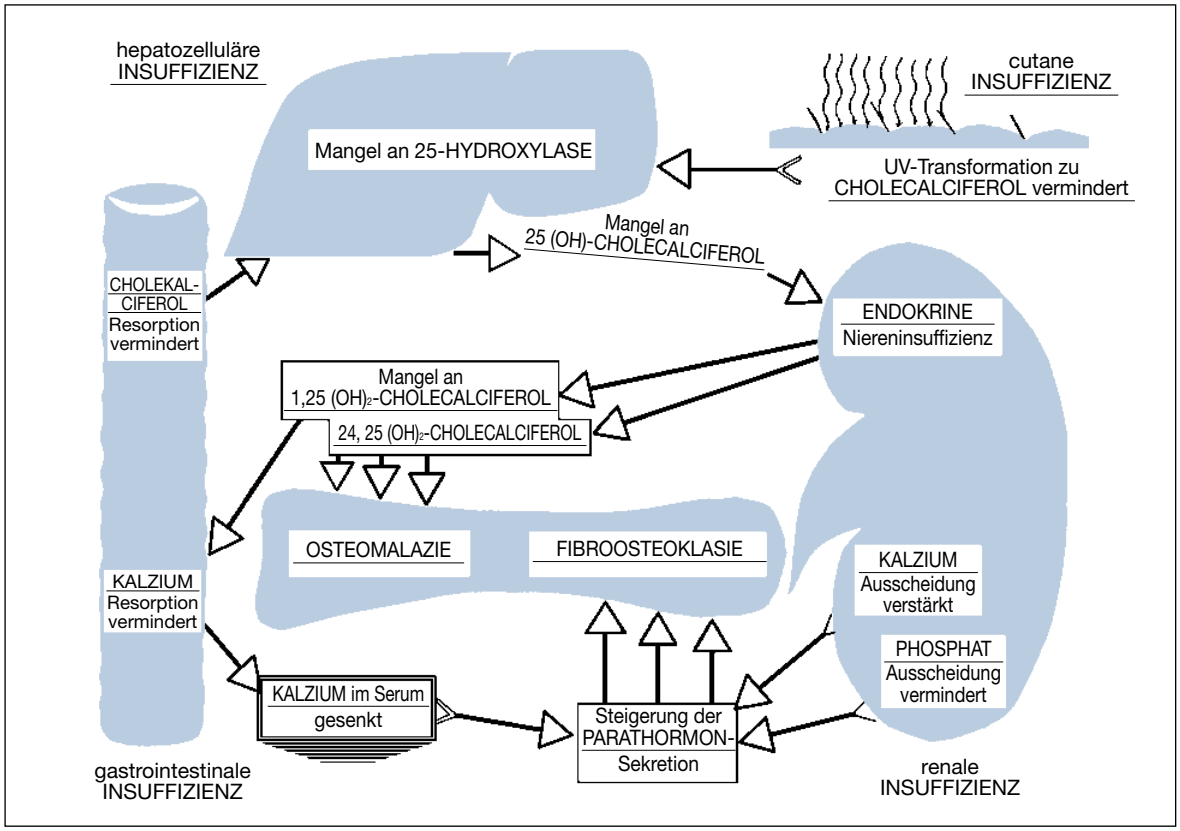


Abb. 20.12 Schematische Darstellung der Metabolisierung von Vitamin D zum D-Hormon ($1.25(OH)_2$Vitamin-D_3) und der Störungsmöglichkeiten – kutan, intestinal, hepatogen und renal.

▶ *Gestörter Metabolismus von 25(OH) Vitamin D_3 zum D-Hormon $1,25(OH)_2$ Vitamin D_3 durch einen 1-alpha-Hydroxylase-Mangel bei chronischer Niereninsuffizienz mit Versagen des endokrinen Bereichs der Nieren.*

Neben der durch einen Vitamin D_3- bzw. D-Hormonmangel bedingten Osteomalazie kann sich diese Mineralisationsstörung des Knochens auch bei langdauerdem Phosphatmangel entwickeln. Hier ist die hypophosphatämische Osteomalazie bei Phosphatdiabetes durch einen angeborenen oder erworbenen Tubulusschaden mit exzessiv ungeregelter Phosphatausscheidung zu nennen. Als angeborener Defekt ist der *Amino-Gluco-Phosphatdiabetes* meist mit anderen tubulären Funktionsstörungen (de Toni-Debré-Fanconi-Syndrom) kombiniert.

Die *distal tubuläre Azidose*, z. B. als Folge einer Hypergammaglobulinämie bei chronisch rheumatischen Erkrankungen oder bei schwerer Hyperthyreose ist ein anderer erworbener Tubulusdefekt der Nieren, der auch mit einer Osteomalazie kombiniert sein kann.

Schließlich ist noch die schwere *Aluminium-induzierte Osteomalazie bei chronischer Niereninsuffizienz* als Folge der Behandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern zu nennen. Hier wird die Verkalkung des neugebildeten Knochens durch die Ablagerung von Aluminium an der Mineralisationsfront blockiert.

Symptomatik. Eine diffuse *Schmerzhaftigkeit* im Bereich des gesamten Skeletts verbunden mit einer schmerzhaften Muskelschwäche bis hin zu Watschelgang und Bettlägerigkeit, *Knochenverbiegungen mit O- und X-Beinen*, einem *Glockenthorax* und einem *Kartenherzbecken* sowie eine Rumpfverkürzung, eine *Kyphose der BWS* prägen das klinische Bild der Osteomalazie. Die klinische Gesamtsymptomatik kann durch das Grundleiden bestimmt werden (Malassimilationssyndrom, chronische Niereninsuffizienz), so daß erst relativ spät an die schwere Osteopathie gedacht wird. In einigen Fällen steht aber auch die Osteomalazie klinisch im Vordergrund.

Diagnostik. Die oben genannten typischen klinischen Zeichen der Osteomalazie geben Anlaß zu



Abb. 20.13 Typische Looser-Umbauzonen in den Metakarpalknochen I und IV (Pfeil) bei schwerer Osteomalalzie



Abb. 20.14 Schwere Knochendestruktion im Grundglied des 4. Fingers und zystoide Destruktion im Köpfchen des Metakarpale III im Röntgenbild der linken Hand einer 48jährigen Frau bei einem primären Hyperparathyreoidismus – sogenannter „brauner Tumor" (Grundglied 4. Finger) und periostale Resorption am Mittelglied des 3. Fingers volar (Pfeil).

Untersuchungen des Calcium- und Phosphatspiegels, der alkalischen Phosphatase, möglichst auch des Knochenisoenzyms im Serum sowie der Calcium- und Phosphatausscheidung im Urin. Die Bestimmung des Serumgehaltes an 25 (OH) Vitamin D_3 ergänzt die Labordiagnostik. Röntgenologisch ist an den schmerzhaften Stellen des Skeletts oder an den Prädelektionsstellen Becken, Unterarme, Unterschenkel, Vorfuß und Rippen nach atypischen Frakturen im Sinne von Looser-Umbauzonen (kalksalzarme, schmale Areale im Bereich der genannten Knochen, die zur völligen Diskontinuität führen können) zu suchen (Abb. 20.13).

Besteht ein Nachweis dieser Looserschen Umbauzonen, ein Calciummangel in Serum und Urin, einer Erhöhung des Isoenzyms der alkalischen Phosphatase, so ist die Verdachtsdiagnose Osteomalazie zu stellen.

Gesichert wird die Diagnose durch die Histologie im unentkalkten histologischen Hartschnitt. Bei dieser Untersuchung kann auch differentialdiagnostisch die Einbeziehung eines Hyperparathyreoidismus quantifiziert werden (vergleiche dazu Abb. 20.13 und 20.14).

Differentialdiagnostisch sind vor allem Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber, der Nieren sowie die Hypophosphatasie zu erwägen und durch entsprechende gezielte Untersuchungen auszuschließen. Diese relativ aufwendige Diagnostik, die neben Laboruntersuchungen auch sonographische, computertomographische und endoskopische Verfahren sowie Bilanzanalysen des Calcium- und Phosphatmetabolismus erfordern, sind für eine kurative Therapiestrategie notwendig.

Der Verlauf und die Prognose der Osteomalazie hängen in hohem Maße von der Effizienz der Therapie ab. Gelingt es, den Calcium- und Vitamin-D-Mangel zu beheben, kann mit einer Ausheilung der Erkrankung gerechnet werden. Knochenverbiegungen und deformiert verheilte Knochenbrüche bleiben. Wird die eigentliche pathogenetische Störung nicht behoben, d.h. der Mineral- bzw. Vitaminmangel nicht ständig optimal ausgeglichen, entwickelt sich ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus, der wieder andere Therapiestrategien erfordert. *Unbehandelt führt die Osteomalazie zu chronischem körperlichen Siechtum, zu muskulärer und neurologischer Insuffizienz.*

Die Therapie der Osteomalazie hat zum Ziel, die Mängel an Calcium und Vitamin D, in einzelnen Fällen auch an Phosphat oder an D-Hormon, zu beseitigen. Ist die Ursache ein alimentärer Mangel, sollte eine orale Vitamin-D_3-Substitution mit 1000–10 000 IE pro Tag für 10 Tage unter Kontrolle des Calciumgehaltes in Serum und Urin erfolgen. Dies ist eventuell 2–3mal zu wiederholen.

Bei einer Malassimilation im Bereich von Magen, Dünndarm, Pankreas und Leber sollte die Vitamin-D-Substitution parenteral erfolgen (8–10 Tage 1 Ampulle Cholecalciferol intramuskulär und dies 2–4mal im 1. Behandlungsjahr) zusammen mit einer Calciumsubstitution (etwa 500–1000 mg Ca^{++}/d) – immer mit entsprechenden Kontrollen des Calciumspiegels im Serum und Urin.

Stellt der D-Hormonmangel bei chronischer Niereninsuffizienz die pathogenetische Basis dar, so ist eine Substitution mit 1,25$(OH)_2$Cholecalciferiol angezeigt. Diese Behandlung sollte einem Spezialisten mit entsprechender Erfahrung vorbehalten bleiben. Ist ein chronischer Phosphatmangel wie beim Phosphatdiabetes oder einem anderen Tubulusdefekt die Ursache, sind kontinuierliche, über 24 Stunden verteilte Phosphatgaben (z. B. alle 3 Stunden = 8 × 1 Dragee Reducto-spezial® in Kombination mit Vitamin D in hoher Dosierung [besser mit D-Hormon]) angezeigt.

Bei der renal tubulären Azidose ist neben Vitamin-D- und Calciumgaben die Urinalkalose auszugleichen.

Diagnostik und Behandlung der Osteomalazie des Erwachsenen sollen möglichst durch einen Endokrinologen oder Osteologen erfolgen.

20.3.3 Hyperparathyreoidismus

20.3.3.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie nichtossärer Manifestationen des Hyperparathyreoidismus (HPT) s. Kapitel 15.

Die Knochenveränderungen beim HPT werden klinisch als Osteodystrophia cystica fibrosa generalisata und histologisch als tunnelierende Fibroosteoklasie bezeichnet.

Eine chronische Überproduktion von Parathormon (PTH) kann zu Symptomen und morphologischen Veränderungen in Nieren, Skelett, Intestinum, Muskulatur und ZNS führen. Störungen des Calciumhaushaltes sowie der Regulation des Serumcalciumspiegels bilden das die Organveränderungen verbindende Prinzip.

Die Übersekretion kann durch fehlenden Feedback bei der primären oder tertiären Form verursacht werden.

Bei der sekundären Form ist die PTH-Übersekretion in erster Linie Folge eines Calciummangels.

Epidemiologie. Durch die Einführung der automatisierten Calciumbestimmung hat sich die epidemiologische Situation des HPT deutlich gewandelt. Derzeit ist mit einer jährlichen Inzidenz von 20–30 Erkrankungen auf 100 000 Einwohnern zu rechnen. Deutlich weniger Patienten werden aber mit Organstörungen klinisch manifest. Die routinemäßige Serumcalciumanalytik führt zu einer wesentlich frühzeitigeren Erkennung des primären HPT. Dadurch werden schwere Krankheitsbilder heute kaum noch gesehen. Frauen erkranken 2–3mal häufiger am primären HPT als Männer. Die sekundären, regulativen Formen des HPT sind in ihrer Häufigkeit etwas anders als der primäre HPT einzuordnen. Durch Zunahme der Patienten mit chronischer Dialysebehandlung und subtotaler und totaler Magenresektion in der Tumorbehandlung, teilweise mit Pankreas- und Dünndarmteilresektion, vergrößert sich ständig die Zahl und der Anteil schwerer Formen der renalen und gastrointestinal bedingten Osteopathien.

Ätiologie.

Ursache der PTH-Übersekretion beim primären/tertiären HPT ist die Entwicklung einer Hyperplasie aller Nebenschilddrüsenzellen oder die Ausbildung von einzelnen Adenomen, wobei der eigentliche Anlaß der Gewebsvermehrung noch unklar ist.

Die Überproduktion von PTH in diesen Fällen erfolgt entweder durch eine vom Spiegel des ionisierten Calciums völlig unabhängige PTH-Produktion oder die Einzelzelle reagiert noch auf den Calciumfeedback, aber der Stellmechanismus dafür ist in den Zellen verändert. Es sind höhere Spiegel des ionisierten Calciums erforderlich, um die PTH-Produktion zu bremsen.

Der *sekundäre HPT* ist im Prinzip die regulative Folge eines chronischen Calciummangels.

Dabei dominieren eine mangelhafte Calciumabsorption bei Vitamin-D- und/oder D-Hormon-Mangel, eine Hemmung der Calciumausscheidung und unterschiedliche Störungen des Phosphatstoffwechsels. Die Chronizität dieses Prozesses führt in einzelnen Fällen zu Autonomie im Sinne des primären HPT, dann aber als *tertiärer HPT* bezeichnet.

Pathogenese. Im Prinzip führt der erhöhte PTH-Spiegel durch Aktivierung der 1-alpha-Hydroxylase in der Niere zur Aktivierung von $1.25(OH)_2$Vitamin-D_3 und dadurch zur gesteigerten aktiven Calciumabsorption aus dem Darm. Der Knochenumbau wird erheblich beschleunigt. Die Calciumausscheidung wird gedrosselt, die tubuläre Phosphatexkretion gesteigert. Hypercalcämie und Hypophosphatämie sind die Folgen! In der frühen Phase der Erkrankung wird aber trotz gesteigerter Calciumrückresorption insgesamt mehr Calcium durch die Polyurie ausgeschieden. Diese Phase des primären HPT ist besonders für die *Nierensteinbildung* prädestiniert. In heute seltenen Spätfällen des primären HPT dominiert in vielen Situationen die negative Bilanz des Knochenumbaues entweder als diffuser Knochenabbau mit den klinischen Zeichen der Osteopenie oder als lokale Knochendestruktion in Form sogenannter „brauner Tumoren“ (Abb. 20.14). Histologisch zeigen fast alle Skelettanteile eine erhebliche Knochenumbausteigerung. Zahlreiche Osteoblasten bilden oft nur minderwertiges Geflechtosteoid, das als Geflechtknochen nur mangelhaft mineralisiert wird. Osteoklasten finden sich neben Resorptionshöhlen auch im fibrosierten Knochenmark (Abb. 20.15).

Die zum *sekundären HPT* führenden pathogenetischen Mechanismen sind in Bezug auf die jeweilige Organerkrankung umzusetzen:

1. Der Parathormonspiegel im Serum wird vom Serumspiegel des ionisierten Calciums bestimmt. Dieser ist abhängig vom Gesamtserum-Calcium und der Eiweißbindung des Calciums sowie vom Calcium-Phosphat-Produkt.
2. Parathormon stimuliert die 1-alpha-Hydroxylase in der Niere zur vermehrten Bildung von $1.25(OH)_2$Vitamin-D_3. Erhöhte $1.25(OH)_2$ Vitamin-D_3-Spiegel im Serum bremsen die PTH-Sekretion.
3. Die Stufen der Aktivierung des Vitamin-D_3 zum D-Hormon über
   – die Umwandlung von Dehydrocholesterol (in der Haut) durch UV-Licht zu Cholecalciferol = Vitamin-D_3 (Cholecalciferol ist auch ein Nahrungsbestandteil),

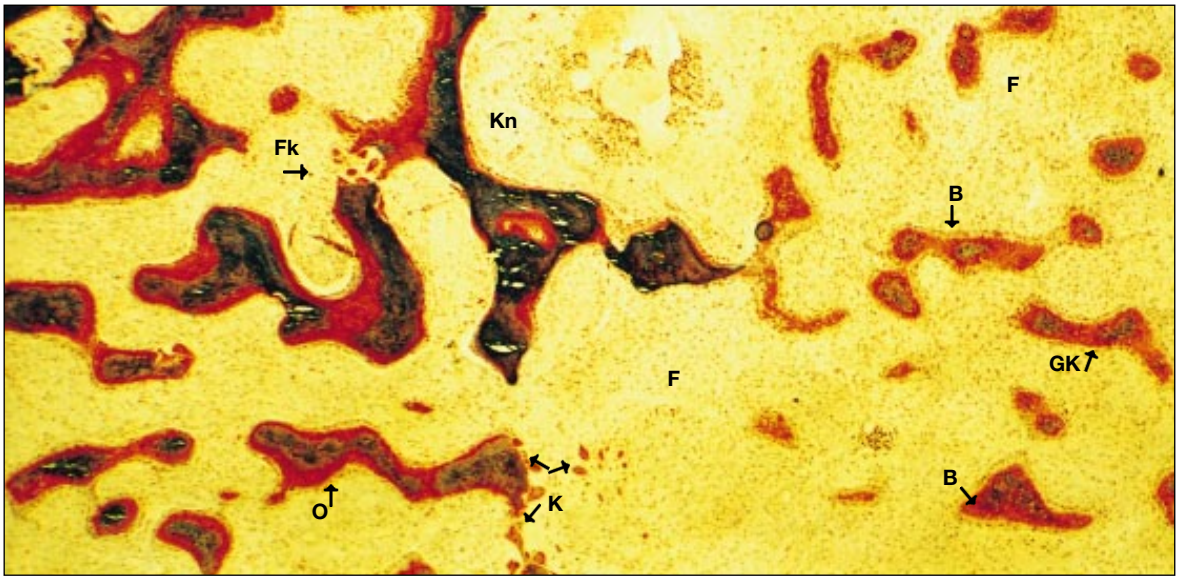


Abb. 20.15 Primärer Hyperparathyreoidismus – Histologie mit Strukturen des völligen Knochenumbaues.
Trichrom-Färbung nach Ladewig: Es sind nur noch Reste der normalen mineralisierten Spongiosastruktur (Kn) nachweisbar. Der Umbau des Knochens ist an der Aktivierung der Osteoblasten (B) und der Osteoklasten (K) sowie an der Osteoidvermehrung (rot) erkennbar. In zahlreichen neuen Knocheninseln sind sowohl Geflechtknochen (zartblau = GK) als auch Geflechtosteoid (rot) erkennbar. Das Knochenmark ist fast völlig fibrosiert. Die typische tunnelierende Fibroosteoklasie tritt hier in den Hintergrund (FK).

– die 25Hydroxylase der Leber wandelt Cholecalciferol zu 25(OH)Vitamin-D_3 um,
– die 1-alpha-Hydroxylase der Niere wandelt 25(OH)Vitamin-D_3 zu 1.25$(OH)_2$Vitamin-D_3 = D-Hormon um.

4. Bei intaktem Magen-Darm-Trakt wird die aktive Calcium- und Phosphatabsorption erhöht durch 1.25$(OH)_2$Vitamin-D_3 mehr als durch 25(OH)Vitamin-D_3 und mehr als durch Vitamin-D_3.
5. Bei normaler Nierenfunktion steigert PTH die Phosphatausscheidung und bremst die Calciumausscheidung.
6. Das Calcium-Phosphatprodukt im Serum ist entscheidend für die normale Mineralisation: Ist es zu hoch, entstehen extraossäre Verkalkungen (Abb. 20.16), ist es zu niedrig, ist die ossäre Mineralisation vermindert.

20.3.3.2 Renale Osteopathie
(Siehe auch Kapitel 13 – Nephrologie)

Die renale Osteopathie bzw. die renale Osteodystrophie umfaßt Skelettsyndrome und Alterationen des Mineralstoffwechsels in Verbindung mit der chronischen Niereninsuffizienz.

Ausgangspunkte der Erkrankung sind Störungen der Homöostase des Calcium-, Phosphat-, Magnesium- und Oxalsäurestoffwechsels sowie der Syntheserate von 1,25$(OH)_2$Vitamin-D_3. Schaltstelle für die Art und die Schwere der Skeletterkrankung ist die durch ionisiertes Calcium und 1,25$(OH)_2$ Vitamin D_3 geregelte PTH-Produktion.

Epidemiologie. Durch die Zunahme chronischer Dialyseverfahren bei Kranken mit chronischer Niereninsuffizienz und die durch Transplantation nicht in jedem Falle komplett korrigierbare renale Osteopathie vergrößert sich die Zahl dieser Skeletterkrankung ständig. Modifikationen der adjuvanten konservativen Therapie der renalen Osteopathie können das Erscheinungsbild und die Schwere der Erkrankung verändern.

Pathogenese.

Bei frühen Stadien der Niereninsuffizienz mit mäßiger Einschränkung des Glomerulumfiltrats dominiert ein latenter Mangel an 1.25$(OH)_2$Vitamin-D_3.

Die Folgen sind verminderte Bremsung der PTH-Sekretion (s. o. 2.), verminderte Calcium- und Phosphatabsorption aus dem Darm (s. o. 4.) also erhöhtes PTH und leicht vermindertes Phosphat im Serum (s. o. 5.) bei noch normalem Serumcalcium.

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit Untergang zahlreicher Nephrone ist die endogene 1.25$(OH)_2$Vitamin-D_3 Produktion exzessiv eingeschränkt (s. o. 3.).

Eine Suppression der Nebenschilddrüse fehlt, es entwickelt sich die Hyperplasie (s. o. 2.). Die aktive Calcium- und Phosphatabsorption im

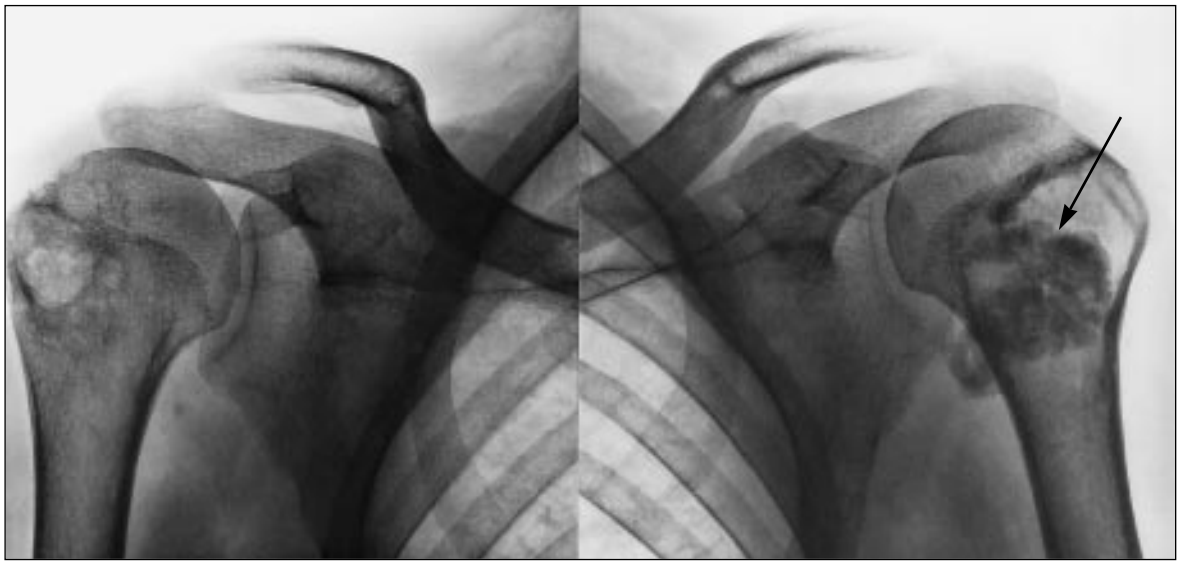


Abb. 20.16 Renale Osteopathie: Röntgenbilder beider Schultern. Knöcherne Destruktionen in beiden Humerusköpfen, links mit grobscholliger Weichteilverkalkung (Pfeil)



Abb. 20.17 Feinfokus-Röntgenaufnahme der linken Hand eines 29jährigen Dialysepatienten. Es fällt neben der erheblichen Strukturreduktion und -auflockerung der Kortikalis der Metakarpalia (Pfeil) auch die subperiostale Resorption des Knochen an den Mittelgliedern der Finger von II und III auf (Pfeil).

Darm kann von 25(OH)Vitamin-D_3 nur mangelhaft übernommen werden, es entwickelt sich eine Hypocalcämie (s. o. 4.). Eine Steigerung der Phosphatausscheidung durch PTH ist nicht mehr möglich, es kommt zur Phosphatretention (s. o. 5.). Die Hypocalcämie stimuliert die Nebenschilddrüsen, es entwickelt sich der PTH-Exzeß (s. o. 1.). Das Calcium-Phosphat-Produkt ist erhöht (s. o. 6.) und steigert durch Ca/PO_4-Ausfällungen den Calciummangel. Der PTH-Exzeß führt am Knochen zum Abbau im Sinne der Fibroosteoklasie (Abb. 20.15–20.18).

Modifizierend auf die renale Osteopathie wirkt eine erhöhte Aluminiumkonzentration, das sowohl an der Mineralisationsfront im Knochen als auch in der Nebenschilddrüse abgelagert wird und so die Umbaudynamik des Knochens sowie die Mineralisation erheblich behindert. Das morphologische Bild der renalen Osteopathie kann so vom exzessiven HPT über eine schwere durch Aluminium bedingte Osteoidose bis zu einer adynamen Osteoporose reichen.

Symptomatik. Sie kann entsprechend vielfältig sein. Muskel- und Knochenschmerzen bei der Osteoidose, heftige Gelenkschmerzen bei extraossärer Verkalkung und Frakturen von Wirbelkörpern, Becken und gelegentlich auch von Extremitätenknochen prägen das klinische Bild.

Diagnostik. Die gesamte Palette der pathogenetischen Störungen ist zu erfassen, wobei für einige sonst beim HPT sehr verläßliche Parameter wie PTH, Osteocalcin, Crosslinks und Prokollagen-I-Peptid die Kumulation durch die gestörte renale Elimination zu berücksichtigen ist. Auch kann auf Urinparameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels nicht zurückgegriffen werden. Labortechnische Eckdaten sind ionisiertes Calcium und Phosphat im Serum sowie 1.25$(OH)_2$Vitamin-D_3 und PTH. Auch der Grad der Azidose muß bedacht werden. Ein exaktes Zustandsbild der Knochenveränderungen ist bis heute nicht sicher darzustellen. Röntgenologisch sind bei exzessiven Zeichen des HPT (periostale Resorption an den Phalangen [Abb. 20.16, 20.17], Osteolysen am Akromioklavikulargelenk [Abbildung 20.18], Auflockerung der Schädelkalotte) oder bei sehr deutlichen Loose-Umbauzonen als Zeichen der Osteomalazie (Abb. 20.13 und Abb. 20.19) diagnostisch sichere Hinweise möglich. Das Ausmaß der Osteoidose, die schwere Aluminiumosteopathie oder die adyname Osteoporose sind exakt nur histologisch-histomorphometrisch zu differenzieren (ebenso wie der beginnende HPT).

Differentialdiagnostik. Neben der mit dem Alter verbundenen Osteoporose (postmenopausal, senil) kommen eine Heparin-induzierte Osteoporose und Knochenveränderungen bei Oxalose (selten) bei chronischer Niereninsuffizienz als Ursache einer generalisierten Osteopathie in Betracht. Auch die Amyloidose (z. B. durch β_2–Mikroglobulinablagerungen) ist bei der Osteopathie, speziell bei gelenknaher Ausprägung, zu bedenken.

Der Verlauf ist bei renaler Osteopathie weitgehend durch das für die Niereninsuffizienz eingesetzte Therapieverfahren und die Substitution der entsprechenden Mangelerscheinungen be-

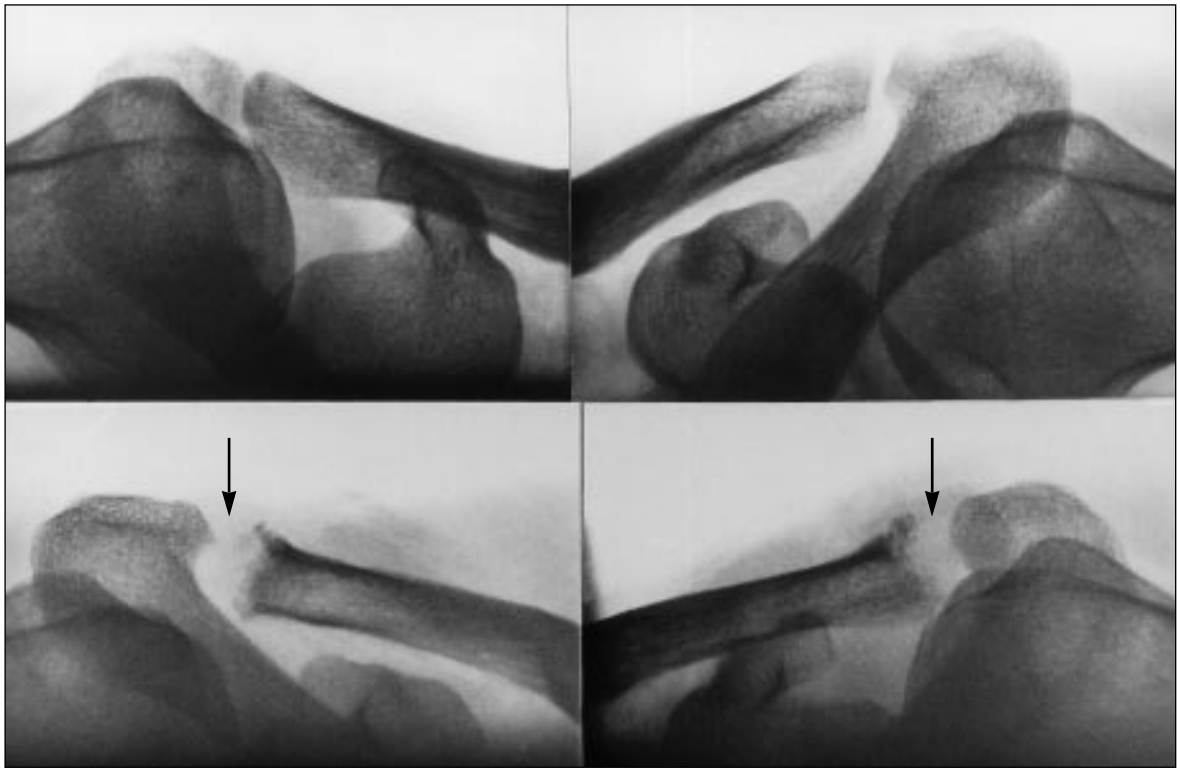


Abb. 20.18 Röntgenaufnahmen der Akromio-Klavikurlarregionen eines 33jährigen Dialysepatienten vor der Dialysebehandlung (oben) und nach Ausprägung eines schweren sekundären HPT. Die Osteolysen im Bereich der distalten Klavikula sind deutlich erkennbar (Pfeil).

stimmt. Gelingt eine gute Phosphatrestriktion ohne aluminiumhaltige Phosphatbinder, so ist eine schwere Osteomalazie nicht zu erwarten. Läßt sich die Hypocalcämie durch eine frühzeitige Gabe von D-Hormon (= $1.25(OH)_2$Vitamin-D_3) in Grenzen halten, gelingt es mit Bolusgaben vom D-Hormon die Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und damit den PTH-Exzeß zu bremsen oder zu verhindern. Läßt sich das Calcium-Phosphatprodukt in vertretbarem Rahmen halten (2–3fache der Norm), wird die Osteopathie kein entscheidendes klinisches Kriterium.

Prognose. Heilung oder langfristige Vermeidung der renalen Osteopathie ist heute weder bei konservativer Therapie der chronischen Niereninsuffizienz noch bei Hämodialyse oder Peritonealdialyse bei den meisten Kranken zu erwarten. Die Nierentransplantation bringt auch nicht in jedem Falle eine schnelle Heilung, da sowohl die eingeschränkte Tubulusfunktion (Phosphatverlust bis hin zum Phosphatdiabetes) wie auch die gestörte Regulation der D-Hormonsekretion im Transplantat nicht immer zu vermeiden sind.

Therapie. Gute diätetische Führung mit deutlich reduzierter Phosphatzufuhr, möglichst wenig oder keine Verwendung von aluminiumhaltigen Phosphatbindern, frühzeitige Substitution des D-Hormonmangels ($1.25(OH)_2$Vitamin-D_3) zur Vermeidung ausgeprägter Hypocalcämien, D-Hormon-Bolus-Gaben zur Bremsung der Nebenschilddrüsenhyperplasie und des PTH-Exzesses, ausreichende Calciumsubstitution vor allem in den Spüllösungen bei der Dialyse und Vermeidung zu hoher Dosen langwirkender Heparine.

Präventionsstrategien für die renale Osteopathie sind in jedem Stadium der Niereninsuffizienz individuell zu entwickeln.

20.3.3.3 Intestinal bedingter sekundärer Hyperparathyreoidismus

Länger bestehende Störungen der Calcium- und Fettverdauung führen zu einem Calcium- und Phosphatmangel im Serum und einem Defizit an Vitamin-D_3 sowie einem zu geringen Depot an 25(OH) Vitamin-D3. Der regu-



Abb. 20.19 Röntgenaufnahme von Looser-Umbauzonen seit 1 Jahr, gedeutet als „nicht heilende" komplette Unterarmfraktur, bei einer 59jährigen Frau mit schwerer intestinaler Osteopathie bei Zustand nach Magenteilresektion nach Billroth II vor 23 Jahren.

lativ nicht kompensierbare Calciummangel kann Anlaß zur Entwicklung eines sekundären HPT sein.

Epidemiologie. Angaben über die Häufigkeit dieser Form des sekundären HPT sind unterschiedlich. Für den Zustand nach Magenteilresektion nach Billroth II schwanken die Angaben zur Häufigkeit einer konsekutiven Osteopathie zwischen 5 und 20 %. Dabei sind Beobachtungszeiten und Form der Osteopathie noch sehr different. Die ätiopathogenetischen Kenntnisse der Entwicklung einer Osteopathie nach Magenresektionen, bei chronischer Pankreatitis oder einheimischer Sprue sind weniger klar als bei der renalen Osteopathie.

Pathogenese. Die Entwicklung der Osteopathie ist bei den genannten Erkrankungen nicht zwingend. Der Grad der Malassimilation und die Lokalisation der Störung haben entscheidenden Einfluß auf die Frage, wann sich die Osteopathie ausprägt und in welcher Form, als Osteomalazie oder als sekundärer HPT. Dabei sind wichtige Parameter der gleichzeitige Mangel an Calcium, Phosphat, Vitamin D und Serum-Eiweiß bzw. Albumin.

Ist der Phosphatmangel weniger gravierend als der Calciummangel und ist das ionisierte Calcium deutlich vermindert bei meist normalem 1.25$(OH)_2$Vitamin-D_3, ist mit der Entwicklung des sekundären HPT zu rechnen.

Bei Kranken mit einer Teilresektion nach Billroth II wird dieser Zustand erst nach etwa 10 bis 15 Jahren erreicht (nach totaler Gastrektomie nach 5–7 Jahren). Klinisch manifest wird die Osteopathie ohne ein gezieltes Präventionsprogramm erst 15–25 Jahre post operationem, also in einer Periode in der meist nicht mehr primär an die vorausgegangene Magenoperation gedacht wird. Für die Entwicklung einer Osteomalazie ist wahrscheinlich die etwa gleichschwere Calcium- und Phosphatresorptionsstörung (extrem niedriges Calcium-Phosphat-Produkt) bei erheblichem 25(OH)Vitamin-D_3-Mangel anzuschuldigen.

Symptomatik. Es dominieren Knochenschmerzen in stark belasteten Bereichen, besonders der Extremitäten, verbunden mit Muskelschwäche, Untergewicht und meist sehr schlecht heilenden Frakturen vor allem an den distalen Gliedmaßen (Abb. 20.19) und im Beckenbereich. Typische knöcherne Zeichen eines HPT wie braune Tumoren und diffuse Osteopenie mit verdünnter Kortikalis sind selten.

Diagnostik. Richtungsweisend sind die anamnestischen Angaben zu vorausgegangenen Magen- oder Darmoperationen. Stuhlfrequenz (pro Tag > 3) und Stuhlgewicht (> 500 g/d) zusammen mit der Stuhlbeschaffenheit (voluminöse, breiige fettglänzende Stühle) und das Gewichtsdefizit zeigen das Malassimilationssyndrom an. Bei den Laborbefunden fallen die niedrigen Calcium-, Phosphat- und Albuminwerte im Serum auf. Ist der Albumin-korrigierte Calciumwert des Serums ≤ 2,1 mmol/l, so wird eine Osteopathie besonders dann sehr wahrscheinlich, wenn das Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase den Normbereich um das Zweifache übersteigt.

Gleichzeitig finden sich ein niedriger 25(OH)Vitamin-D_3-Spiegel bei erhöhtem PTH und meist sehr niedrigem Kreatinin im Serum. *Findet sich ein 2fach erhöhtes PTH, ist ein sekundärer HPT wahrscheinlich.*

Art und Umfang der Osteopathie ist aber weder aus den Laborwerten noch aus den Röntgenbefunden sicher zu schließen. Eine histologisch-histomorphometrische Untersuchung des Knochens, insbesondere für die differentialdiagnostische Abgrenzung des Grades der Osteoidose, wird dann notwendig. Bei den genannten ursächlichen Erkrankungen (von schwerer atrophischer Gastritis über Magenteilresektion nach Billroth I und II und komplette Magenresektionen bis zu schwerer chronischer Pankreatitis und dem Spruesyndrom) mit Zeichen einer Myo- und Osteopathie rechtfertigt der zu erzielende Behandlungserfolg die exakte Diagnostik bis hin zur Histomorphometrie. Außerdem ist eine gastroenterologische Diagnostik mit Gastroduodenoskopie und Schleimhautbiopsie in Magen und Duodenum unerläßlich.

Verlauf, Prognose. Ohne therapeutisches Eingreifen führt die Osteopathie zu Invalidität und Pflegebedürftigkeit durch Muskelinsuffizienz, nicht heilende Frakturen (Abb. 20.19) und Knochenverbiegungen.

Therapie.

Es gilt, die für die Osteopathie entscheidenden pathogenetischen Störungen durch *Vitamin-D_3-Substitution* unter Umgehung des Magen-Darm-Kanals (parenteral) zu verbessern.

Zu empfehlen ist das Auffüllen der meist völlig entleerten 25(OH)Vitamin-D_3-Depots mit 3×10 Injektionen von je 100 000 E Vitamin D_3 intramuskulär im ersten Behandlungsjahr. Gleichzeitig ist das *tägliche Calciumangebot auf mindestens 1500 mg Ca^{++}* in Form von Brausetabletten oder Trinkampullen – nicht als Milch! – zu steigern. Parallel zur medikamentösen Therapie ist die Ernährung zu optimieren – bei magenresezierten Patienten Verteilung auf 6–8 kleinere Mahlzeiten, bei Sprue die konsequente Einhaltung glutenfreier Kost. Langfristig persistierende Frakturen heilen nach 3–8 Monaten. Der Aufbau der Muskelkraft und normaler Bewegungsabläufe ist eine zusätzliche *physiotherapeutische Aufgabe*. Behandlung und Rehabilitation erfordern Geduld und Konsequenz. Die Effektivität der Therapie ist zu kontrollieren an Gewichtsverhalten, Stuhlfrequenz und Stuhlgewicht, am Albumin-korrigiertem Serumcalciumwert, der alkalischen Knochenphosphatase, der Calciumausscheidung im Urin und dem 25(OH)Vitamin-D_3-Spiegel im Serum.

20.4 Reflex-(Algo-)Dystrophie, Sudeck-Syndrom

Das Krankheitsbild umfaßt regionale heftige Schmerzen mit auf diese Region begrenzter entzündlich-dystrophischer Reaktion der Weichteile und des Knochens als Folge vorausgegangener Knochenbrüche, „banaler" Traumata wie Distorsionen oder akute Schwellungen in einem vorgelagerten Gelenk (z. B. Kniegelenkserguß). Selten tritt es auch als idiopathische Form mit unbekannter Ursache auf.

Ätiologie. Ursache ist eine erheblich gestörte Mikrozirkulation in dem befallenen Bereich, die wahrscheinlich durch Fehlverarbeitung von lokalen Unfallfolgereaktionen auch unter Mitwirkung psychischer Einflüsse entsteht.

Die Symptomatik ist bestimmt durch einen relativ plötzlich einsetzenden, heftigen, unter Belastung zunehmenden, umschrieben lokalisierten Schmerz verbunden mit Schwellung, livider Verfärbung der Haut, die zunächst warm ist, nach Tagen bis Wochen kalt und feucht erscheint.

Diagnose. Zunächst Weichteilschwellung, röntgenologisch nach Wochen stark fleckige Entkalkung aller Knochen des befallenen Bereiches, sog. Radiergummiphänomen (Abb. 20.20); später allgemeine Atrophie und Funktionseinschränkung, die manchmal funktionell gravierender ist, als es morphologisch nach dem Röntgenbild zu erwarten wäre.

Verlauf. Spontanverlauf über 2–4 Monate kann zur Heilung führen oder in das sogenannte *chronische Sudeck-Syndrom* mit langbleibender Weichteil- und Knochenatrophie übergehen.

Therapie. Möglichst frühzeitige Entlastung der betroffenen Gliedmaße (Gips, Zinkleim, Schiene lösen). Vorsichtige Ruhigstellung mit Streichmassagen und langsamem Bewegungsaufbau, psychisch positive Stimulation, eventuell antidepressive Therapie. Zur Blockade von Schmerz und Knochenabbau haben sich tägliche Calcitonininjektionen über 2–3 Wochen, danach



Abb. 20.20 Sudeck-Syndrom: Röntgenaufnahme des Fußes einer 56jährigen Frau, 8 Monate nach Distorsion im Sprunggelenk. Erhebliche Reduktion der Knochenstruktur mit teilweise verwaschener Zeichnung.

in größeren Abständen, auch in Kombination von Corticosteroiden bewährt. Das chronische Sudeck-Syndrom bedarf der intensiven Physiotherapie sowie psychotherapeutischer Betreuung.

20.5 Ostitis deformans, Morbus Paget

Der Morbus Paget ist eine lokalisierte Störung im Remodelling des Knochens mit abnormer Steigerung des Knochenabbaues und konsekutiver Anbauerhöhung, wobei diese Umbausteigerung atypische, mosaikartige Knochenstrukturen, Vergrößerung und Verformung der befallenen Knochen bedingt.

Knochen- und Gelenkschmerzen sowie Bewegungseinschränkungen können das klinische Bild prägen, jedoch verlaufen manche Erkrankungen über Jahrzehnte auch völlig symptomfrei.

Epidemiologie. Der Morbus Paget gehört zu den eher seltenen Erkrankungen. In Deutschland wird je nach Sensitivität der Diagnostik mit einer Inzidenz von 4–50 Fällen auf 100 000 Einwohner gerechnet; > 40 Jahre steigt die Inzidenz auf bis zu 300 Fällen an.

Ätiologie. Erreger dieser „slow virus infection" der Osteoklasten ist sehr wahrscheinlich das Virus der Hundestaupe bzw. eine Mutante davon.

Pathogenese. Die Osteoklasten nehmen an Größe und Aktivität zu, die Zahl der Zellkerne wächst auf mehr als 11. Der gesteigerte Abbau induziert einen erhöhten Anbau. Die Knochenumbaueinheiten werden dicht gepackt, mosaikähnlich; die normale belastungsorientierte Knochenstruktur geht verloren; der Knochen wird deformiert und nimmt meist an Größe zu. Die Struktur wird in der Regel dichter, kann aber auch deutlich reduziert sein.

Symptomatik. Etwa die Hälfte der Erkrankungen verläuft symptomlos und wird meist zufällig entdeckt. Beeinflußt der Umbauprozeß die Statik der Wirbelsäule, des Beckens oder der Extremitäten, dann veranlassen Muskel-, Gelenk- oder Nervenkompressionsschmerzen den Weg zum Arzt. Die typischen Schädelveränderungen bedingen häufig Schwerhörigkeit oder sogar Ertaubung.

Diagnostik. Kennzeichnend ist die Erhöhung der alkalischen Phosphatase, besonders des Knochenisoenzyms auf das 2–40fache. Röntgenologisch wird das Bild durch den Umbau der Struktur einzelner Knochen oder Knochenteile geprägt. Knochen- und Gelenkgrenzen werden aber in der Regel respektiert. Szintigraphisch findet sich eine erhebliche, streng lokalisierte Knochenumbausteigerung.

Die Histologie (nur bei Sarkomverdacht notwendig) bietet die typische Umbausteigerung mit sehr kernreichen Osteoklasten und der resultierenden Mosaikstruktur.

Differentialdiagnose. Alle knochenstrukturverändernden Tumoren, besonders osteoblastische Metastasen (Prostata, Mamma, Schilddrüse), Paget-Sarkom und Hyperparathyreoidismus sind oft nur histologisch zu differenzieren.

Verlauf. Die Umbaustörungen einzelner Knochen oder Knochenteile bei M. Paget sind im Prinzip gut mit dem Leben vereinbar. Instabilität des deformierten Knochens kann zu Gelenkaffektionen bis hin zur Unbeweglichkeit führen. Frakturen in den veränderten Knochen sind nicht selten. Nervale Kompressionen können erhebliche Beschwerden verursachen, auch als Lumbalgie und Ischialgie. Schwerhörigkeit sowie Gon- und Coxarthrose können das Bild prägen und bestimmen das therapeutische Vorgehen. Eine maligne Entartung ist nach 10 bis 20 Jahren als *Paget-Sarkom* möglich.

Therapie. Symptomatisch sind Analgetika oder Antirheumatika gegen Osalgien und Arthralgien anzuwenden.

Eine pathogenetisch orientierte Therapie zielt auf eine Blockade der Osteoklasten, die kurzfristig und sehr effektiv mit Calcitonininjektionen (auch mit Calcitonin-Nasenspray) zu erreichen ist. Dosierung je nach Schwere der Krankheit 100 IE/d über 3–6 Monate, danach Pause bis zum erneuten Anstieg der alkalischen Phosphatase oder in Intervallen von zweitäglich bis einmal wöchentlich. Für Langzeitbehandlungen ist der Einsatz der Bisphosphonate rationeller. Bei Bisphosphonaten der 1. und 2. Generation ist eine tägliche Gabe von etwa 5 mg/kg KG (Etidronat) oder 800–1 600 (bis 3 200) mg Clodronat bis zur Remission angezeigt, maximal für 6 Monate. Gelingt mit einem dieser Verfahren die Remission nicht, ist eine Kombination von Calcitonin mit einem Bisphosphonat oft hilfreich. Indikatoren für die Effektivität sind Beschwerden und vor allem die Höhe der alkalischen Phosphatase. Bei annähernd normaler Aktivität der alkalischen Phosphatase oder Absenkung auf mindestens 50 % des Ausgangswertes ist eine Therapiepause angezeigt, um den normalen Knochenumbau nicht auf Dauer zu blockieren.

Orthopädisch-chirurgische Behandlungen sind bei Frakturen, Gelenkdestruktionen oder neurologischen Komplikationen angezeigt.

20.6 Entzündliche Knochenerkrankung, Osteomyelitis

Eine Entzündung des Knochens (Osteomyelitis) bezieht angrenzendes Gewebe mit ein oder geht von diesem aus (Osteomyelitis mit Periostitis). Dabei bietet das intraossäre Gefäßsystem mit seinem sehr geringen perivaskulären Raum der Ausbreitung einer Entzündung nur wenig Platz. Durch den entzündlichen Verschluß der Havers-Kanälchen kommt es zu Devitalisierung des Knochens mit nachfolgender Sequester-Bildung. In der Regel breitet sich die Entzündung rasch im Markraum und/oder im Periostbereich aus und verursacht Schmerz, Fieber und Leukozytose.

Epidemiologie. Die Osteomyelitis ist seit der Einführung der Antibiotikatherapie selten und betrifft meist die langen Röhrenknochen oder die Wirbelkörper.

Ätiologie, Pathogenese. Ist die Osteomyelitis Folge einer traumatischen Eröffnung des Markraumes, so kommen ursächlich alle Eitererreger in Frage. Hat eine solche Verletzung nicht stattgefunden, liegt eine hämatogene Keimabsiedlung vor, wobei der direkte Ursprung der Keime nicht immer sicher zu ermitteln ist. Als Ausgangsherd kommen besonders eine chronische Karditis, eine chronisch rezidivierende, eitrige Arthritis und Implantate (Gelenk-, Knochen-, Zahn-, Gefäß- oder Herzklappen-Prothesen) in Betracht.

Als Erreger spielen in erster Linie Staphylokken eine Rolle, weiterhin auch Streptokokken, Salmonellen, Brucellen und Tuberkelbakterien. Die Krankheitsdynamik und die spezifische Morphe der Gewebsveränderung bei Tuberkulose führt zu der Abgrenzung als sogenannte „spezifische Osteomyelitis“.

Symptomatik. Lokale bzw. lokalisierte, belastungsunabhängige Schmerzen in der Wirbelsäule oder im Bereich von Extremitätenknochen sind verbunden mit Fieber und Leukozytose, bei exponierten Knochen mit lokaler Schwellung und Entzündung.

Diagnostik. Durch typische Entzündungszeichen (Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild, im Elektropherogramm alpha-2- und beta-Globulinerhöhung, deutlich erhöhtes CRP, erhebliche Beschleunigung der BSR und Fieber) und die bildgebenden Verfahren ist die Diagnose und die Lokalisation des Herdes möglich. Eine gezielte Gewebeentnahme zur bakteriologischen Differenzierung ist anzustreben, wenn keine Keime durch Blutkulturen zu ermitteln sind. Dies gilt im besonderen, wenn sich die Symptomatik langsam und relativ undramatisch entwickelt (oft über Wochen bis Monate), so daß der Verdacht auf eine



Abb. 20.21 Röntgenbild des rechten Kniegelenkes einer 40jährigen Frau mit multiplen kartilaginären Exostosen als dominant familiäres Merkmal in 3 Generationen.

tuberkulöse Osteomyelitis gegeben ist und bei allen Osteomyelitiden im Bereich der Wirbelkörper.

Differentialdiagnostisch sind aseptische Knochennekrosen (siehe Kapitel 19 – Rheumatologie) abzugrenzen. Hierbei ist die Magnetresonanztomographie speziell in der Frühphase vor den ersten sicheren Röntgenzeichen hilfreich!

Therapie.

Eine gezielte antibiotische Behandlung führt in der Regel zur Ausheilung.

Dabei ist an eine hochdosierte keimspezifische Behandlung eine Langzeitmetaphylaxe von 6 bis 12 Monaten je nach Keimart mit einem besonders „knochengängigem“ Antibiotikum anzuschließen.

Der Grad der Knochenzerstörung hängt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Ermittlung des richtigen Keims ab.

Zu kurze, nicht keimspezifische Behandlungen können zur chronischen Osteomyelitis führen. Diese wird durch Sequesterbildung begünstigt. Eine chirurgische Intervention kann hier notwendig sein. Der „Pottsche Buckel“ als Spätfolge einer tuberkulösen Osteomyelitis oder die Gliedmaßenteilamputation wegen chronisch eiternder Osteomyelitis mit Funktionsstörungen sind heute vermeidbar.

20.7 Konstitutionelle Knochenerkrankungen

Veränderungen der normalen körperlichen Konstitution können auch eine ossäre Ursache haben. Dabei spielen Entwicklungstörungen, Veränderungen der Zusammensetzung der Knochenmatrix und Störungen des Knochenumbaues eine Rolle, wobei diese lokalisiert, monostisch, polyostisch oder generalisiert auftreten. Es sind meist Krankheiten, die angeboren sind, teilweise eine genetische Determination erkennen lassen und bereits bei der Geburt oder erst später zufällig entdeckt werden. Für alle diese Störungen sind pathogenetisch orientierte Behandlungsprinzipien nicht bekannt. Insgesamt sind es seltene Erkrankungen, die meist mit Eigennamen der Erstbeschreiber verbunden sind. Die Therapie konzentriert sich in der Regel auf die chirurgische Erhaltung normaler Körperfunktionen.

20.7.1 Osteochondrodysplasien

20.7.1.1 Chondrodysplasie

Störungen des Übergangs vom Knorpel zum Knochen, z. B. im Bereich der Wachstumsfugen der Röhrenknochen, teilweise auch der Wirbelkörper, ergeben verschiedene Formen des *Zwergwuchses*.

20.7.1.2 Erkrankungen durch anarchische Entwicklung von Knorpel- und Fasergewebe

Es kommt unter anderem zu multiplen kartilaginären Exostosen (Abb. 20.21) oder zu Enchondromen (Abb. 20.22) mit einem begrenzten Risiko zur malignen Entartung.



Abb. 20.22 Röntgenbild der linken Hand eines 55jährigen mit multiplen Enchondromen im III. und IV. Strahl.



Abb. 20.23 Gesicht einer 27jährigen Frau mit einer Osteogenesis imperfecta tarda, Typ Lobstein. Bisher 27 Knochenbrüche. Auffallend sind die blauen Skleren.

20.7.1.3 Fibröse Knochendysplasie

Bei dieser lokalen, in einem oder mehreren Knochen auftretenden Fehlentwicklung des Knochengewebes entsteht metaplastisch nur Faserknochen. Am häufigsten befallen sind Rippen, Femur, Tibia und Becken. Röntgenologisch imponiert eine fleckige, teilweise zystische, sehr unregelmäßige Mineralisation. Differentialdiagnostisch ist ein Tumor oft nur durch Histologie auszuschließen.

20.7.2 Anomalien der Knochendichte

20.7.2.1 Osteogenesis imperfecta, Osteopsatyrosis, Glasknochenkrankheit

Diese angeborene Verminderung der Knochenmasse und -struktur ist durch eine Störung der Kollagenzusammensetzung bedingt, wodurch eine erhebliche Frakturneigung resultiert.

Es werden im wesentlichen 2 Typen der Erkrankung differenziert:

Die *Osteogenesis imperfecta congenita* (Typ Vrolik) ist eine autosomal rezessiv verlaufende schwere Erkrankung, die in der Regel vor dem Erwachsenenalter zum Tode führt. Die Kinder werden schon mit Frakturen geboren und sterben an der meist extremen körperlichen Behinderung.

Die *Osteogenesis imperfecta tarda* (Typ Lobstein) ist eine autosomal dominante Erkrankung mit einer großen Variationsbreite der klinischen Manifestation, insbesondere Frakturanfälligkeit, blaue Skleren (Abb. 20.23) und Schwerhörigkeit durch Otosklerose. Die Anamnese offenbart zahlreiche Frakturen besonders im Kindesalter bis zur Pubertät und im Lebensabschnitt nach dem 50. Lebensjahr. Es gibt *larvierte* Formen, denen die Schwerhörigkeit fehlt oder jene, die eine geringe Frakturzahl haben, aber eine ausgeprägte Otosklerose entwickeln. Familienstudien offenbaren latente Formen, die klinisch praktisch nicht auffallen. Es gibt für die Diagnostik kein biochemisch charakteristisches Merkmal. Röntgenologisch dominiert beim Erwachsenen die Osteopenie, beim Kind fällt der Mangel an Primärspongiosa, verbunden mit einer verbreiterten Säulenknorpelzone auf. Die Frakturheilung ist in der Regel nicht gestört. Die Behandlung ist schwierig; es wurden mit wechselndem Erfolg Versuche mit Fluor gemacht. Entscheidend sind heute bei bekannter Familien-

anamnese die genetische Beratung und die Frühschwangerschaftskontrolle zur Vermeidung der Erkrankung.

20.7.2.2 Osteopoikilie

In der Regel wird die Osteopoikilie zufällig bei Röntgenaufnahmen des Skeletts auf Grund multipler fleckiger Verdichtungen der Spongiosastruktur (Abb. 20.24) unbekannter Ursache entdeckt. Die Veränderungen sind meist klinisch nicht relevant.

20.7.2.3 Melorheostose

An einzelnen Röhrenknochen entwickeln sich periostale unregelmäßige Verdickungen, die im Röntgenbild an heruntergelaufene, festgewordene Tropfen an einer Wachskerze erinnern. Diese Veränderungen können mechanische Bewegungshindernisse bilden und so klinisch auffällig werden. Ein Knochentumor ist immer auszuschließen.

20.7.2.4 Diaphysäre Knochendysplasie (Camurati-Engelmann-Syndrom)

Kennzeichnend ist eine symmetrische, teilweise erhebliche Kompaktaverdickung der langen Röhrenknochen, verbunden mit einer Sklerose bzw. Hyperostose des Schädels. Die meist schwach entwickelte Skelettmuskulatur und die Folgen der Hyperostose des Schädels (Schwerhörigkeit, Amaurose) prägen das klinische Bild.

20.7.2.5 Osteopetrosis Albers-Schönberg

Das autosomal dominant oder rezessiv vererbbare Leiden ist charakterisiert durch eine ausgeprägte, meist generalisierte Osteosklerose (Abb. 20.25) mit Einengung des Markraums. Spontanfrakturen sind nicht selten. Der Knochen weist eine hohe Struktur- und Mineraldichte auf. Bei der oft fleckigen hohen Mineraldichte handelt es sich entweder um verkalkte Knorpelreste oder um Folgen einer Insuffizienz bzw. eines Mangels an funktionstüchtigen Osteoklasten mit hoher Strukturdichte der Spongiosa und breiter Kortikalis. Die dadurch bedingte Einengung des Markraums kann in seltenen Fällen zur Hepato-Splenomegalie und zur Anämie führen. Meist ist die Erkrankung symptomlos.

20.7.2.6 Hypertrophe Osteoarthropathie Pierre-Marie-Bamberger

Das angeborene Syndrom umfaßt periostale Knochenneubildung an den Extremitätenknochen verbunden mit Schwellung und Schmerzen in diesem Bereich, gepaart mit einer Hautver-



Abb. 20.24 Röntgenbild der linken Hand einer 45jährigen Frau mit multiplen, runden Spongiosaverdichtungen – typischer Zufallsbefund einer Osteopoikilie.



Abb. 20.25 Röntgenbild des Thorax einer 18jährigen Frau mit extrem dichten Knochenstrukturen als Zeichen der Osteopetrose.



Abb. 20.26 Röntgenbild der linken Schulter eines 32jährigen Mannes mit einem Chondrosarkom im Bereich der Skapula – Muster wie „Pfeffer und Salz".



Abb. 20.27 Röntgenaufnahme des linken Kniegelenkes eines 19jährigen Mannes wegen einer traumatischen Patellafraktur. Als Zufallsbefund ein Knochenfibrom im distalen Femur.

dickung im Gesicht und an den Händen als Pachydermoperiostose. Als paraneoplastisches Syndrom ist es mit Bronchialkarzinom oder Mesotheliom verbunden.

20.7.3 Dysostosen

Diese Fehlbildungen in Form von Verkleinerungen oder Fehlen einzelner Skelettabschnitte spielen bei Schäden in der Embryonalzeit (Medikamenteneinnahme der Mutter) eine Rolle. Ein Beispiel ist die Phokomelie (extreme Verkleinerung der oberen Extremitäten) als Folge der Contergan-Einnahme.

20.8 Knochentumoren

Primäre, im Bereich der Knochen entstandene Tumoren sind von Metastasen meist extraossärer Karzinome abzugrenzen. Eigentliche Knochentumoren sind im Vergleich zu myelogen oder extraossär entstandenen Tumoren selten. Die Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren konnte durch Schaffung eines nationalen und internationalen Knochentumorregisters und spezieller onkologischer Zentren deutlich verbessert werden. Primäre Knochentumoren sind in der Regel Erkrankungen einzelner Knochen oder Skelettregionen, die von den verschiedenen Gewebsstrukturen des Skeletts ihren Ausgang nehmen können. Die folgende tabellarische Auflistung soll einen orientierenden Überblick geben (Tab. 20.1 bis 20.5).



Abb. 20.28 Röntgenbild des linken Hüftkopfes eines 59jährigen Mannes mit einem Hämangioendotheliom.

Tabelle 20.1 Chondrogene Tumoren des Knochens differenziert nach charakteristischen Merkmalen.

	Chondrogene Tumoren		
Merkmal	**Osteochondrom**	**Enchondrom**	**Chondrosarkom**
Ausgangsgewebe	Epiphysenknorpel	Dysplasie der zentralen Wachstumsplatte	benigne Chondrome
Form	hakenförmige Exostosen	medulläre Aufhellung, dünne Kortikalis-Lamelle	aufgehellte Läsionen, verwaschen, gesprenkelt wie „Pfeffer und Salz“
Charakter	gutartig	gutartig	maligne
Entartung	in 30%	in 1–10%	
Altersverteilung/ Jahrzehnt	2.	2.–5.	4.–6.
Geschlechtsverteilung	mehr Männer	gleich	M : F = 1,5 : 2
Therapie	radikale Entfernung	Entfernung bei Malignität	radikale Entfernung bis Amputation
Genetische Bindung	autosomal dominant	keine	keine
Abbildung	20.23	20.24	20.28

Tabelle 20.2 Osteogene Tumoren des Knochens differenziert nach charakteristischen Merkmalen.

	Osteogene Tumoren		
Merkmal	**Osteom**	**Osteoid-Osteom**	**Osteosarkom**
Ausgangsgewebe	Fehlbildung von Knochen (Hamartom oder reaktiv auf Trauma bzw. Infekt)	Osteoid-Osteoblastenkeim	Primärtumoren oder sekundär bei M. Paget, Knocheninfarkt, nach Tumorbestrahlung
Form	scharf begrenzt, hohe Strahlendichte	umschriebene Schmerzen nachts, lokale Schwellung	Schmerzen, Schwellung, Osteolyse und/oder Sklerose Periostabhebung und Spiculae
Charakter	gutartig	gutartig	maligne
Altersverteilung/ Jahrzehnt		2.–3.	1.–2.
Geschlechtsverteilung	gleich	M : F = 3 : 1	M : F = 1,5 : 1
Therapie	keine	Exzision mit Nabel (Nidus)!	Chemotherapie vor Tumorentfernung
Genetik	als Gardner-Syndrom (multiple Osteome und Polyposis coli) dominant vererbt	keine	keine

Tabelle 20.3 Myelogene Tumoren des Knochens differenziert nach charakteristischen Merkmalen.

	Myelogene Tumore	
Merkmal	**Plasmozytom**	**Ewing-Sarkom**
Ausgangsgewebe	monoklonale, entartete Plasmazellen	Ursprungszellen unklar, nicht-mesenchymale Markzellen
Form	multiple osteolytische Rundherde oder als diffuse osteoporotische Strukturreduktion	in allen Skelettbereichen möglich, Schmerzen, Fieber, Leukozytose, Anämie, lokale Schwellung, hohe BSR, mottenfraßähnliche Veränderungen, Spikulae, zwiebelschalenartig verändertes Periost
Charakter	maligne	hoch maligne
Altersverteilung/ Jahrzehnt	ab 5.	1. – 2.
Geschlechtsverteilung	M : F = 2,5 : 1	M : F = 2 : 1
Therapie	Chemotherapie	Strahlentherapie

Tabelle 20.4 Fibrogene Tumoren des Knochens differenziert nach charakteristischen Merkmalen.

	Fibrogene Tumoren	
Merkmal	**Knochenfibrom**	**Fibrosarkom**
Ausgangsgewebe	Fibroblasten Fibrozyten des Knochens	maligne Transformation von Bindegewebszellen, sekundär bei M. Paget oder nach Bestrahlungen
Form	multizystisch mit dünnem, sklerotischen Rand Metaphysen der Röhrenknochen	Schwellung, Schmerzen, pathologische Frakturen, Osteolysen distaler Femur, proximale Tibia, Becken
Charakter	benigne	maligne
Altersverteilung/ Jahrzehnt	1. – 2.	2. – 6.
Geschlechtsverteilung	gleich	gleich
Therapie	keine	radikale Tumorentfernung
Abbildung	20.27	

Tabelle 20.5 Knochentumoren mit verschiedenen Ausgangsgeweben differenziert nach charakteristischen Merkmalen.

	Osteoklastärer (?) Tumor	**Hämangiogene Tumoren**	
Merkmal	**Riesenzelltumor**	**Hämangiom**	**Hämangiosarkom**
Ausgansgewebe	Ursprung unbekannt, osteoklastär?	Blutgefäße	Hämangiome
Form	chronische, tiefsitzende Schmerzen, z.T. wie Arthropathie pathologische Frakturen, große Aufhellungszone im Knochen, Kortikalis von endostal arrodiert	rundliche Demineralisation der Spongiosa, verdickte vertikale Bälkchen, vor allem in Wirbelsäure und Schädel, Größenzunahme des Wirbelkörpers, symptomarm!	Osteolyse mit verwaschener Begrenzung, Kortikalis perforiert, multiple Tumoren oft wie „Seifenblasen“ im Knochen, Wirbelsäule wird sehr selten befallen
Charakter	benigne maligne Entartung in etwa 10%	benigne maligne Entartung möglich	maligne
Altersverteilung/ Jahrzehnt	3. – 5.	alle	alle
Geschlechtsverteilung	etwa gleich	M < F	M : F = 1 : 2
Therapie	chirurgisch radikale Entfernung	nur bei Entartung Entfernung	Bestrahlung und radikale Entfernung
Genetik	keine	keine	keine
Abbildung		20.27	

Neben diagnostischen sind auch genetische und therapeutische Hinweise vermerkt. Röntgenbilder von Knochentumoren siehe Abbildungen 20.26 bis 20.28. Bei Verdacht auf einen solchen Tumor sollte ein entsprechender Spezialist konsultiert werden.

Weiterführende Literatur

Adler, C.-P.: Knochenkrankheiten. Diagnostik, makroskopische, histologische und radiologische Strukturveränderungen des Skeletts. Thieme, Stuttgart 1983

Avioli, A. L., Krane, S. M.: Metabolic Bone Disease and Clinical Realted Disorders. 2nd ed., Saunders Co., Philadelphia – London – Toronto – Montreal 1990

Burri, C., Neubauer, R.: Infektion von Knochen und Gelenken. Huber, Bern 1989

Delling, G.: Endokrine Osteopathien: Morphologie, Histomorphometrie und Differentialdiagnose. Veröffentlichungen aus der Pathologie, Heft 98, Fischer, Stuttgart 1975

Dominok, G. W., Knoch, H. G.: Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochenkrankheiten. Fischer, Jena 1977

Favus, M. J.: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism of the American Society of Bone and Mineral Research. 2nd ed., Raven Press, New York 1993

Haaga, J. R., Zerhouni, E., Lanzieri, C.: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the whole Body. Mosby, St. Louis 1995

Keck, E., Kruse, H.-P.: Osteoporose, Klinik – Diagnostik – Therapie. Fischer, Jena – Stuttgart 1994

Malluche, H. H., Faugere, M. C.: Atlas of Mineralized Bone Histology. Karger, Basel – München – Paris – London – New York 1986

Ringe, J. D.: Osteoporose. Thieme, Stuttgart – New York 1995

Schwiegk, H. (Hrsg.): Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 6, Teil 1: Klinische Osteologie (Kuhlencordt, F., Barthelheimer, H.). Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1980

Taybi, H.: Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias. Mosby, St. Louis 1995

Treheaven, J. G., Wiernik, P. H.: Color Atlas of Bone Marrow Transplantation. Mosby, St. Louis 1995

21 Krankheiten durch physikalische Einflüsse

K. RUPPE

21.1 Lärm 1133

21.2 Mechanische Schwingungen 1135
21.2.1 Schwingungen am Hand-Arm-System 1136
21.2.1.1 Gelenkschäden 1136
21.2.1.2 Vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom 1137
21.2.2 Mechanische Schwingungen mit Wirkung auf den ganzen Körper 1138

21.3 Krankheiten durch mechanische Einwirkungen 1140
21.3.1 Erkrankungen der Menisken 1140
21.3.2 Erkrankungen der Schleimbeutel 1142
21.3.3. Erkrankungen der Wirbelsäule 1142

21.4 Krankheiten durch ionisierende Strahlen 1142

21.5 Krankheiten durch nichtionisierende Strahlung 1144
21.5.1 Ultraviolett-Strahlung 1145
21.5.2 Laser 1146
21.5.3 Ultraschall 1146

21.6 Krankheiten durch klimatische Einflüsse 1147
21.6.1 Hitze 1149
21.6.2 Kälte 1151

Weiterführende Literatur 1153

21.1 Lärm

Lärm ist Schall, der unerwünscht, belästigend oder störend ist sowie schädigende Wirkungen haben kann.

Der Hörbereich des Menschen reicht von 16 Hz bis 20 000 Hz.

Expositionsmöglichkeiten. In Tabelle 21.1 sind Beispiele für Schalldruckpegel angeführt.

Pathogenese. Lärm wirkt auf das Innenohr (aurale Wirkung), kann aber auch über eine Mitbeteiligung der Formatio reticularis und anderer subkortikaler Strukturen extraaurale Wirkungen hervorrufen.

Jahrelange Lärmeinwirkung (Grenzwert: 85 dB[A]) führt zu einer Zerstörung der peripheren Perzeptionsorgane für Schall, den Haarzellen in der Cochlea.

Die einwirkenden Schallereignisse wirken nach Weiterleitung von Luftschwingungen an das Flüssigkeitssystem der Endolymphe in der Cochlea als hydrodynamische Welle und erregen die sich im Endolymphschlauch befindlichen Haarzellen. Die tiefen Schallfrequenzen werden in der oberen Cochleawindung wahrgenommen, die hohen Frequenzanteile des Schalls können sich auf Grund ihrer hohen Geschwindigkeit und des sich dadurch ergebenden hohen Widerstandes nicht so gut ausbreiten und werden daher im basalen Teil der Cochlea perzipiert.

Die Einwirkung von Lärm auf das Innenohr ist ein „chronisches, akustisches Trauma“, das durch die Zerstörung der Haarzellen zur Schwerhörigkeit führen kann.

Die Wirkung verschiedener Lärmqualitäten wie intermittierender Lärm, Lärm mit starken Impulsen, diskontinuierlicher Lärm ist umstritten.

Symptomatik.
TTS = *Temporary Threshold Shift*
= *Reversible Hörschwellenverschiebung.*
PTS = *Permanent Threshold Shift*
= *Irreversible Hörschwellenverschiebung.*

Beginn der Erkrankung mit einer Anhebung der PTS im Audiogramm bei 4 kHz (sog. C-5-Sen-

Tabelle 21.1 Beispiele für Schalldruck

Hörempfindung	Schalldruck-pegel (in Dezibel [dB])	Schallin-tensität (in W/m^2)
Hörschwelle (bei 1 kHz)	0	10^{-12}
Blätterrauschen	20	10^{-10}
Leiser Tischventilator	20	10^{-10}
Normale Unterhaltung	60	10^{-6}
Lautes Rufen	80	10^{-4}
Aufbrechhammer	100	10^{-2}
Start eines Düsen-flugzeuges	120	10^{-1}
Schmerzgrenze	130	10

ke), seltener bei 6 kHz (Abb. 21.1). Diese Veränderungen sind anfänglich schmal und breiten sich mit fortdauernder Lärmeinwirkung zunächst zu den höheren Frequenzen aus, später werden auch die tiefen Frequenzen einbezogen. Das bedeutet, der Betroffene hört zuerst hohe Töne schlecht, später werden auch die tiefen Töne (Sprache) nicht mehr gehört. Diese erworbene Schwerhörigkeit ist von der Presbyakusis abzugrenzen.

Klinische Symptome des lärmbedingten Innenohrschadens:

- Schwerhörigkeit (definiert ab PTS-Anstieg auf 40 dB bei 3 kHz im Reintonaudiogramm)
- Fehlendes Diskriminationsvermögen
- Verzerrung von Tönen, insbesondere hoher Töne.
- Tinnitus
- Positives Recruitment-Phänomen.

Diagnostik.

Die Schwerhörigkeit hat soziale Bedeutung, wenn normale Umgangssprache aus einer Entfernung von weniger als 1 m nicht mehr verstanden wird. Audiometrisch kann der Grad der Schwerhörigkeit (PTS-Anstieg) exakt bestimmt werden.

Das Diskriminationsvermögen, d. h. das selektive Verstehen von Worten aus einem Gemisch von Schallereignissen (klassische Situation: Ansagen auf Bahnhöfen oder in Flughäfen) wird mit dem Sprachaudiometer geprüft.

Das positive Recruitment-Phänomen beruht auf einem unterschiedlichen Verlauf der Reizstärke-Erregungs-Kennlinie zwischen äußeren und inneren Haarzellen in der Cochlea. Bei den inneren Haarzellen verläuft diese Kennlinie wesentlich steiler. Bei einer geringen Zunahme der Reizstärke kommt es daher zu einer deutlich stärkeren Zunahme der Erregung.

Der Lärmschwerhörige hört unterhalb seiner Hörschwelle nichts, wird jedoch die Hörschwelle erreicht, so empfindet er durch das Recruitment-Phänomen eine geringe Zunahme der Lautstärke als vollen Laut. Praktisch wirkt sich das so aus, daß der Lärmgeschädigte auf eine Frage in normaler Lautstärke nicht reagiert; wenn die Frage in größerer Lautstärke gestellt wird, beschwert sich der Schwerhörige, daß man ihn so „anschreit“. In der Diagnostik der Lärmschwerhörigkeit sind Tests in Anwendung, denen das Recruitment-Phänomen zugrunde liegt (SISI- oder Luscher-Test).

Verlauf. *Die Lärmschwerhörigkeit entwickelt sich über jahrelange Expositionszeiten phasenhaft.*

Phase der Gewöhnung:
Nach Beginn der Exposition gewöhnt sich der Beschäftigte allmählich an den Lärm. Die PTS ist gering ausgeprägt.

Phase der Kompensation:
Das ist die Phase der besten Verträglichkeit. Diese Phase kann 8 bis 15 Jahre dauern. Die PTS ist nur gering verändert.

Phase des Zusammenbruchs:
Ohne erkennbare zusätzliche Ursachen verschlechtert sich das Hörvermögen in relativ kurzer Zeit ganz erheblich (innerhalb 1–5 Jahre). Die PTS verschlechtert sich gravierend.

Phase der Sättigung:
Trotz anhaltender Lärmbelastung verschlechtert sich das Gehör nicht mehr wesentlich. Die bereits stark angestiegene PTS bleibt auf dem hohen Niveau erhalten.

Typisch für den lärmbedingten Innenohrschaden ist, daß der Schaden fast nie bis zur völligen Taubheit fortschreitet. Ein Hörrest ist in der Mehrzahl der Fälle noch nachweisbar.

Differentialdiagnose. Die Berufsanamnese führt zur korrekten Diagnosestellung. Hinweisend auf

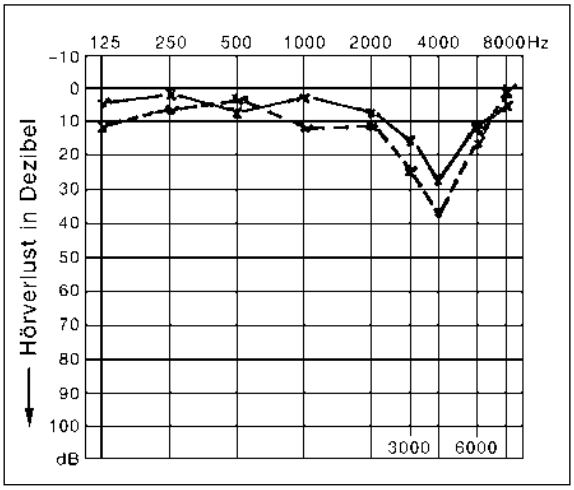


Abb. 21.1 Audiogramm mit C-5-Senke, beginnende Schwerhörigkeit

lärmbedingte Schwerhörigkeit sind: Beidseitigkeit des Schadens, Recruitment, typischer Kurvenverlauf im Audiogramm, gleichartiger Verlauf der Luft- und Knochenschalleitung.

In neuerer Zeit kommt es gelegentlich zum Innenohrschaden aus nichtberuflicher Ursache, z. B. bei Leuten, die sich langzeitig mit Walkman-Geräten Musik in sehr hoher Lautstärke anhören.

Therapie. Eine Therapie der Innenohrschwerhörigkeit im engeren Sinne gibt es nicht. Eine Korrektur des Hörvermögens mit Hörgeräten durch Nutzung des Hörrestes ist in gewissen Grenzen möglich.

Prävention. Im Vordergrund der Prävention sollten technische Maßnahmen zur Vermeidung von Lärm stehen.



Abb. 21.2 Lärmschutzmittel (Foto: K. de Riese)

Bei Beurteilungspegeln ab 85 dB(A), für Schwangere ab 80 dB(A), müssen Hörschutzmittel angewandt werden.

Um die Minderung der Schalleinwirkung auf die Ohren zu erreichen, erhalten die Beschäftigten (kostenlos) Gehörschützer, die unter Berücksichtigung der erforderlichen Größe der Schalldämmung, der speziellen Bedingungen am Arbeitsplatz, aber auch des notwendigen Tragekomforts auszuwählen sind. Angeboten werden Kapselgehörschützer, Kopfbügel und Gehörschutzstöpsel. Bei hohen Schallintensitäten werden Schutzhelme, die gleichzeitig Luft- und Knochenleitung dämpfen, eingesetzt (Abb. 21.2).

Für Lärmarbeiter werden arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen entsprechend dem berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G 20 gefordert.

Extraaurale Lärmwirkungen. Generell löst ein akustisches Signal eine allgemeine Aktivierung aus. Durch Lärm werden ergotrope Reaktionen ausgelöst. Bisher fehlen schlüssige Beweise, daß Lärm Krankheiten (außer der cochlearen Wirkung) hervorrufen kann.

Lärm ist jedoch ein Störfaktor und kann dadurch über

- Schlafstörungen,
- Störungen der mentalen Leistungsfähigkeit und
- Störungen des sozialen Wohlbefindens

das Befinden der Betroffenen negativ beeinflussen.

21.2 Mechanische Schwingungen

Mechanische Schwingungen (Synonym: Vibrationen) sind Bewegungen eines festen Körpers. Sie werden beschrieben durch den Schwingweg (Amplitude), die Schwinggeschwindigkeit und die Schwingbeschleunigung. Je nach Anzahl der Bewegungen pro Sekunde (Hz = Frequenz) haben Vibrationen unterschiedliche Auswirkungen im biologischen Gewebe.

Als Resonanz- oder Eigenfrequenz wird der Frequenzbereich bezeichnet, der ein System des Körpers zum Mitschwingen anregt.

Da Schwingungen aus allen Richtungen auf den Organismus einwirken können, wird nach VDI 2057 eine Systematisierung durchgeführt.

Danach gibt es vertikal, sagittal und horizontal einwirkende Schwingungen (Abb. 21.3 und 21.4).

Die Wirkung von mechanischen Schwingungen wird differenziert nach:

- Schwingungen am Hand-Arm-System und
- Ganzkörperschwingungen.

21.2.1 Schwingungen am Hand-Arm-System

Erkrankungen der Knochen und Gelenke durch preßluftbetriebene Geräte wie Hämmer oder Bohrer im Bergbau gehören zu den älteren Berufskrankheiten. Seit 1929 sind diese Krankheiten in der Liste der Berufskrankheiten enthalten.

Expositionsmöglichkeiten. Eine große Anzahl von Beschäftigten sind mit vibrationsauslösenden Geräten gegenüber Vibrationen exponiert. Darunter sind nicht nur Preßluftwerkzeuge, sondern auch Geräte, die mit Elektro-, Benzin-, oder Dieselmotoren bestückt sind, einzuordnen. Betroffen sind:

- Bergleute
- Bauarbeiter
- Forstleute (Motorkettensägen)
- Gußputzer, Gießer
- Hammerschmiede
- Steinmetze
- Bahnarbeiter.

Die Anzahl der jährlich anerkannten Fälle von Berufskrankheiten nach Listen-Nr. 2103 liegt bei 200–300.

Grundsätzlich sind zwei Wirkungen möglich:

- Schäden an den Gelenken (Ellbogen, Handgelenke, Akromioklavikulargelenk)
- Schäden am Gefäß- und Nervensystem.

21.2.1.1 Gelenkschäden

Pathogenese.

Insbesondere durch niederfrequente Schwingungen und die Rückstöße bei Preßluftantrieb kommt es zu einer Degeneration der Gelenkknorpel.

Der Knorpel wird fasrig, es bilden sich Zysten und Spalten, die durch minderwertiges Bindegewebe ersetzt werden. Bei der Chondrosis dissecans können sich Teile des Knorpels ablösen und als freie Gelenkkörper auftreten. Neben Einbrüchen in die Knochenstruktur, Blutungen

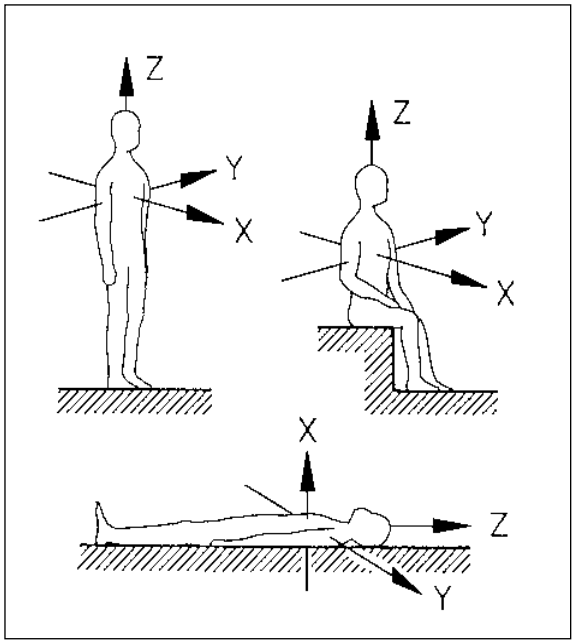


Abb. 21.3 Koordinatensystem für Ganzkörperschwingungen

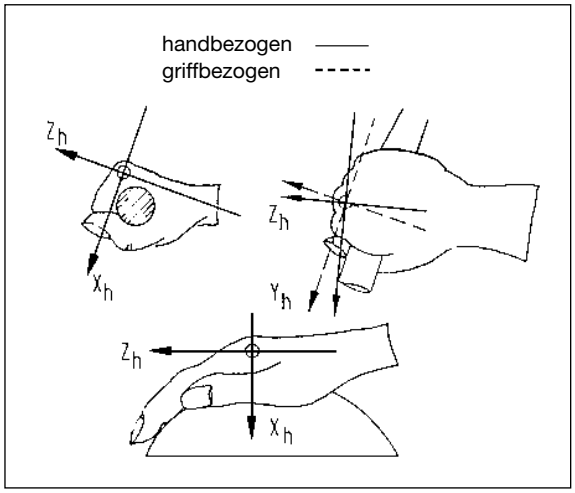


Abb. 21.4 Koordinatensystem für Hand-Arm-Schwingungen

und reaktiver Proliferation des subchondralen Bindegewebes entstehen Knochenzacken und Randwülste, die Gelenkflächen flachen sich ab.

Resultierend entsteht das Bild einer ausgeprägten Arthrosis deformans. Betroffen ist besonders das Ellbogengelenk.

Am Handgelenk sind die Veränderungen ähnlich. Gelegentlich kommt es hier zu Malazien und Nekrosen an den Handwurzelknochen (Os lunatum) oder zu Pseudarthrosen am Os naviku-

lare. Seltener ist das Akromioklavikulargelenk betroffen. Neben den Gelenkschäden werden Gefäß- und Nervenschädigungen beobachtet.

Symptomatik.

Die Betroffenen klagen über Schmerzen, Bewegungseinschränkungen an den Gelenken und Parästhesien.

Klinisch dominieren:

- Kapselschwellungen an Ellbogen und Handgelenk,
- Einschränkung der aktiven und passiven Mobilität der Gelenke
- Atrophien der Armmuskulatur (Schonhaltung)
- Minderung der groben Kraft
- Tremor
- Herabsetzung der Sensibilität.

Diagnostik. Neben der klinischen Symptomatologie ist eine radiologische Untersuchung der Gelenke in 2 Ebenen angezeigt. (Immer Vergleichsaufnahmen des anderen Arms durchführen!)

Im Röntgenbild finden sich meist ausgeprägte Veränderungen im Sinne einer Arthrosis deformans.

Verlauf.

Die Krankheit tritt meist nach etwa mindestens zehnjähriger Exposition gegenüber Vibrationen auf.

Schleichender Beginn; die Symptome treten allmählich immer stärker auf, bis letztendlich die Arbeit aufgegeben werden muß, weil sofort nach Beginn der Arbeit mit dem Gerät die Schmerzen in den Gelenken unerträglich werden.

Die Prognose ist ungünstig für die Gelenke. Die Arthrosis deformans verstärkt sich auch, wenn die Arbeit aufgegeben wird.

Differentialdiagnose. Normalerweise treten die Veränderungen der Gelenke ausgeprägt an dem Arbeitsarm auf. Auf der gegenüberliegenden Seite ist der Befund meist wesentlich geringfügiger.

Sollten beide Seiten gleich stark betroffen sein, ist nach Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zu fahnden.

Abzugrenzen wäre auch das Zervikalsyndrom. Bei der vibrationsbedingten Arthrosis ist eine Beteiligung der Wirbelsäule, besonders der Halswirbelsäule, untypisch.

Therapie. Rein symptomatisch. Die Weiterarbeit mit vibrationserzeugenden Geräten sollte untersagt werden.

21.2.1.2 Vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom

Diese Erkrankung (BK Nr. 2104) kann einzeln oder in Kombination mit Gelenkschäden auftreten.

Exposition. Alle Expositionen wie in 2.1.1 können auch ein vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom (VVS) verursachen. Das Risiko ist höher bei hochfrequenten Schwingungsbelastungen (ab 30 Hz). Kälte gilt als begünstigender Faktor.

Pathogenese. Durch Vibrationen und Kälte wird das vegetative Nervensystem der Hand gestört. Die Steuerung der Gefäße in den Fingern ist davon besonders betroffen. Dabei resultieren langanhaltende Vasospasmen der Arteriolen. Bei Fortschreiten der Krankheit werden Verdickungen der Intima der Arteriolen sowie Viskositätserhöhungen des Blutes gefunden.

Symptomatik. Zuerst selten, später häufiger kommt es zu Gefäßspasmen der Finger II bis V. Die Finger werden weiß, gefühllos und kalt. Nach einigen Minuten bis zu einer halben Stunde löst sich der Spasmus;dabei treten äußerst unangenehme Schmerzen auf. Die Anfälle werden immer häufiger und die Gefühllosigkeit der Finger persistiert. An den Fingerkuppen finden sich dann häufig Verbrennungen und Schnittwunden (Tabelle 21.2).

Diagnose. Die Diagnose ist bei Erhebung der Arbeitsanamnese (Vibration und Kälte) leicht. Zur Sicherung der Diagnose wird ein Kälteprovokationstest mit Messung der Fingertemperatur vor und nach dem Test durchgeführt.

Verlauf. Beginn der Erkrankung meist nach etwa zehnjähriger Exposition. Die Anfälle werden immer häufiger, die Taubheit der Finger prägt sich immer mehr aus, bis die Betroffenen nicht mehr in der Lage sind, ihre Geräte sicher zu führen. Die Prognose ist relativ günstig. (Cave: Erneute Vibrationsbelastung!)

Differentialdiganose. Morbus Raynaud.

Therapie. Expositionskarenz. Durchblutungsfördernde Medikamente. Wärmeanwendungen.

Prävention. Im Vordergrund stehen technische Maßnahmen zur Reduzierung der Schwingungsexposition und zur Verminderung des Gewichts der Geräte. Wünschenswert sind organisatorische Maßnahmen wie Verkürzung der täglichen Expositionszeit durch Wechsel der vibrationsbelastenden Tätigkeiten mit anderen Arbeiten unter den Beschäftigten.

Weitere präventive Maßnahmen sind das Tragen von geheizten Handschuhen, vibrationsdämpfende Handgriffe an den Geräten.

Für mechanische Schwingungen bestehen Grenzwerte (VDI-Richtlinie 2057 und ISO 5349).

21.2.2 Mechanische Schwingungen mit Wirkung auf den ganzen Körper

Ganzkörperschwingungen oder Ganzkörpervibration (GKV) können entweder über die Füße im Stehen oder im Liegen auf den Rücken oder im Sitzen auf das Gesäß einwirken. Die letztgenannte Art der Einwirkung ist am häufigsten.

Expositionsmöglichkeiten. Die Exposition gegenüber GKV in sitzender Position ist typisch für zahlreiche Tätigkeiten als Fahrer von Kraftfahrzeugen oder von mobilen Arbeitsmitteln. Die Größe der Schwingungsbelastung ist abhängig von der Federung, von der Qualität der Dämpfungscharakteristik des Fahrersitzes, dem Zustand des Untergrundes, über den das Fahrzeug fährt und von der gewählten Fahrgeschwindigkeit. Besonders hohe *Schwingungsbelastungen* bestehen bei:

- Kettenfahrzeugen
- Radladern, Raddozern
- Gradern
- Planierraupen
- Baggern
- Walzen
- Transportkarren
- Gabelstaplern
- Traktoren
- Forstmaschinen und Lkw auf Baustellen und in der Landwirtschaft auf unbefestigtem Gelände.

Schwingungsbelastungen bestehen auch bei Hubschraubern. Wasserfahrzeuge und schienengebundene Fahrzeuge wie Bahnen, Kräne u.a. verursachen dagegen nur eine geringgradige Schwingungsbelastung.

Pathogenese. Unter Berücksichtigung verschiedenster Faktoren wie

- Schwingungsparameter (Frequenz, Amplitude, Stoßhaltigkeit, Richtung)
- Körperhaltung
- aktiven und passiven Stützen des Körpers
- Dauer der Exposition

Tabelle 21.2 Symptome und Beeinträchtigungen durch VVS während verschiedener Krankheitsschäden (Taylor)

Stadien	Merkmale/Symptome	Beeinträchtigungen
0	Kein Weißwerden der Finger	keine
0T	Gelegentliches Prickeln in den Fingerspitzen	keine Arbeitsbehinderungen
0N	Gelegentliches Taubheitsempfindung in den Fingerspitzen	keine Arbeitsbehinderungen
1	Weißwerden einer oder mehrerer Fingerspitzen mit oder ohne Prickeln und Taubheit	keine Arbeitsbehinderungen
2	Weißwerden eines oder mehrerer ganzer Finger mit Taubheit auf die Winterzeit beschränkt	Leichte Beeinträchtigung im privaten und sozialen Bereich. Leichte Arbeitsbehinderung
3	Umfassendes Weißwerden der Finger meist beider Hände. Häufige Attacken sowohl im Winter als auch im Sommer	Starke Arbeitsbeeinträchtigung Starke Behinderung im privaten und sozialen Bereich
4	Symptome wie 3, jedoch noch stärker und häufiger	Beschwerden werden nicht mehr toleriert. Sehr starke Beeinträchtigung. Sofort Wechsel der Beschäftigung

- biomechanischem Verhalten des Körpers und
- dispositionellen Faktoren (Lebensalter, Geschlecht, Kondition, Vorbelastungen der Wirbelsäule u. a.)

kann es durch GKV zu verschiedenen Formen der Beanspruchung oder zur Schädigung kommen. Die wichtigste Wirkung von GKV ist auf die Wirbelsäule bei sitzender Tätigkeit gerichtet. Dabei spielen Resonanzfrequenzen (4–8 Hz), stoßhaltige Schwingungen und die Haltung des Körpers eine besondere Rolle. Die Wirbel insbesondere im Lumbalbereich werden von einwirkenden Schwingungen zwischen 3 und 5 Hz aus ihrer Lage gebracht, dabei treten Relationen und horizontale Verschiebungen der Segmente auf (Abb. 21.5). Die starken Kompressionskräfte, die durch die Schwingungen auf die Bandscheiben einwirken, können Mikrofrakturen an den Deckplatten der Wirbelkörper und Einrisse im Anulus fibrosus der Bandscheibe auslösen. Schwingungsbelastung auf den sitzenden Körper, bei starker Beugung oder Verdrehung ist als besonderer Risikofaktor zu werten.

Da die Bandscheiben im wesentlichen durch Diffusion ernährt werden, führt die Einwirkung von langandauernden mechanischen Schwingungen im Sitzen zu anhaltenden Kompressionsbelastungen mit Beeinträchtigung des Stoffwechsels im Bandscheibengewebe.

Durch Laktatakkumulation und pH-Verschiebung zu sauren Werten entsteht ein Milieu, das Enzyme der Zytolyse aktiviert. Dieser Prozeß leitet die degenerativen Veränderungen ein und hemmt gleichzeitig restitutive Bemühungen des Organismus. Auf diese Weise entsteht eine vorzeitige Degeneration der Bandscheibe mit den entsprechenden irreversiblen Folgen.

Weitere Wirkungen durch GKV werden durch verschiedene Resonanzfrequenzen ausgelöst. Thorax und Abdomen schwingen bei Frequenzen von 3–5 Hz, die Resonanzfrequenz von 4 bis 5 Hz des Magens soll Ursachen und Beschwerden in diesem Organ auslösen. Im Schrifttum werden pathologische Befunde am Magen bei Traktoristen, Schlepperfahrern u. a. beschrieben, z. B. Hypersekretion, Gastritiden und Ulzera.

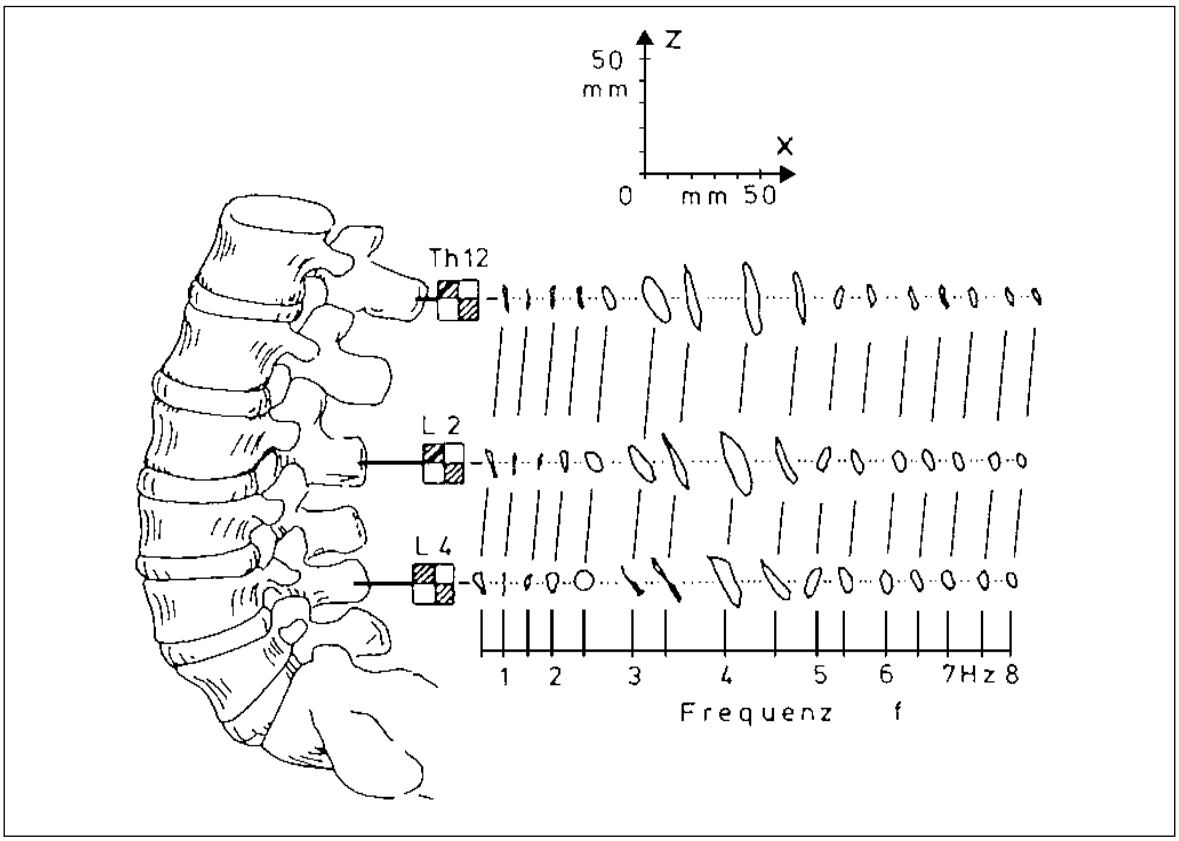


Abb. 21.5 Bewegungsformen von drei Wirbelkörpern unter vertikaler frequenzabhängiger Schwingungserregung durch den Sitz (nach Dupuis)

Kinetosen sind als Wirkungen sehr niederfrequenter Schwingungen aufzufassen. Zwischen Frequenzen von 0,16 und 0,30 Hz bei Beschleunigungswerten von 2 bis über 5 m/s² ist die Inzidenz von Kinetosen sehr hoch.

Symptomatik. Im Vordergrund stehen Beschwerden an der Lendenwirbelsäule.

a) Lokale Lumbalsyndrome mit akuten Beschwerden (Lumbago). Häufig ist Schmerzausstrahlung in die Beine. Klinisch sind Klopf-, Druck- und Stauchungsschmerzen zu ermitteln. Vorhanden sind oft Funktionseinschränkungen sowie Halte-, Form- und Stellungsfehler der Wirbelsäule.

b) Mono- oder polyradikuläre lumbale Wurzelsyndrome (Ischias). Ein- oder beidseitig auftretende, in das Bein ausstrahlende Schmerzen im Verlauf des Nervus ischiaticus stehen im Vordergrund der Beschwerden. Druckschmerz über dem Ischiasnerv, positive Lasègue- und Bragard-Zeichen liegen meist vor. Daneben können segmentale Störungen der Sensibilität, Reflexabschwächungen und motorische Störungen auftreten.

c) Kaudasyndrom
Hierbei handelt es sich um eine Sonderform der polyradikulären Wurzelsyndrome mit einer Reithosenanästhesie, verursacht durch einen medianen Massenprolaps der Bandscheiben bei L3/L4/L5 mit Kompression der Nervenwurzeln der Cauda equina. Klinisch fehlt der Achillessehnenreflex. Möglich sind Atrophien der Wadenmuskeln sowie Insuffizienzen der Schließmuskeln von Blase und Rektum. Das Kaudasyndrom tritt fast immer akut auf.

Diagnostik. Radiologisch nachweisbar sind meist Verschmälerungen der Zwischenwirbelräume im LWS-Bereich; Verdichtungen der Deck- und Grundplatten der Wirbelkörper (Osteochondrose), Veränderungen der Wirbelgelenke (Spondylarthrose).

Untersuchung der Funktion der Wirbelsäule nach der Null-Durchgangsmethode.

Neurologische Untersuchung, insbesondere der Reflexe und der segmentalen Sensibilitätsausfälle.

Verlauf. Beginn meist mit Rückenschmerzen nach jahrelanger Vibrationseinwirkung, danach chronisch-rezidivierender Verlauf.

Differentialdiagnose.

- Fehlbildungen der Wirbelsäule
- Spondylolisthesis
- Spondylitis
- Tumoren
- Morbus Bechterew.

Die Prognose ist relativ günstig, da mit zunehmendem Lebensalter durch die Versteifung der Wirbelsäule meistens eine Linderung der Beschwerden resultiert.

Therapie. Symptomatisch bzw. chirurgisch-operativ.

Prävention. Im Vordergrund stehen technische Maßnahmen wie Dämpfung von Schwingungen mobiler Arbeitsmittel, Auswahl geeigneter Sitze, deren Dämpfungscharakteristika mit denen des Fahrzeuges übereinstimmen. Vermeidung von Stoßbelastungen durch Verbesserung der Straßenoberflächen.

21.3 Krankheiten durch mechanische Einwirkungen

In der Liste der Berufskrankheiten sind Erkrankungen durch mechanische Einwirkungen unter den Nummern 2101, 2102, 2103 und 2104 (s. 2.1.1. und 2.1.2.), 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110 (s. Kapitel 2.2.) und 2111 verzeichnet.

Der Begriff „mechanische Einwirkungen“ ist vieldeutig und erlaubt keine expositionellen Zuordnungen. Die Berufskrankheit 2101 „Erkrankungen der Sehnenscheiden, des Sehnengleitgewebes sowie der Sehnen- oder Muskelansätze …“ ist sehr selten geworden. Eine genauere Darlegung erübrigt sich daher.

21.3.1 Erkrankungen der Menisken

Degenerative Schäden an den Menisken werden bereits seit 1952 bei Bergleuten als Berufskrankheiten anerkannt. Voraussetzung war eine mindestens dreijährige Tätigkeit in Zwangshaltung unter Tage. Seit 1988 werden derartige Meniskusschäden auch bei Beschäftigten, die nicht unter Tage arbeiten, als Berufskrankheit bezeichnet. 1991 wurden 1530 Fälle degenerativer Meniskusschäden angezeigt, 315 Fälle wurden erstmals entschädigt.

Exposition.

Die Menisken werden besonders belastet bei langandauernden Zwangshaltungen der Knien im Hocken oder im Knie bei gleichzeitiger „aktiver Gelenkarbeit".

Derartige Tätigkeiten sind typisch im Bergbau unter Tage bei niedrigen Strebhöhen, bei Schweißern im Schiffsbau, bei Dachdeckern, Ofensetzern, Gärtnern u. a.

Ähnliche Auswirkungen haben Bewegungsbeanspruchungen der Kniegelenke beim Laufen auf unebenem Grund, bei harten Korrekturbewegungen bei Rasensportlern, Skiläufern, Schlittschuhläufern, auch im Bergbau oder bei Rangierern.

Pathogenese. Meniskopathien entstehen durch Ernährungsstörungen der Menisken auf Grund langanhaltender Druckbelastungen. In der Hockstellung werden die Menisken stark zusammengepreßt und deformiert. Bei Innenrotation und Beugung ist besonders der mediale Meniskus, bei Außenrotation und Beugung der laterale Meniskus betroffen. Infolge der gestörten mechanischen Verhältnisse im Kniegelenk kann das bradytrophe Meniskusgewebe degenerativ verändert werden.

Histologisch ist ein tiefgreifender Umbau des Meniskusgewebes zu beobachten. Die Meniskussubstanz wird zerstört. Es resultiert eine fettige Degeneration und eine mukoide Umwandlung des Gewebes. Das Fasergewebe zerfällt amorph, die Fibrillen fasern auf.

Dieses Meniskusgewebe ist in seinen mechanischen Eigenschaften deutlich verändert und Belastungen durch Scherkräfte nicht mehr gewachsen. Die Folge sind Lösungen und Rupturen der Menisken.

Symptomatik. Im Vorfeld werden Beschwerden wie Schmerzen beim Laufen oder bei bestimmten Bewegungen und Knackgeräusche in den Knien angegeben.

Typisch ist ein meist wenig dramatisches Ereignis bei der eingetretenen Meniskusruptur. Das wichtigste Problem für den erstbehandelnden Arzt ist, die Meniskusruptur als solche zu erkennen. In der Mehrzahl der Fälle geht ein Bagatelltrauma voran. Der mediale Meniskus ist wesentlich häufiger betroffen als der laterale Meniskus.

Klinisch sind folgende Symptome zu erkennen:

- Funktionseinschränkung im Knie
- Erguß, meist nur über den Gelenkspalten zu tasten
- Druckschmerz über den Gelenkspalten
- Atrophie der Oberschenkelmuskulatur.

Diagnostik. Die Diagnose ist durch Magnet-Resonanz-Tomographie, eventuell durch Arthroskopie zu sichern. Für die klinische Diagnostik stehen mehrere Zeichen zur Verfügung: Steinmann I und II, Payr-Zeichen u. a.

Verlauf.

Die Meniskusdegeneration tritt oft nach jahrelanger Exposition auf. Wird die Meniskusschädigung nicht erkannt und beseitigt, entsteht sehr rasch eine ausgeprägte Arthrosis deformans des betroffenen Knies.

Eine exakte Diagnosestellung hat daher auch eine wichtige Bedeutung für die Prognose der Erkrankung. Auch bei optimaler Versorgung des Meniskusschadens kommt es im höheren Lebensalter der Betroffenen jedoch häufig zu schwereren arthrotischen Kniebeschwerden.

Differentialdiagnose. Die Ruptur eines gesunden Meniskus bedarf starker bis extremer traumatischer Einwirkungen, z. B. nach Autounfällen oder Sportunfällen (Skiabfahrtslauf, Schanzenspringen). Das Ereignis verläuft immer dramatisch mit starken Schmerzen, Erguß usw. Oft sind gleichzeitig Knochen und Bänder mitbetroffen.

Schwieriger ist die Differentialdiagnose bei Vorhandensein arthrotischer Veränderungen im Kniegelenk ohne degenerative Meniskusveränderungen. (Im Zweifelsfall sollte eine Untersuchung mittels Magnet-Resonanz-Tomographie durchgeführt oder arthroskopiert werden.)

Therapie. Die Methode der Wahl ist die frühzeitige operative Entfernung des erkrankten Meniskusgewebes.

Prävention. Durch die Art der Arbeitsplätze, an denen die beschriebenen Zwangshaltungen auftreten, ist eine präventive Beeinflussung kaum möglich.

21.3.2 Erkrankungen der Schleimbeutel

Die Berufskrankheit Nr. 2105: „Erkrankungen der Schleimbeutel durch ständigen Druck“ ist relativ selten. Zwar wurden 1991 noch 618 Fälle angezeigt, jedoch sind nur 8 Fälle als entschädigungspflichtige Berufskrankheit anerkannt worden.

Exposition. Langdauernde Druckbelastungen der Kniee, der Ellenbogen oder der Schultergelenke führen zu Schleimbeutelerkrankungen. Betroffen sind:

- Parkett-, Fliesen-, Fußbodenleger, Kleinpflasterer
- Möbelpacker, Fleischabträger
- Glasschleifer
- Gärtner
- Dachdecker.

Pathogenese. Durch andauernden Druck auf Gelenke füllen sich die Bursen mit serösem Exsudat. Später kann sich dieses Exsudat fibrinös umwandeln. Durch Hämatome, Kalkeinlagerung in die sich verdickenden Bursokapseln entstehen Hygrome oder die chronische Bursopathie.

Symptomatik. Teilweise monströse tumoröse Verdickungen an den Gelenken; gut abgrenzbar. Bei fibrinösem Exsudat reiskornähnliche Konsistenz mit dem typischen Schneeballknirschen. Die Schwellungen sind schmerzhaft, Gelenke in ihrer Beweglichkeit meist eingeschränkt.

Verlauf. Meistens jahrelanger Verlauf bis zur Entwicklung der Bursopathie. Bei sachgerechter Therapie ist die Prognose sehr günstig.

Differentialdiagnose. Eitrige Bursitis durch Verletzung; Sarkome. Sehr selten können sich Tuberkulosebakterien oder Gonokokken in den Bursen ansiedeln.

Therapie. Die Methode der Wahl ist die operative Entfernung der Bursa unter Berücksichtigung einer geschickten Schnittführung.

Prävention. Durch das Unterlegen von Dämpfungsmaterial kann die Druckbelastung der Gelenke vermindert werden.

21.3.3 Erkrankungen der Wirbelsäule

Die neu in die Liste aufgenommenen Berufskrankheiten 2108, 2109 und 2110 (s. 2.2.) betreffen Erkrankungen der Wirbelsäule durch langfristiges Heben und Tragen von Lasten, Zwangshaltungen oder durch Ganzkörpervibration. Dazu wird auf die orthopädische Fachliteratur verwiesen.

21.4 Krankheiten durch ionisierende Strahlung

Der weitaus überwiegende Anteil der persönlichen Strahlenexposition des Menschen stammt aus natürlichen und zivilisatorischen Quellen, nicht jedoch aus der Strahlenbelastung durch künstlich induzierte Kernspaltung.

Die Strahlendosis in einem 70jährigen Leben beträgt etwa als effektive Äquivalentdosis 0,05 bis 0,3 Sv, im Mittel 0,25 Sv als Lebenszeitdosis (Tabelle 21.3). Davon stammen 80 % aus natürlichen Quellen (z. B. Radon im Wasser) und 15 % aus medizinisch verursachten Belastungen.

Exposition. Zahlreiche moderne Technologien sind mit ionisierender Strahlung verbunden. Sie nutzen die Eigenschaften strahlender Substanzen zur Qualitätskontrolle, zur zerstörungsfreien Materialprüfung, zur Verschleiß-, Füll-

Tabelle 21.3 Größen und Einheiten

Physikalische Einheit	SI-Einheit	Alte Einheit	Beziehung
Aktivität	Becquerel (Bq) 1 Bg = 1 s^{-1}	Curie (Ci)	1Ci = 3,7 × 10^{10}Bq 1Bg = 27 pCi
Energiedosis	Gray (Gy) 1 Gy = 1 J/kg	Rad (rad)	1 rad = 0,01 Gy 1 Gy = 100 rad
Äquivalentdosis	Sievert (Sv) 1 Sv = 1 J/kg	Rem (rem)	1 Rem = 0,01 Sv 1 Sv = 100 rem
Ionendosis	Coulomb durch Kilogramm (C/kg)	Röntgen (R)	1 R = 0,258 C/kg 1 C/kg = 3876 R

stands-Dickenprüfung u. a. Kerntechnik bis zur Entsorgung, Strahlendiagnostik, Geschwulsttherapie und Anwendung in Forschungslaboratorien sind weitere Expositionsmöglichkeiten.

Pathogenese. Die Folgen ionisierender Strahlen können akut oder nach langjähriger Einwirkung auftreten. Ionisierende Strahlung ist energiereich und kann direkt oder indirekt Elektronen aus dem Atomverband der bestrahlten Gewebe freisetzen.

Alpha-, Beta- und Neutronenstrahlen sind Korpuskularstrahlung.

Gamma-Strahlung ist elektromagnetische Strahlung. Die Ladung und die Energie (in eV = Elektronenvolt) bestimmen die Eindringtiefe in die Gewebe.

Die biologische Wirkung erfolgt durch Energieabsorption unter Bildung freier Radikale an Nukleinsäuren und Proteinen (direkte Wirkung) oder durch Ionisierung und Radikalbildung an Wassermolekülen innerhalb der Zellen (indirekte Wirkung). Die Folgen reichen von örtlichen Gewebeschäden bis zur Nekrose, von Vergiftungen durch von Strahlung umgewandelte Körpersubstanzen bis zur Beeinflussung des physiologischen Zellwachstums in Form der Entartung.

Die Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Gewebe des Organismus ist unterschiedlich. Energiedosis, Art der Strahlung, zeitliche Einwirkungsmuster und bestrahlte Körperregionen sind die bestimmenden Größen für die biologische Wirkung.

Symptomatik. Die akuten Wirkungen und Symptome sind in Tabelle 21.4 dargestellt.

Tabelle 21.4 Akute Wirkungen ionisierender Strahlen (Gesamtkörperbestrahlung)

Dosis	Sofortsymptome	Spätsymptome
1–2 Gy	Erbrechen, Übelkeit	Nach 4 Wochen reversibles Sinken der Anzahl der Granulozyten u. Thrombozyten.
2–4,5 Gy	Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Lymphozyten fallen unter $0{,}5 \times 10^9$/l	Nach 3–4 Wochen Fieber, Hämorrhagien, Infekte, Granulo- und Thrombozytopenie.
4,5–9 Gy	Unstillbares Erbrechen, Schwindel, Fieber, Lymphozytenabfall unter $0{,}5 \times 10^9$/l Granulozytose.	Nach 1 Woche Hämorrhagien, Diarrhoen, Haarausfall, Erytheme, schwere Granulo- u. Thrombozytopenien.
9–16 Gy	Unstillbares Erbrechen, Schock, Fieber, Bewußtseinstrübung, Lymphozytopenie gegen Null. Granulozytose	Nach Stunden Diarrhoen, Schleimhautulzerationen, ab 5. Tag schwere Granulo- u. Thrombozytopenien.
über 16 Gy	Kreislaufkollaps, unstillbares Erbrechen, Diarrhoen, Blutungen.	Sofort: Koma, gastrointestinale Symptome, meist kurzfristig letal.

Tabelle 21.5 Strahlenempfindlichkeit verschiedener Gewebe hinsichtlich der Kanzerogenität

Tumortyp/ Organ	Spontane Inzidenz	Induktion du. Strahlung	Bemerkungen
Mammae	++++	+++	Bei Jugendlichen erhöhte Empfindlichkeit
Schilddrüse	+	++++	Besonders Frauen,
Lunge/Bronchien	++++	++	bei Rauchern stark erhöht
Blutorgan	++	++++	
Pharynx	+	++	
Leber, Gallenwege	+	++	
Pankreas	++	++	
Maligne Symptome	++	++	
Niere, Blase	++	+	
Gehirn, Nerven	+	+	
Haut	++++	+	
Larynx	++	+	
Prostata	++++	?	
Uterus, Zervix	++++	?	

++++ = sehr hoch +++ = hoch ++ = mäßig + = selten ? = unklar

Chronische Strahlenschäden treten auf als Gewebeatrophien, Ulzerationen und Nekrosen an der Haut, Nervenschäden und langfristig als Leukämien, Karzinome in verschiedenen Organen (Tabelle 21.5). Beziehungen zwischen minimaler Strahlendosis und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens bösartiger Geschwülste wurden bisher nur hypothetisch aufgestellt. Jüngere Individuen sind strahlenempfindlicher als ältere Menschen.

Verlauf. Ionisierende Strahlen besitzen eine Summationswirkung. Stattgehabte zeitlich auseinanderliegende Einwirkungen werden vom betroffenen Gewebe summiert.

Therapie. Symptomatisch.

Prävention. Strahlenschutzverordnung und Röntgenverordnung regeln die Maßnahmen für den beruflichen Strahlenschutz.

21.5 Krankheiten durch nichtionisierende Strahlung

Unter dem Begriff „nichtionisierende Strahlung" werden elektrische, magnetische und elektromagnetische Felder und Wellen der Frequenzbereiche von 1 Hz bis 3000 GHz, Infrarot, sichtbares Licht, Ultraviolett sowie Ultraschall verstanden. Die Abgrenzung zur ionisierenden Strahlung liegt im kurzwelligen Bereich des Ultravioletts.

Pathogenese. Die prinzipielle Wirkung nichtionisierender Strahlung liegt in der Absorption (mit Wärmefreisetzung), Reflexion und Durchdringung der Gewebe. Darüber hinausgehende Wirkungen wie Störungen des vegetativen Nervensystems oder andere Wirkungen werden kontrovers diskutiert. Kanzerogene Wirkungen konnten bisher nicht verifiziert werden.

Symptomatik. Die Symptomatologie der verschiedenen Bereiche der elektromagnetischen Strahlung zeigt Tabelle 21.6.

Prävention. Präventive Maßnahmen sind gegen die Erwärmung des Körpers durch elektromagnetische Strahlung gerichtet. Eine zeitweilige Erwärmung des Körpers um maximal 1 °C wird als tolerabel eingeschätzt. Das Maß für die absorbierte Energie ist das SAR (Spezifische Absorptionsrate in W/kg Körpermasse). International wird ein SAR-Wert von 0,8 W/kg – gemittelt über den ganzen Körper – als sicherer Wert angegeben.

Tabelle 21.6 Anwendung und Wirkung elektromagnetischer Strahlung

Faktor	Anwendung/Vorkommen	Wirkungen
Statische elektr. Felder	elektrostat. Aufladungen, Gleichspannungsanlagen	Muskelkontraktionen, Schreck
Statische magnet. Felder	Elektrolyse, Beschleuniger	Wärmeeffekte, Störungen des vegetativen Nervensystems
50-Hz-Felder ▶ elektrische	Arbeiten an oder unter Hochspannungsanlagen, Elektrolichtöfen	Elektrische Entladungen, Reizwirkungen
▶ magnetische	Widerstands-Schweißen	Störungen des veget. Nervensystems
Hochfrequente elektromagnet. Felder (30 kHz–300 MHz)	Nachrichten, Funk, Fernsehen. Kapazitive u. induktive Erwärmung Diathermie	1. Thermische Wirkungen 2. Biol. Wirkungen
Höchstfrequente Felder (Mikrowelle, 300 MHz–300 GHz)	Radar, Richtfunk, Vulkanisation Mikrowellenherde	1. Thermische Wirkungen 2. Grauer Star Thermische Wirkung
Infrarotstrahlung	Wärmestrahlung von Aggregaten, Geräten, Öfen	Hitzebelastung Lokal: grauer Star
Laserstrahlen	Vermessung, Forschung, Fernmeldewesen, Medizin	meist unfallartige Erwärmung von Geweben, Augenschäden
UV-Strahlung	Freiluftarbeitsplätze, polygraph. Industrie, Therapie	Pigmentierung, Verbrennung, Hautkarzinome

21.5.1 Ultraviolett-Strahlung

UV-Strahlung liegt im elektromagnetischen Spektrum zwischen den Wellenlängen 400 nm und 100 nm (Abb. 21.6). Auf Grund der wellenlängenabhängigen Wirkung wird der UV-Bereich eingeteilt in

UV – A	315 nm	–	400 nm
UV – B	280 nm	–	400 nm
UV – C	100 nm	–	280 nm.

Exposition. Die natürliche Quelle der UV-Strahlung ist die Sonne. Die Atmosphäre (Ozon-Schicht) absorbiert den kurzwelligen (energiereichsten) UV-Anteil. Die auf die Erde auftreffende UV-Strahlung beträgt noch 6% der von der Sonne ausgehenden Strahlung.

Tabelle 21.7 zeigt Beispiele für Expositionen gegen UV-Strahlen.

Pathogenese. UV-Strahlen bewirken:

- Bildung von Vitamin D_3 in der Haut
- Fotoeffekte (Erytheme, Pigmentierungen)
- Zerstörungseffekte im Zellgewebe (Gefäßschäden, Atrophie der Epidermis)
- Veränderungen der Nukleinsäuren und Zellkerne.

Geringe Dosen stabilisieren und roborieren: Positiver Effekt auf Allgemeinbefinden, Erhöhung des Sympatikotonus, Erhöhung von Blutdruck, Atemfrequenz und Grundumsatz.

Tabelle 21.7 Beispiele für UV-Anwendungen

Trocknen und Härten von Lacken und Farben
Entkeimen von Verpackungsmaterialien
Entkeimen von Räumen (Krankenhäuser, Viehzucht)
Keimverminderung von Flüssigkeiten
Spektroskopie: Analysen von Gasen, Meßtechnik
Polygrafische Industrie, Mikrochip-Fertigung
Auslösung oder Beschleunigung chemischer Prozesse
Medizin: Diagnostik, Therapie, Gesundheitsprophylaxe

Symptomatik.

Im Vordergrund stehen die Erytheme nach überdosierter UV-Strahlung (Abb. 21.7, Tabellen 21.8 und 21.9).
Chronische UV-Wirkung erhöht das Risiko der Bildung von Hautkarzinomen und Melanomen um ein Mehrfaches.

Häufig werden Photoallergien durch UV ausgelöst.

Therapie. Symptomatisch.

Prävention. Am Arbeitsplatz sind durch technische Maßnahmen wie Abkapselung, lichtdichte Einhausungen die UV-Strahlen zu sichern. Sonst müssen Schutzanzüge, Handschuhe, Brillen getragen werden.

Baumwoll-, Flanell-, Popelinegewebe und Leder sind undurchlässig für UV. Als Hautschutz sind Salben zu verwenden, die einen hohen Lichtschutzfaktor haben.

Cave: Lichtschutzsalben schützen nicht vor photoallergischen Reaktionen!

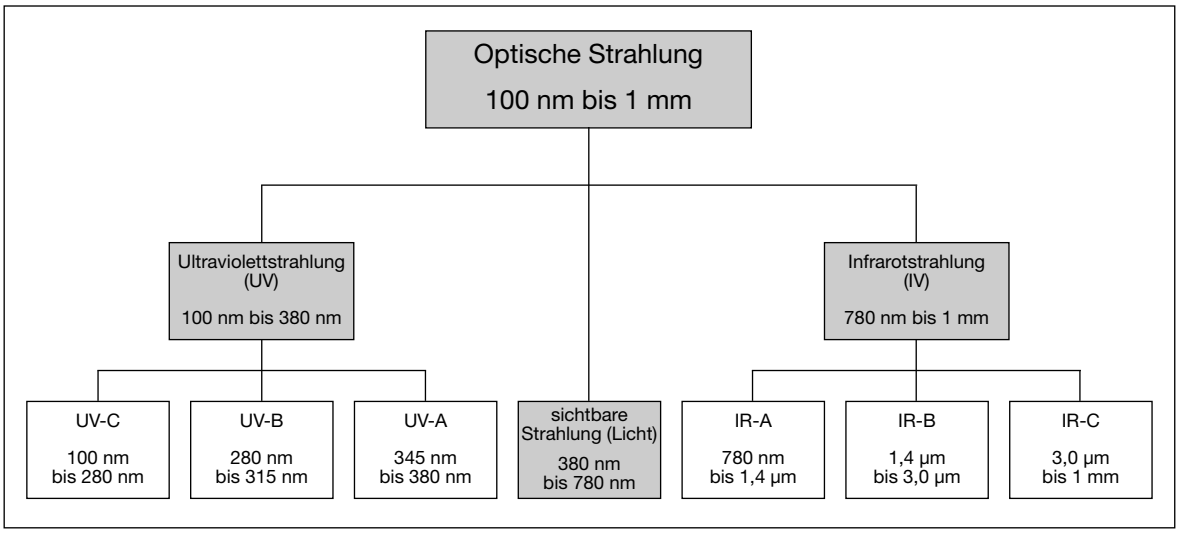


Abb. 21.6 Optischer Bereich des elektromagnetischen Spektrums

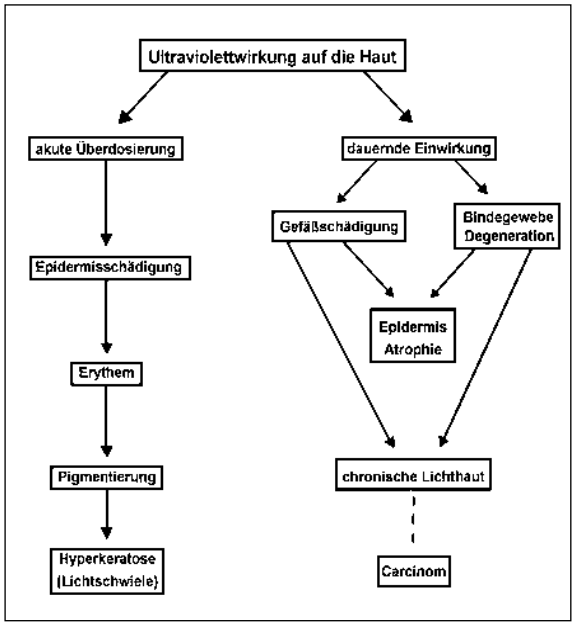


Abb. 21.7 Wirkungen von UV-Strahlen auf die Haut

21.5.2 Laser

Laser bedeutet *Light-Amplification by Stimulated Emission of Radiation*. Dabei handelt es sich um kohärente elektromagnetische Strahlen im Wellenlängenbereich von 200 nm bis 1 mm, die durch induzierte Emission erzeugt oder verstärkt werden (Beispiele in Tabelle 21.10).

Exposition. Laser werden verwendet als Leitstrahlen zur Vermessung, zur Entfernungsmessung, zur Materialbearbeitung (Bohren, Schneiden, Schweißen, Oberflächenhärtung), zur Spektroskopie, in der Nachrichtentechnik, Photographie, Forschung, Militärtechnik und im medizinischen Bereich.

Pathogenese. Im Vordergrund stehen thermische Zerstörungen an der Haut und im Auge (Tabelle 21.10).

Am Auge können Schäden auftreten wie Fotokeratitiden, grauer Star (in kurzer Zeit), Verbrennungen an der Netzhaut, Zerstörungen des Glaskörpers.

Symptomatik. Außer bei schweren Unfällen sind die Schäden am Auge zuerst relativ symptomarm. Allmählich entwickelt sich eine Verminderung des Sehvermögens bei anhaltender Exposition bis zur Blindheit. Hautverbrennungen sind oft punktförmig, reichen in die Tiefe. Dabei können Verbrennungen bis zur Nekrose auftreten.

Prävention. Die Energie der Laser wird oft unterschätzt. Durch die Kohärenz der Strahlen werden hohe Leistungsdichten auf kleinstem Raum freigesetzt.

Bei der Anwendung von Lasern mit hoher Leistungsklasse (DIN VDE 0837) sind strenge Arbeitsschutzregeln zu beachten.
Als medizinische Maßnahmen sollten Augenuntersuchungen im dreijährigen Abstand für alle Laseranwender durchgeführt werden.

21.5.3 Ultraschall

Als Ultraschall werden Schallwellen mit Frequenzen oberhalb der Hörbarkeitsgrenze des Menschen in einem Bereich von 16 kHz bis 1 GHz bezeichnet.

Exposition. Ultraschallwandler (erzeugen aus elektrischen mechanische Schwingungen) lassen

Tabelle 21.8 Hauttypen unter UV-Strahlung

Hauttyp	Bezeichnung	Sonnenbrand	Pigmentierung
I	keltischer Typ	immer	nie
II	hellhäutiger Typ Europäer	immer	gelegentlich
III	dunkelhäutiger	gelegentlich	immer
IV	mediterraner Typ	(fast) nie	immer
V	dunkelhäutige Rassen		
VI	negroide Rassen		

* nach der ersten 30- bis 50minütigen Sonnenexposition bei lichtungewöhnter Haut (Frühling)

Tabelle 21.9 Spektralverteilung und Wirkungen von UV

Photobiologische Spektralverteilung	Auge	Haut
Ultraviolett C (200 –280 nm)	Photokeratitis	Erythem (Sonnenbrand) Hautkrebs beschleunigtes Altern
bei etwa 240 nm Ozonbildung		vermehrte Pigmentation
Ultraviolett B (280–315 nm)	Photokeratitis	Erythem
Ultraviolett A (315–400 nm)	photochemischer Katarakt	Pigmentierungen photosensitive Reaktionen
sichtbar (400–780 nm)	photochemische Schädigung Netzhautverbrennungen	–
Infrarot A (780–1400 nm)	thermischer Katarakt	Verbrennungen

sich als Sender und als Empfänger verwenden. Vom Schallkopf werden die Ultraschallwellen je nach gefordertem Einsatz kontinuierlich oder als Impuls abgegeben und die Reflexion an den Grenzflächen des Körpers aufgenommen. Für die Einleitung in feste oder elastische Körper werden zur Vermeidung von Grenzflächenreflexionen Öle, Wasser, Paraffine als Ankopplungsmittel verwendet. Tabelle 21.11 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Anwendungsgebiete.

Pathogenese. Die Wirkung von Ultraschall ist abhängig von der Intensität, der Frequenz, der Dauer der Beschallung, der Gewebeart, -form und der inneren Struktur (Knochen und Augen reagieren besonders empfindlich), vom Ort der Einstrahlung, von der Art des Schalls (Impuls, kontinuierlich, Luft- oder Körperschall).

Luft-Ultraschall über 100 dB kann Gehörsensationen wie Tinnitus oder unangenehme Empfindungen auslösen. Über 140 dB verursacht Ultraschall Gleichgewichtsstörungen und Schwindel. Außerdem wird die Körperoberfläche erwärmt. Kleinste Dosierungen von Körperschall (0,05–1,0 W/cm^3) erzeugen Mikromassagen oder innere Gewebsmassagen. Höhere Dosierungen erzeugen Wärme in tieferen Geweben. Blasen und Vakuolen, Gewebezerstörungen resultieren bei fokussierter Einleitung hoher Intensitäten (über 5 W/cm^3). Diese Veränderungen in Verbindung mit der möglichen Entstehung von Gasblasen im Gewebe wird als Kavitation bezeichnet.

Prävention. Für Ultraschall bestehen Grenzwerte. Falls diese nicht eingehalten werden können, muß Schutzkleidung getragen werden.

21.6 Krankheiten durch klimatische Einflüsse

Klimatische Faktoren können als Hitze, Kälte oder als Lästigkeitsfaktor wie Zugluft auftreten. Sie stören das Wohlbefinden und das Leistungsvermögen, können aber auch Ursache für Krankheiten sein.

Tabelle 21.10 Beispiele für Laserarten

Medium	Art	Wellenlänge	Farbe	Absorption
Rubin	Festkörper	0,694 µm	sichtbares rot	Retina
He-Ne	Gas	0,63 µm	sichtbares rot	Retina
				Cornea
Nd-YAG	Festkörper	1,06 µm	IRA	Linse
				Retina
Argon	Gas	0,4–0,5 µm	blau-grün	Retina
CO_2	Gas	10,6 µm	IRC	Cornea

Folgende Faktoren haben als thermisch wirksame Faktoren des Klimas Bedeutung:

- Lufttemperatur (gemessen in Grad Celsius, °C)
- Luftfeuchte (gemessen als relative Feuchte in % RF)
- Luftbewegung (gemessen als Geschwindigkeit in m/s)
- Temperaturstrahlung (gemessen in Kelvin, K).

Als Wärmequellen des Organismus sind die Muskeltätigkeit und der Grundumsatz zu berücksichtigen.

Der Mensch ist ein homoiothermes Lebewesen. Er ist in der Lage, seine Temperatur gegenüber erheblichen Schwankungen des Klimas konstant zu halten. Die Regelungsprozesse werden aktiv gesteuert. In der Hierarchie der Regelkreise des Organismus ist die Thermoregulation eines der dominierenden Systeme.

Die biochemischen Reaktionen im Organismus sind auf eine Optimaltemperatur von etwa 37 °C eingeregelt. Geringe Abweichungen von diesem „Sollwert“ kann bereits lebensbedrohende Situationen herbeiführen. Die Grenzen der Lebensfähigkeit durch Temperaturabweichungen im Körper sind sehr eng. Sie reichen bei Unterkühlung von 35 °C bis zur Überhitzung von 39 °C.

Überschreitungen dieser Grenzen können irreparable Schäden nach sich ziehen. Als Meßparameter dient die *Körperkerntemperatur*. Das ist die Temperatur der Körperhöhlen (Brust-, Bauch-Schädelhöhle). Unterschieden wird ein Temperaturgefälle vom Körperkern (37 °C) zur Körperschale (32 °C). Letztere umfaßt Haut, Unterhaut, Extremitäten und Muskulatur.

Ziel der Thermoregulation ist die Aufrechterhaltung des Wärmegleichgewichtes. Wärmezufuhr (exo- und endogen) und Wärme-

Tabelle 21.11 Anwendungsgebiete, Frequenzbereiche und Intensitäten für Ultraschall (US)

Anwendung/ Expositionsmöglichkeit	Frequenzbereich	Intensität
US-Reinigungsanlagen, Turbinen, Spinndüsen als Luft-US	über 16 kHz	bis 180 dB
US-Reinigungsanlagen,	20–50 kHz	1–6 W/cm^2
Materialbearbeitung wie	20–100 kHz	3–32 W/cm^2
– Löten		
– Kunststoffschweißen	über 2 kHz	über 1000 W/cm^2
– Metallschweißen	10–60 kHz	10.000 W/cm^2
– Oberflächenbehandlung		
– Emulgieren		
Beeinflussung von Reifungsprozessen		
Erzeugung v. Aerosolen Materialprüfung	100 kHz–20 MHz	
Extraktionsprozesse	20 kHz	500/W/cm^2
– Echolot-Verfahren	10 kHz bis 1 MHz	
– Tiefenmessung		
– Ortung v. Fischschwärmen		
– Bestimmung v. Hindernissen		
US-Warnanlagen	40 kHz	
– Berührungsschranken		
– Füllungskontrollen		
– Bewegungsdetektoren		
US-Diagnostik	1 MHz–15 MHz	bis 100 mW/cm^2
– Geburtshilfe		
– Augenheilkunde		
– Weichteildiagnostik		
– Herz- und Gefäßsystemdiagnostik		
US-Therapie	20–800 kHz	bis 3 W/cm^2
– Aerosol-Therapie	2,5 MHz	
– Erwärmung von Körperteilen		
– Wundheilung		
– Zerstörung von Kontrementen		
– Entfernung von Zahnstein	20–30 kHz	bis 10 W/cm^3
– Zerstörung v. biolog. Gewebe		
– Schweißung von Knochen		

abgabe müssen im Gleichgewicht stehen, Sollwert ist die Aufrechterhaltung der 37 °C Kerntemperatur (Abb. 21.8).

Einer der größten Störfaktoren ist die Eigenwärmeproduktion durch Muskeltätigkeit. Der Teil des Energieumsatzes, der nicht in mechanische Arbeit (Kontraktion des Muskels) umgewandelt wird, entsteht als Wärme in der Muskulatur. Dieser Wärmeanteil beträgt normalerweise bis zu 95 % der verbrauchten Energie. Der Arbeitsenergieumsatz kann ein Vielfaches höher sein als der Grundumsatz. Dementsprechend muß der Körper hohe Mengen an produzierter Wärme abführen, um den Wärmehaushalt im Gleichgewicht zu halten. Das erfordert eine Erhöhung der Durchblutung sowohl in der Muskulatur als auch an der Körperoberfläche. Folge ist eine hohe Beanspruchung des Herz-Kreislauf-Systems. Der Wärmeaustausch zwischen Mensch und Umgebung erfolgt durch physikalische Vorgänge wie Leitung, Konvektion und Temperaturstrahlung.

Erweisen sich diese Mechanismen als nicht ausreichend, steht für die Wärmeabgabe die Schweißverdunstung zur Verfügung.

Unter thermisch neutralen Bedingungen stehen Wärmeabgabe und -zufuhr ohne Inanspruchnahme lokaler oder zentraler Mechanismen der Thermoregulation im Gleichgewicht. Innerhalb dieses Bereiches liegt die Zone der thermischen Behaglichkeit, das Komfortklima (Zone A). Unterhalb und oberhalb dieser Zone grenzen Klimabedingungen an, in denen durch die Inanspruchnahme der Thermoregulation die Wärmebilanz des Organismus noch ausgeglichen werden kann. In diesem Bereich ist mit Einschränkungen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit zu rechnen (Zone B). Kann auch bei völliger Ausschöpfung der Mechanismen der Thermoregulation das Wärmegleichgewicht nicht aufrechterhalten werden, resultiert ein Anstieg der Körperkerntemperatur (Zone C), der bei Fortbestehen der Wärmezufuhr rasch zu ernsten Gefahren für Gesundheit und Leben führen kann (Abb. 21.9).

21.6.1 Hitze

Hitzebelastung entsteht durch Arbeit in Klimaten mit hoher Wärmezufuhr, bei denen die Thermoregulation stark in Anspruch genommen werden muß.

Hohe Expositionen führen zum Anstieg der Körperkerntemperatur und damit zur Gefährdung.

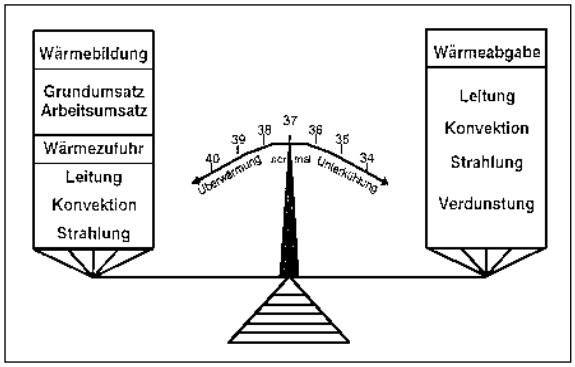


Abb. 21.8 Faktoren für den Wärmeausgleich zwischen Organismus und Umgebung

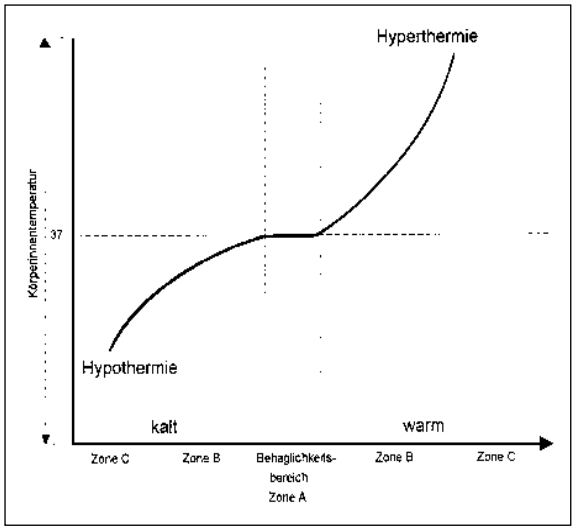


Abb. 21.9 Veränderungen der Körperinnentemperatur durch Überforderung der Mechanismen der Thermoregulation

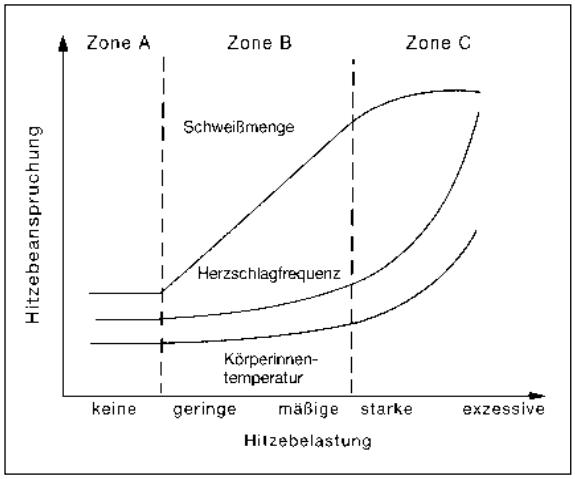


Abb. 21.10 Verhalten von Hitzschlagfrequenz, Schweißmenge und Körperinnentemperatur bei ansteigender Hitzebelastung

Exposition. Hitzearbeit wird gefunden:
im Bergbau, in der metallurgischen Industrie, in der keramischen Industrie, in der Glasindustrie, in der chemischen Industrie, in Großküchen, Wäschereien u. a. Besonders belastend sind Arbeitsplätze, an denen Hitze in Verbindung mit schwerer körperlicher Arbeit angetroffen wird.

Wirkungen. Siehe Tabelle 21.12, Abb. 21.10.

Durch die Inanspruchnahme des Herz-Kreislauf-Systems arbeiten Hitzearbeiter während eines mehr oder weniger großen Anteils ihrer Arbeitszeit im Grenzbereich der Leistungsfähigkeit.

Eine besondere Rolle spielt bei Hitzearbeit die Schweißverdunstung. Störungen der Schweißproduktion können schnell lebensbedrohende Situationen herbeiführen.

Die Menge der produzierten Schweißflüssigkeit kann unter extremen Verhältnissen sehr hoch sein. Kurzfristig wurden bis zu 4 l Schweiß pro Stunde und 12 l Schweiß innerhalb von 8 Stunden gemessen. Diese hohe Schweißproduktion ist nur für kurze Zeiten aufrechtzuerhalten.

Hyperthermie (Wärmestau, Hitzschlag sind Synonyme). Bei Überforderung der Anpassungsvorgänge der Thermoregulation beginnt die Körperkerntemperatur zu steigen. Mit steigender Körpertemperatur werden die chemischen Prozesse im Organismus, die überwiegend exotherm sind, beschleunigt. Das bedeutet vermehrte endogene Wärmeproduktion, damit entsteht ein Circulus vitiosus: Die Körpertemperatur steigt immer schneller.

Die kritische Grenze liegt bei 39 °C. Bei dieser Höhe der Temperatur beginnen bereits Fehlsteuerungen in den thermosensiblen zerebralen Regionen, z. B. Rückgang der Schweißproduktion, Kreislaufdysregulationen. Es kommt zur Hyperthermie.

Symptomatik. *Prodromal:* Kopfschmerzen, Schwindel, Leistungsinsuffizienz.

Klinische Symptome: Tachykardie, der systolische Blutdruck sinkt. Erbrechen, Atemnot, Bewußtseinstrübung, Koma.

1. Stadium: Haut ist rot und trocken. Koma.
2. Stadium: Haut ist grau (prognostisch ungünstiges Zeichen!) Finales Stadium.

Todesfälle werden bei Körperinnentemperatur ab 39 °C beobachtet. Bei Hyperthermien über 42 °C ist eine Rettung auch bei Intensivtherapie eher die Ausnahme.

Diagnostik. Messung der Körperinnentemperatur.

Cave: Die Messung der Rektaltemperatur muß bei akuter Hitzebelastung als Kunstfehler gewertet werden!

Bei akuter Hitzebelastung können die Werte der Rektaltemperatur bis zu 30 min hinter den Werten z. B. der Oraltemperatur zurückbleiben (Abb. 21.11).

Differentialdiagnose. Fieber bedeutet eine Verstellung des Sollwertes der Temperatur, um mit der angestrebten Beschleunigung der biochemischen Reaktionen des Organismus das Abwehrverhalten gegen Krankheitserreger zu verbessern. Wesentlich höhere Anstiege der Körperkerntemperatur als bei Hyperthermie wurden folgenlos vertragen. Fieber sollte nicht grundsätzlich bekämpft werden.

Therapie. Alle Möglichkeiten zur Temperaturreduzierung müssen genutzt werden (Kalte Bäder, kalte Umschläge des ganzen Körpers usw.).

Tabelle 21.12 Wirkungen von Hitze auf den menschlichen Organismus

1.	Komfort-Klima	Keine Wirkungen, keine Störungen
2.	Lästigkeitsbereich (25–30 °C)	Unbehaglichkeit, leichte Störungen der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit.
3.	Störbereich (über 30 °C)	Anstieg der Herzschlagfrequenz Erhöhung des Blutdruckes Abnahme der Tätigkeit der Verdauungsorgane Zunahme der Hautdurchblutung Erhöhung Schweißproduktion Bei Anstieg der Körperkerntemperatur über kritische Werte (39 °C) kann die Regelung des Kreislaufes entgleisen.

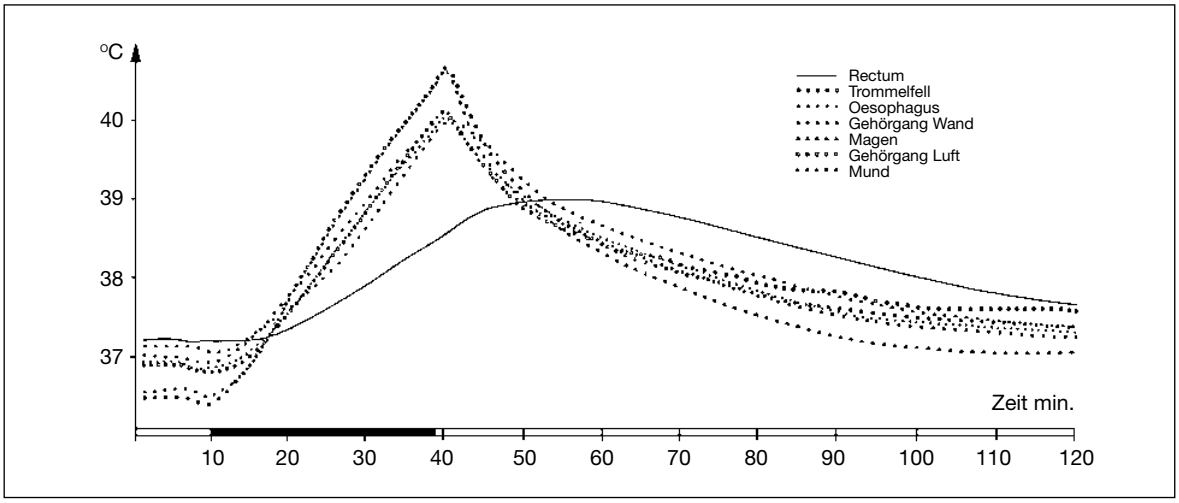


Abb. 21.11 Verlauf verschiedener Körperinnentemperaturen vor, während und nach Exposition im Hitzeklima (Globetemperatur 90 °C

Prävention. Technische Maßnahmen an Hitzearbeitsplätzen haben Grenzen. Durch arbeitsorganisatorische Maßnahmen wie „Abschwitzpausen" im Normalklima kann die Belastung reduziert werden. Zu beachten ist:

Die Unterbrechung der Hitzearbeit muß solange andauern bis die Körperkerntemperatur den Ausgangswert wieder erreicht hat; es besteht sonst die Gefahr des Aufschaukeleffekts. Eine Möglichkeit zur Herabsetzung der Belastung durch Hitze ist die *Akklimatisation*. Akklimatisierte Menschen vertragen weit höhere Klimabelastungen als nichtakklimatisierte.

Bei Hitzebeanspruchung und der damit verbundenen Schweißproduktion resultieren hochgradige *Flüssigkeits- und Mineralverluste im Organismus*. Insbesondere das Flüssigkeitsdefizit muß durch Trinken entsprechender Mengen rasch ausgeglichen werden.

Bei einer Reduzierung der extrazellulären Flüssigkeitsmenge um 1,5 % des Körpergewichtes ist bereits ein deutlicher Abfall der Leistungsfähigkeit zu beobachten. 3%ige Reduzierung des Körpergewichtes bewirkt völlige Erschöpfung, beginnende tonisch-klonische Krämpfe, Kreislaufzusammenbruch durch stark erhöhte Blutviskosität. Eine Exsikkation über 7 % Körpergewichtsverlust ist tödlich.

Mineraldefizit. Mit der Schweißflüssigkeit gehen Na, Cl, K und Ca verloren. Bei längerem Aufenthalt in klimatisch belasteter Umgebung können erhebliche Mengen dieser Mineralien durch Schweißverdunstung entzogen werden. Die Reinfundierung dieser Mineralien bereitet unter den europäischen Eßgewohnheiten selten Probleme. Falls unter ungünstigen Gegebenheiten der Mineralersatz nicht ausreichend ist, kann es zu folgenden Störungen kommen:

1. Stadium der Saloprivie mit
   Erschöpfung, Schwindelgefühl, Durst, Kopfschmerzen, Nausea.
2. Stadium mit
   Erbrechen, Durchfall, Muskelkrämpfen
3. Stadium mit
   Kreislaufinsuffizienz.

Therapie. Gabe von i.v. Kochsalz beendet die Symptome sofort.

Prävention. Speisen zusätzlich salzen. Mineralhaltige „Hitzegetränke" sind nicht indiziert.

Miliaria rubra ist eine Erkrankung, die durch langanhaltende Schweißproduktion entsteht. Die Schweißdrüsenausführungsgänge quellen in der Epidermis. Damit wird der Ausgang verlegt, es bilden sich hochrote entzündliche Papeln, wodurch die Schweißproduktion völlig sistiert.

21.6.2 Kälte

Während Arbeit unter Hitzebedingungen ein erhebliches arbeitsmedizinisches Problem darstellt, sind Expositionen unter Kältebedingungen leichter beherrschbar. Erkrankungen oder

Tabelle 21.13 Reaktionen des Organismus auf Kälte

Körperinnentemperatur (°C)	Reaktionen des Organismus auf Kälte (Hypothermie)
37–35	normal
35–33	Muskelzittern, Aufrichten der Haare auf der Haut, mentale Leistung vermindert, feinmotorische Fähigkeiten eingeschränkt.
33–30	Mentale Leistung stark eingeschränkt, Halluzinationen, Handlungsunfähigkeit, Antriebsschwäche
30–25	Bewußtseinsverlust
unter 25	Reanimationsversuche sind fast immer tödlich.

Todesfälle haben daher meist einen unfallartigen Hergang.

Wichtigste Expositionen sind Arbeiten im Freien in der kalten Jahreszeit, ferner Kühlhäuser o. ä.

Pathogenese. Die Mechanismen der Thermoregulation sind auch bei Kälte wirksam. Folgende *physiologische Reaktionen* können beobachtet werden:

- Drosselung der Durchblutung der Körperschale
- Blutdruckanstieg (systolisch und diastolisch)
- Erhöhung der metabolischen Wärmeproduktion durch Muskelzittern.

Bei längerdauernder Kälteexposition sinkt die mentale Leistungsfähigkeit und die Fähigkeit zu feinmotorischen Tätigkeiten, später sinkt die Körperkerntemperatur. Lokal kommt es zu den bekannten Erscheinungen der Erfrierungen wie Hautrötung, Blasenbildung und Nekrosen. Symptome wie Tabelle 21.13.

Die meisten tödlichen Unfälle durch Unterkühlung geschehen bei Schiffsunfällen. Durch den schnellen Entzug der Körperwärme im kalten Wasser werden rasch kritische Werte der Körpertemperatur erreicht.

Prävention. Gegen Kälte kann man sich schützen.

Kalte Klimate werden durch Heizungen und durch entsprechende Kleidung erträglicher gestaltet. Der Isolationswert der Kleidung (gemessen in CLO-Werten) ist umso größer, je mehr Schichten die Kleidung aufweist.

Weiterführende Literatur

Astrand, I.: Arbeitsphysiologie. Uni-Taschenbücher 1454, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1987

Autorenkollektiv: Untersuchungsprogramm „Dioxin“ der Berufsgenossenschaften der chemischen Industrie. Ergebnisbericht. Heidelberg 1990

Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen: Loseblatt-Sammlung, Gentner-Verlag, Stuttgart 1981

Boikat, U.: Biologische Wirkungen elektromagnetischer niederfrequenter Strahlung. In: Otto Hug Strahleninstitut, Bericht Nr. 6, 1993. MMV Verlag, München 1993

Bresler, M. J.; Sternback, G.: Manual of Emergency Medicine. Mosby, St. Louis 1996

Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 1993, Mitteilung 29. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1993

Dhupia, G. et al.: Kritische Betrachtung der Begriffe „asbestoseähnlich“ und „Pseudoasbestosekörperchen“ Staub, Reinh. Luft 42 (1982) 189–191

Francks, H. P. et al.: Beruf und Krankheit, Berufskrankheit Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Sankt Augustin 1992

Grandjean, E.: Physiologische Arbeitsgestaltung. 4. Aufl., ECOMED Verlag, Langsberg 1991

Konietzko, J., Dupuis, H.: Handbuch der Arbeitsmedizin. ECOMED Verlag, Landsberg 1989

Mills, K. L. G., Page, G., Morton, R.: Color Atlas and Text of Emergencies. Mosby, St. Louis 1995

Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Thieme Verlag, Stuttgart 1980

NIOSH-Reports. Lead, Mercury, Manganese, Cincinnati 1979

Norpoth, K.: Einführung in die Arbeitsmedizin. ECOMED Verlag, Landsberg 1991

Pott, F.: Same aspects on the dosimetry of the careinogenic potency of asbesto and other fibious dents. Staub, Reinh. Luft 38 (1978) 486–490

Ruppe, K., Nienerowski K.: Methoden der Arbeitshygiene, 2. Aufl., Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1988

Rinz, E., Cicero, J.: Emergency Management of Skeletal Injuries. Mosby, St. Louis 1995

Ruppe, K.: Arbeitsmedizin systematisch. UNI-MED Verlag, Wörch/Wörtt. 1995

Scheuch, K., Münzberger, E.: Grundlagen der Arbeitsmedizin Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1988

Trott, A. T.: Wounds and Lazarations: Emergency Care and Closure. Mosby, St. Louis 1996

Valentin, H., Mitautoren: Arbeitsmedizin, 3. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 1985

WHO-Report: Recommended health based limits in occupational exposure to heavy metals. Geneva 1980

22 Akute Notfälle in der Inneren Medizin – Prähospitale Notfallversorgung

K. ALBRECHT

22.1 Vorbemerkungen 1156

22.2 Akute Atemnot 1156
22.2.1 Asthma bronchiale 1156
22.2.2 Akutes Linksherzversagen (Asthma cardiale, Lungenödem) 1156
22.2.3 Lungenembolie 1157
22.2.4 Atemnot im Kindesalter 1157
22.2.4.1 Epiglottitis 1157
22.2.4.2 Pseudo-Krupp (Croup- Syndrom) 1157
22.2.5 Fremdkörper-Aspiration 1157
22.2.6 Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem) 1157

22.3 Akuter Bauchschmerz 1158
22.3.1 Akute Pankreatitis 1158
22.3.2 Ulkus-Perforation 1158
22.3.3 Mesenterialinfarkt 1158
22.3.4 Ileus 1158
22.3.5 Gallensteinkolik 1158
22.3.6 Uretersteinkolik 1159
22.3.7 Tubarruptur 1159

22.4 Bewußtseinsstörungen 1159
22.4.1 Hypoglykämischer Schock 1159
22.4.2 Coma diabeticum 1159
22.4.3 Addison-Krise 1159
22.4.4 Myxödem-Krise 1160
22.4.5 Thyreotoxische Krise 1160

22.5 Bluterbrechen 1160
22.5.1 Ösophagusvarizenblutung 1160
22.5.2 Obere gastrointestinale Blutung 1160

22.6 Akuter Extremitätenschmerz 1161
22.6.1 Arterielle Embolie, arterielle Thrombose 1161
22.6.2 Phlegmasia coerulea dolens 1161

22.7 Herzrhythmusstörungen 1161
22.7.1 Morgagni-Adams-Stokes-Syndrom (hypodyname Form) 1161
22.7.2 Paroxysmale Tachykardie 1161
22.7.3 Herz-Kreislauf-Stillstand 1161

22.8 Akuter Kopfschmerz 1162
22.8.1 Hypertensive Krise 1162
22.8.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (Präeklamsie, Eklampsie) 1162
22.8.3 Subarachnoidalblutung 1162
22.8.4 Hirninfarkt 1163
22.8.5 Intrazerebrale Blutung 1163
22.8.6 Glaukomanfall 1163

22.9 Krampfzustände 1163
22.9.1 Hyperventilationstetanie 1163
22.9.2 Status epilepticus 1163

22.10 Schock 1164

22.11 Akuter Thoraxschmerz 1164
22.11.1 Akuter Myokardinfarkt 1164
22.11.2 Angina pectoris 1164
22.11.3 Pneumothorax 1165

Weiterführende Literatur 1165

22.1 Vorbemerkungen

Die folgende tabellarische Darstellung akuter Notfallsituationen in der Inneren Medizin stellt nur solche Krankheitsbilder dar, die häufig zu einer Bedrohung vitaler Funktionen führen. Sie zeigen die *typischen Merkmale des medizinischen Notfalls*:

- individuelle Dramatik,
- limitierender Zeitfaktor,
- situationsabhängige Begrenztheit verfügbarer Mittel,
- prinzipielle Möglichkeit einer erfolgreichen Intervention.

In den letzten Jahren stehen in zunehmendem Maße diagnostische und therapeutische Möglichkeiten auch prähospital zur Verfügung (EKG, Monitor-Überwachung, Elektrotherapie, Intubation, Beatmung, medikamentöse Differentialtherapie usw.), die früher nur selten unter ambulanten Bedingungen realisierbar waren.

Die folgende Darstellung stellt ein Notfallsymptom in den Vordergrund, obwohl im Einzelfall durchaus ein anderes Leitsymptom auf die Diagnose hinweisen kann. Einige Notfallsituationen anderer Fachgebiete wurden wegen ihrer differentialdiagnostischen Bedeutung berücksichtigt. Bei der Therapie mußte der Begrenztheit therapeutischer Interventionen unter prähospitalen Bedingungen Rechnung getragen werden. Eine umfangreichere und detaillierte Darstellung der Krankheitsbilder sollte in den entsprechenden Fachkapiteln des Buches nachgelesen werden.

22.2 Akute Atemnot

22.2.1 Asthma bronchiale

Klinik	Therapie
– oftmals lange Anamnese – Giemen, Pfeifen, Brummen – verlängertes Exspirium – Dyspnoe, Orthopnoe – Tachykardie – Husten – sehr leises Atemgeräusch	– 0.24–0.48 g Theophyllin sehr langsam i. v. – inhalative β2-Mimetika (2–3 Hübe alle 10 min) und/oder 1 Amp. Reproterol sehr langsam i. v. oder Amp. Terbutalin s.c. – 100–200 mg Prednisolon i. v. – O_2-Zufuhr (2–4 l/min) – 1–2 mg Ketamin/kg i. v., dann 200 mg/h (zuvor 5–10 mg Diazepam i. v.) – Infusion (Glucose 5 %, Elektrolyt-Lösung) – Intubation / Beatmung

22.2.2 Akutes Linksherzversagen (Asthma cardiale, Lungenödem)

Klinik	Therapie
– sitzende Position des Pat., Orthopnoe – Angstgefühl – Zyanose – Tachykardie – abs. Tachyarrhythmie (ATA) – mittel-grobblasige RG – Trachealrasseln – evtl. schaumiges Sekret	– Position belassen! mehrfach 1–2 Hübe Glyceroltrinitrat oder Dauerinfusion mit 2–6 mg/h (RR beachten!) – unblutiger Aderlaß – 20–40 mg Furosemid (nach 15 min wiederholen) i. v. – 0.25–0.5 mg Digoxin bei ATA i. v. – Sauerstoffzufuhr (2 l/min) – 10 mg Morphin, verdünnt auf 10 ml NaCl 0.9 %, davon 3–5 ml i. v. – Intubation, Beatmung mit PEEP (5–10 cm H_2O) – Katecholamine (bei Hypotension/Schock): z. B. 2.5–10 µg/kg/min Dobutamin u./o. Dopamin; Empfehlung: RR > 80–90 mm Hg Dobutamin RR < 80–90 mm Hg Dopamin – 250 mg Methylprednisolon i. v.

22.2.3 Lungenembolie

Klinik	Therapie
– Dyspnoe, Tachypnoe – Zyanose – Thoraxschmerz – Schock/Bewußtlosigkeit – (Hämoptysen)	– halbsitzende Position – 7.5 mg Piritramid i. v. – keine i.m.-Injektion – 5–10 000 E Heparin i. v. oder systemische Lyse mit Streptokinase: 250.000 E über 20 min bis 1.5 Mill. E als Bolus (3–6 min), je nach Schweregrad; nachfolgend 100.000 E /h per infus. – Sauerstoffzufuhr – 0.24–0.36 g Theophyllin i. v. – Intubation / Beatmung – Schocktherapie

22.2.4 Atemnot im Kindesalter

22.2.4.1 Epiglottitis

Klinik	Therapie
– Pharyngitis – Dysphagie – Dyspnoe – sitzende Position des Pat. – aschgraues Hautkolorit – inspiratorischer Stridor – Fieber – Somnolenz – „schwer krankes Kind“! – (meist Kinder >3 Jahre)	– sitzende Position belassen! – 25–50 mg Prednisolon i. v.; besser Prednison-Supp. 100 mg – Sauerstoffzufuhr – kein „Spateln“ – Feuchtinhalation – Intubation möglichst vermeiden

22.2.4.2 Pseudo-Krupp (Croup-Syndrom)

Klinik	Therapie
– Infekt der Atemwege – „Seehundsbellen“ – Heiserkeit – in- u. exspiratorischer Stridor – schnelles, unruhiges Atmen (Fieber) – meist Kinder < 3 Jahre	– Atmen im Liegen evtl. leichter! – s. u. Epiglottitis!

22.2.5 Fremdkörper-Aspiration

Klinik	Therapie
– Husten – Zyanose – Dyspnoe	– Handgriff nach Heimlich – laryngoskopische Einstellung u. evtl. Entfernung mit Magill-Zange

22.2.6 Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)

Klinik	Therapie
– Gesichtsschwellung – Mund-Kehlkopf-Ödem – Luftnot – Angstgefühl	– 0.25–0.5 mg Adrenalin auf 10 ml NaCl 0.9 % sehr langsam i. v. – 500–1000 mg Prednisolon i. v. – evtl. Intubation – s. a. allergischer Schock

22.3 Akuter Bauchschmerz

22.3.1 Akute Pankreatitis

Klinik	Therapie
– Oberbauchschmerz (gürtelförmig) – Unruhe – Übelkeit, Erbrechen – Gesichtsrötung (+Zyanose) – Meteorismus – Tachykardie – kalter Schweiß – Schock	– Flüssigkeits- und – Nahrungskarenz – Analgesie: 50–100 mg Tramadol langsam i. v. oder 50 mg Pethidin langsam i. v. – Magen-Ablaufsonde evtl. Spasmolytikum, z. B. 1 Amp. Buscopan i. v.; Infusion: Elektrolyt-Lsg.; bei Schock: Plasmaexpander

22.3.2 Ulkus-Perforation

Klinik	Therapie
– perakuter Oberbauchschmerz – oft Ulkusanamnese – brettharte Bauchdecke	– Flüssigkeits- und Nahrungskarenz – keine Analgetika oder Sedativa (solange Diagnose unklar!) – Infusion: s. akute Pankreatitis

22.3.3 Mesenterialinfarkt

Klinik	Therapie
– meist ältere Patienten – initial Schmerzen im Epigastrium, nachfolgend symptomarme Phase („fauler Frieden“), dann – erneuter Oberbauchschmerz – Diskrepanz zwischen Schmerz u. Palpationsbefund – Peritonitis–Zeichen – Ileus, Schock	– s. u. Ulkus-Perforation

22.3.4 Ileus

Klinik	Therapie
– Übelkeit, Erbrechen – Schmerzen – Darmsteifungen und Hyper- peristaltik (mechanischer Ileus) – spärliche Darmgeräusche bis „Totenstille“ (paralytischer Ileus)	– s. u. Ulkus–Perforation

22.3.5 Gallensteinkolik

Klinik	Therapie
– Anamnese! (z. B. Diätfehler) – Übelkeit, Erbrechen – krampfartiger, rechtsseitiger Oberbauchschmerz – Palpationschmerz	– Spasmolytikum (z. B. 20 mg Buscopan) i. v. oder – 7.5 mg Piritramid i. v. oder 30 mg Pentazocin langsam i. v. – Reizquaddel mit Aqua dest. nach Dick (cutaneo–viszeraler Reflex) – inhalativ 1–2 Hübe oder 1 Kapsel (0.8 mg) Glyceroltrinitrat

22.3.6 Uretersteinkolik

Klinik	Therapie
– Anamnese! – wehenartiger Schmerz in der Flankengegend – Klopfschmerz – Übelkeit, Brechreiz – evtl. paralytischer Ileus	– s. u. Gallensteinkolik – Indometacin-Supp. 50–100 mg

22.3.7 Tubarruptur

Klinik	Therapie
– plötzlicher, starker Unterbauchschmerz – Regelanamnese erfragen! Dyspnoe – Übelkeit, Erbrechen – Tachykardie – Schock	– sichere venöse Zugänge! – Blutentnahme für Blutgruppe u. Kreuzprobe – „Autotransfusion“ – Infusion: Plasmaexpander Humanalbumin

22.4 Bewußtseinsstörungen

22.4.1 Hypoglykämischer Schock

Klinik	Therapie
– Anamnese ! – Schweißausbruch – psychische Alteration – Übelkeit, Erbrechen – kalte, feuchte Haut – Sopor, Koma	– venöser Zugang – Blutentnahme zur Diagnostik – 40–60–100 ml Glucose 40 % i. v. – Infusion: Glucose 10 %

22.4.2 Coma diabeticum

Klinik	Therapie
– Anamnese ! – Polydipsie – Polyurie – Exsikkose-Zeichen – gerötete, warme Haut – weiche Bulbi – Acetongeruch* – Kußmaul-Atmung* – „Pseudoperitonitis diabetica“ * fehlt beim hyperosmolaren Koma !	– venöser Zugang – Blutentnahme zur Diagnostik – Infusion: Vollelektrolytlösung – Insulinzufuhr, Azidosebehandlung erst in der Klinik

22.4.3 Addison-Krise

Klinik	Therapie
– Adynamie – Gewichtsverlust – Übelkeit, Erbrechen – Bauchschmerzen – Schwindel – Muskelschmerzen – Krämpfe – Hypotension – Sopor, Koma – (Hyperpigmentierung)	– venöser Zugang – Blutentnahme zur Diagnostik – 50–100 mg Prednisolon oder 4–8 mg Dexamethason i. v. – Infusion: 500.o NaCl 0.9 % + 40.o Glucose 40 % – Plasmaexpander (HAES) – keine Barbiturate oder Opioide ! – evtl. Katecholamine – Aldosteron in der Klinik

22.4.4 Myxödem-Krise

Klinik	Therapie
– Hypothermie – Bradypnoe – Bradykardie – pastöses Aussehen – trockene Haut – Adipositas – Obstipation – Somnolenz, Sopor, Koma	– venöser Zugang – Blutentnahme zur Diagnostik – 100 mg Prednisolon i. v. – passive Erwärmung – Infusion:Glucose 10 % – evtl. Schocktherapie

22.4.5 Thyreotoxische Krise

Klinik	Therapie
– Hyperthermie – Schweißneigung – Durchfall – Übelkeit, Erbrechen – Dehydratation – anfangs oft hyperdyname Kreislaufsituation, später Schock mit Hypovolämie – Tachykardie, -arrhythmie – Tachypnoe – Pyramidenbahnzeichen – Somnolenz, Sopor, Koma – Psychose	– venöser Zugang – Blutentnahme zur Diagnostik – 100–300 mg Prednisolon i. v. – Infusion: 500.o NaCl 0.9 % + 40.o Glucose 40 % – ggf. (nach RR und EKG!) Antiarrhythmika, z.B. 1–10 mg Propranolol oder (!) 5–10 mg Verapamil langsam i. v. – Sauerstoff – Antipyretika (keine Salicylate!)

22.5 Bluterbrechen

22.5.1 Ösophagusvarizenblutung

Klinik	Therapie
– Bluterbrechen (oft nicht hämatinisiert!) – Teerstuhl – Leberinsuffizienz-Zeichen – Zeichen port. Hypertension – Schock	– leichte Trendelenburg-Position) – sichere venöse Zugänge – Blutentnahme für Blutgruppe u. Kreuzprobe – Sengstaken-Blakemore-Doppelballontamponade oder Linton-Nachlaß-Sonde – Infusion: Plasmaexpander, Humanalbumin

22.5.2 Obere gastrointestinale Blutung

Klinik	Therapie
– Ulkusanamnese? – Einnahme schleimhautschädigender Medikamente? – Hämatemesis – Teerstuhl – Anämie – Schock	– sichere venöse Zugänge – Blutentnahme für Blutgruppe u. Kreuzprobe – Infusion: Plasmaexpander, Humanalbumin

22.6 Akuter Extremitätenschmerz

22.6.1 Arterielle Embolie, arterielle Thrombose

Klinik	Therapie
– Schmerzen, Kälte und Blässe der betroffenen Extremität – fehlender Puls – motorische und sensible Störungen – fehlende Venenfüllung – Schock	– 7.5–15 mg Piritramid i. v. – 10.000 E Heparin i. v. – Tieflagerung und Watteverband der betroffenen Extremität – Infusion: Plasmaexpander – keine gefäßerweiternden Medikamente!

22.6.2 Phlegmasia coerulea dolens

Klinik	Therapie
– Schmerzen, Zyanose und Ödem der betroffenen Extremität – fehlender Puls – Schüttelfrost – Fieber – Schock	– 7.5–15 mg Piritramid i. v. – 10.000 E Heparin i. v. – 50–100 mg Prednisolon i. v. – Infusion: Glucose 10 %; bei Schock: Plasmaexpander

22.7 Herzrhythmusstörungen

22.7.1 Morgagni-Adams-Stokes-Syndrom (hypodyname Form)

Klinik	Therapie
– Schwindel – fahle Blässe – Bradykardie, Arrhythmie – Krämpfe – Harn- u./o. Stuhlabgang – Atemstillstand – Bewußtseinsverlust – Kreislaufstillstand	– präkordiale Faustschläge – venöser Zugang – 0.5–1.0 mg Orciprenalin i. v. – Infusion: 10 mg Orciprenalin in 500.o Glucose 10 % (Dosierung nach Frequenz) – günstiger: primäre Elektrostimulation – Reanimationsbereitschaft

22.7.2 Paroxysmale Tachykardie

Klinik	Therapie
– Anamnese! – Angstgefühl – Palpitation – Übelkeit – Hypotonie – Angina pectoris – Schocksymptomatik	– EKG oder Monitor-Ekg – Vagusreize (einseitiger Carotisdruck, Valsalva-Manöver, Rachenreizung) – venöser Zugang – 5–10 mg Verapamil langsam i. v. (Cave: WPW-Syndrom!) WPW-Syndrom: 50(–100) mg Ajmalin sehr langsam i. v. (Monitoring!) – Ventrikuläre Tachykardie: 100–150 mg Lidocain i. v. oder 50(–100) mg Ajmalin sehr langsam i. v. Bei kardiogenem Schock: Notkardioversion – Reanimationsbereitschaft

22.7.3 Herz-Kreislauf-Stillstand

Klinik	Therapie
– Pulslosigkeit – blasse Zyanose – Krämpfe – Bewußtlosigkeit – weite Pupillen – Atemstillstand	– ABC der kardiopulmonalen Reanimation! – Monitor-EKG zur Differenzierung in: a) Kammerflimmern b) Asystolie c) elektromechanische Dissoziation

Fortsetzung nächste Seite

Herz-Kreislauf-Stillstand	
Praktisches Vorgehen bei Herz-Kreislauf-Stillstand	
a) Kammerflimmern Defibrillation 200 J EKG-Kontrolle Defibrillation 200 J EKG-Kontrolle Intubation/Beatmung peripherer Zugang 1 mg Adrenalin i. v. o. 2–3 mg endobronchial Defibrillation 360 J EKG-Kontrolle Defibrillation 360 J 1 mg Adrenalin i. v. 100 mg Lidocain i. v. EKG-Kontrolle Defibrillation 360 J EKG-Kontrolle	b) Asystolie Elektrostimulation EKG-Kontrolle Intubation/Beatmung peripherer Zugang 1 mg Adrenalin i. v. o. 2–3 mg endobronchial EKG-Kontrolle

22.8 Akuter Kopfschmerz

22.8.1 Hypertensive Krise

Klinik	Therapie
– Kopfschmerzen – Erbrechen – Schwindel – Unruhe – Sehstörungen – tonisch-klonische Krämpfe – (Tachykardie)	– halbsitzende Position – 5–10 mg Nifedipin p.o. oder 1.2 mg Glyceroltrinitrat als Kapsel (zerbeißen) bzw. als Spray inhalativ oder 0.075 mg Clonidin langsam i. v. oder 25 mg Urapidil i. v. – Sauerstoffzufuhr – 20–40 mg Furosemid i. v.

Zu den dargestellten erweiterten Reanimationsmaßnahmen gibt es kein festes Schema. Kontrovers werden z.B. der Einsatz von Natriumhydrogencarbonat und Antiarrhythmika (Lidocain, Ajmalin, Propafenon, Amiodaron), die Häufigkeit repetitiver (akzelerierter) Adrenalindosen und das Vorgehen bei elektromechanischer Dissoziation diskutiert.

Hinweis: Alle Maßnahmen dürfen nur zu einer kurzen Unterbrechung von Beatmung und Herzdruckmassage führen !

22.8.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (Präeklampsie, Eklampsie)

Klinik	Therapie
– Kopfschmerzen – Augenflimmern – Schmerzen im Epigastrium – Hyperreflexie – tonisch-klonische Krämpfe	– 5–10 mg Diazepam i. v. – 6.25 mg Dihydralazin als Bolus i. v.; wenn RR (diast.) nach 15 min noch über 100 mm Hg nochmals 6.25–12.5 mg Dihydralazin i. v. 20–40 mg Furosemid nur bei Lungenödem(!) – Sauerstoffzufuhr – Einweisung in Einrichtung mit gyn. Abteilung

22.8.3 Subarachnoidalblutung (SAB)

Klinik	Therapie
– schlagartiger Beginn – „Vernichtungskopfschmerz“ – Übelkeit, Erbrechen – Bewußtseinsstörungen – Schweißausbruch – Meningismus – Herdneurologie	– venöser Zugang – 5–10 mg Diazepam i. v. – bei Hypertonie + Tachykardie: 5–10 mg Verapamil sehr langsam i. v. – Infusion: Glucose 10 % – bei starken Schmerzen: 100 mg Tramadol i. v. oder – Analgosedierung mit Fentanyl/Midazolam

22.8.4 Hirninfarkt

Klinik	Therapie
– zumeist ältere Patienten – Bewußtsein meist erhalten – blasse Gesichtsfarbe – selten komplette Hemiplegie – Hemihypästhesie – Hemianopsie – Aphasie – oft geringer Kopfschmerz – selten Erbrechen	– Atemfunktion sichern (evtl. Intubation) – Sauerstoffzufuhr – Infusion: Glucose 10 % oder Elektrolyt-Lsg. (oft Exsikkose!) – evtl. hypervolämische Hämodilution (HAES + Elektrolyt-Lsg.) – Analgosedierung mit Fentanyl/Midazolam

22.8.5 Intrazerebrale Blutung (ICB)

Klinik	Therapie
– Hypertonie-Anamnese – gerötetes Gesicht – starker Kopfschmerz – Erbrechen – rasche Bewußtlosigkeit – Sympathikotonie – „Herdblick“ – Cheyne-Stokes-Atmung – Krampfanfälle – motorische Unruhe	– Atemfunktion sichern (oft Intubation / Beatmung notwendig) – Sauerstoffzufuhr – Blutdrucksenkung mit initial 10–50 mg Urapidil i. v. bzw. Infusion: 10–50 mg/h – 5–10 mg Diazepam i. v. – Analgosedierung mit Fentanyl/Midazolam

22.8.6 Glaukomanfall

Klinik	Therapie
– heftigste, unerträgliche Schmerzen in einem Auge – reaktionsarme, manchmal entrundete Pupille – Übelkeit, Brechreiz – Schwellung der Konjunktiva – Lidödem – Sehstörungen	– Pilocarpin 2 % alle 10 min einen Tropfen in den Bindehautsack

22.9 Krampfzustände

22.9.1 Hyperventilationstetanie

Klinik	Therapie
– Angstgefühl – Erregungszustand – Tachypnoe – Zittern – Karpopedalspasmen („Pfötchenstellung“ der Finger) – Chvostek + – Trousseau +	– Beruhigung des Patienten – 5–10 mg Diazepam i. v. – Rückatmung über Plastikbeutel

22.9.2 Status epilepticus

Klinik	Therapie
– Anamnese! – Zungenbisse – tonisch-klonische Krämpfe	– sicherer venöser Zugang (Krampfpause abwarten!) – initial: 10–20 mg Diazepam i. v. (höhere Dosierung möglich) – evtl. 125–250 mg Phenytoin i. v. – Schutz vor weiteren Verletzungen (Beißkeil, Fixation) – evtl. Intubation/ Beatmung – Thiopental-Dauerinfusion (Dosierung nach Wirkung)

22.10 Schock

Der Schock ist ein Leitsymptom und Ausdruck eines „Multiorganversagens“!

Klinik	Therapie
– sichtbare Schockzeichen: · Blässe · verminderte Venenfüllung · Frieren · Unruhe · Bewußtseinstrübung · Dyspnoe – fühlbare Schockzeichen: · schneller, flacher Puls · kalte Haut · kalter Schweiß · kalte Akren – meßbare Schockzeichen: · niedriger Blutdruck	– Antischocklagerung – Schutz vor Unterkühlung – venöse, großlumige Zugänge – Sauerstoffzufuhr – evtl. Intubation/Beatmung – Volumenersatz – Schmerzbekämpfung und Sedierung: · 50–100 mg Pethidin i. v. oder · 5–10 mg Diazepam + 0.5 mg Ketamin/kg i. v. – (Blindpufferung mit Natriumhydrogencarbonat) – Reanimationsbereitschaft
Schockdifferenzierung	**Spezielle Therapie**
a) Volumenmangelschock	Die präklinische Behandlung wird bei den entsprechenden internen Notfallsituationen dargestellt.
b) Kardiogener Schock	Eine hämodynamisch orientierte Therapie kann prähospital nur eingeleitet werden. S. entsprechende Notfallsituationen!
c) Allergischer Schock	– 0.25–0.5 mg Adrenalin sehr langsam („0.01 bis 0.1 mg-Schritte“) i. v. – 10–20 ml Calciumgluconat 10 % i. v. – 25–50 mg Promethazin i. v. – 20–40 mg Furosemid i. v. – 250–1000 mg Prednisolon i. v. – Sauerstoffzufuhr – Histamin-Rezeptor-Antagonisten, z. B.: 0.1 mg Dimetinden/kg KG + 200 mg Cimetidin iv. – Infusion: 500.o NaCl 0.9 % + 500.o HAES

22.11 Akuter Thoraxschmerz

22.11.1 Akuter Myokardinfarkt

Klinik	Therapie
– heftigster Schmerz hinter dem Brustbein – Schmerzausstrahlung bis in das Abdomen (keine Verstärkung bei Palpation) – Todesangst – Schweißausbruch – Übelkeit, Erbrechen – evtl. Atemnot	– venöser Zugang (ZVK) – keine i.m.-Injektionen – 7.5–15 mg Piritramid i. v. – Ekg oder Monitor-Ekg – sicherer Infarkt und fehlende Kontraindikationen: Lyse-Therapie mit z. B. 1.5 Mio. E Streptokinase über 1 h (Perfusor!), zuvor 500 mg Acetylsalicylsäure i. v. – Reanimationsbereitschaft

22.11.2 Angina pectoris

Klinik	Therapie
– Schmerzen im linken Thorax mit Ausstrahlung in Arme, Kopf, Rücken, Abdomen – Angstgefühl – Übelkeit – Schmerzbeseitigung durch Nitrate	– 1–2 Hübe Glyceroltrinitrat-Spray – 10 mg Diazepam p.o. – evtl. 500 mg Acetylsalicylsäure i. v. – stat. Einweisung zum Infarktausschluß

22.11.3 Pneumothorax

Klinik	Therapie
– Schmerzen beim Atmen – Luftnot – leises oder aufgehobenes Atemgeräusch der betroffenen Seite mit tympanitischem Klopfschall – Tachykardie – Anm.: Zyanose, Tachypnoe u. Einflußstauung weisen auf Spannungspneumothorax hin!	– 1 Amp. Metamizol langsam i. v. – Sauerstoffzufuhr – Thoraxdrainage nur bei Spannungspneumothorax (2. o. 3. ICR in der mittleren MCL)

Weiterführende Literatur

Bohn, P., Keuchel, M., Wichert, P. v.: Notfallmaßnahmen bei Versagen der Atmung. Internist 32 (1991), 170–174

Dieckmann, R. A. et al.: Illustrated Textbook of Pediatric Emergency an Critical Care Procedures. Mosby, St. Louis 1996

Diener, H. C.: Erstversorgung bei Schlaganfall. Notfallmed. 19 (1993), 150–154

Flomenbaum, N., Goldfrank, L., Jacobson, S.: Emergency Diagnostic Testing. Mosby, St. Louis 1995

Gross, R., Grosser, K.-D., Hombach, V. Sieberth, H.-G.: Der internistische Notfall. 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart – New York 1990

Müller, O.-A.: Endokrine Komata. Internist 32 (1991), 181–189

Prange, H. W.: Akute lebensbedrohliche Zustände in der Neurologie. Intensivmed. 29 (1992), 263–276

Rund, D. et al.: Essentials of Emergency Medicine. 2. Aufl., Mosby, St. Louis 1996

Sefrin, P.: Reanimation bei Kreislaufstillstand. Teil 2: Erweiterte Reanimationsmaßnahmen. Fortschr. Med. 110 (1992), 303–305

23 Akute Vergiftungen

K. ALBRECHT

23.1 Vorbemerkungen 1167

23.2 Toxikodynamik 1168

23.3 Diagnose und Differentialdiagnose 1168

23.4 Therapie 1169
23.4.1 Sicherung der Vitalfunktionen 1169
23.4.2 Unterbrechung der Giftabsorption (Primäre Detoxikation) 1169
23.4.2.1 Perkutane und inhalative Vergiftungen 1169
23.4.2.2 Ingestive Vergiftungen 1169
23.4.3 Beschleunigung der Giftelimination (Sekundäre Detoxikation) 1170
23.4.3.1 Intrakorporale enterale Kohle-Hämoperfusion 1170
23.4.3.2 Forcierte Diurese 1171
23.4.3.3 Hämodialyse 1171
23.4.3.4 Hämoperfusion 1171
23.4.3.5 Forcierte Ventilation 1172
23.4.4 Antidotbehandlung 1172
23.4.5 Symptomatische Therapie 1173

23.5 Symptomatik und Behandlung ausgewählter Vergiftungen 1173
23.5.1 Digitalisglycoside 1173
23.5.2 Psychopharmaka 1174
23.5.3 Paracetamol (Acetaminophen) 1174
23.5.4 Alkohole / Glycole 1174
23.5.5 Drogennotfälle 1175
23.5.5.1 Amphetamin-Derivate 1175
23.5.5.2 Cannabis (Haschisch, Marihuana) 1175
23.5.5.3 Cocain 1176
23.5.5.4 Opioide 1176

Weiterführende Literatur 1177

23.1 Vorbemerkungen

Akute exogene Vergiftungen werden als schädigende Einwirkungen von chemischen, tierischen, pflanzlichen und sonstigen Noxen auf den Organismus verstanden, wobei der Dosis die entscheidende Bedeutung zukommt.

Vergiftungen zählen nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigen Gründen für eine stationäre Einweisung und führen in etwa 10% der Fälle zu einer akuten Vitalbedrohung.

Neben der Dosis eines Giftes spielen aber noch *andere Faktoren für den Vergiftungsverlauf* eine entscheidende Rolle. Dazu zählen Expositionszeit, Art der Giftaufnahme, Konstitution, individuelle Toleranz, Absorptionsverhalten u.a.

Wirkungsmechanismus, Absorption (Resorption), Metabolismus, Verteilung im Körper und Ausscheidungsverhalten werden unter den Begriffen *Toxikodynamik* und *Toxikokinetik* zusammengefaßt. Deren Kenntnis ist heute unabdingbare Voraussetzung für eine gezielte Behandlung und hat in den letzten 15 Jahren zu einer völlig neuen Strategie bei der Therapie akuter Vergiftungen geführt.

Das große und kaum noch überschaubare Spektrum von Vergiftungsmöglichkeiten verlangt sofortige (Zeitfaktor!) Konsultationsmöglichkeiten. Im deutschsprachigen Raum stehen dafür u.a. zur Verfügung:

Berlin – Beratungsstelle für Vergiftungserscheinungen und Embryonaltoxikologie –
Tel. (0 30) 1 92 40

Erfurt – Giftinformationszentrum –
Tel. (03 61) 73 07 30

Mainz – Beratungsstelle bei Vergiftungserscheinungen – Tel. (0 61 31) 23 24 66/7

München – Giftnotruf – Tel. (0 89) 41 40-22 11

Wien – Vergiftungsinformationszentrale –
Tel. (00 43) 14 06 43 43

Zürich – Schweizerisches Tox-Zentrum:
Tel. (01) 2 51 51 51

23.2 Toxikodynamik

Im menschlichen Organismus können toxische Substanzen bzw. toxische Dosen einer Substanz prinzipell folgende Störungen bewirken (modif. nach Martinetz):

a) Störungen der Sauerstoffversorgung

- Reizgase können je nach Angriffspunkt im oberen, mittleren oder distalen Respirationstrakt sofort oder nach einer Latenzzeit den Gasaustausch behindern,
- Kohlenmonoxid kann aufgrund seiner höheren Affinität zum Hämoglobin den Sauerstofftransport blockieren,
- Methämoglobinbildner (z. B. Chlorate, Bromate, Nitrite) unterbinden den Sauerstofftransport über eine Oxidation des zweiwertigen zum dreiwertigen Eisen.

b) Störungen der Energieversorgung der Gewebe

- Blausäure und Schwefelwasserstoff blockieren u. a. das dreiwertige Eisen der Cytochromoxidase und verhindern damit die Sauerstoffreduktion und die Bildung energiereicher Phosphate über die Atmungskette.

c) Blockierung der SH-Gruppen von Enzymen

- Schwermetalle blockieren die für die Enzymfunktion essentiellen SH-Gruppen. Dieser Mechanismus spielt z. B. bei der Bleivergiftung eine entscheidende Rolle.

d) Überlastung einzelner Stoffwechselwege

- Paracetamol (Acetaminophen) führt in toxischen Dosen zur erhöhten Inanspruchnahme eines üblicherweise gering genutzten Stoffwechselweges, wobei es zu einem erhöhten Glutathionverbrauch und nachfolgend zu einer Leberschädigung kommt.

e) Störung des inneren Milieus

- Methanol und Ethylenglycol werden primär durch Dehydrogenasen zu toxischen Stoffwechselprodukten oxidiert. Deren Anhäufung bewirkt eine schwere Azidose und sekundäre Organschäden.

f) Störungen der Reizleitung Nerv-Nerv und Nerv-Muskel

- Phosphororganische Cholinesterasehemmer (z. B. einige Insektizide) führen zur Anhäufung körpereigenen Acetylcholins und damit zur endogenen Acetylcholinvergiftung mit typischen zentralnervösen, nicotinartigen und muscarinergen Wirkungen,
- Pantherpilz, Stechapfel, trizyklische Antidepressiva u. v. a. bewirken durch Beeinflussung der cholinergen Reizübertragung eine typische anticholinerge Symptomatik.

g) Störungen der Eiweißsynthese

- Amatoxine (Gifte des Knollenblätterpilzes) führen zu einer spezifischen Hemmung der RNS-Polymerase B der Leberzelle, in deren Folge die Eiweißsynthese gravierend gestört wird.

23.3 Diagnose und Differentialdiagnose

Für die *Diagnose* einer Vergiftung ergeben sich Hinweise aus den äußeren Umständen (Auffindungssituation, leere Medikamenten- oder Giftbehältnisse, „Abschiedsbrief“ u. a.) und der Symptomatik.

Häufig bestätigen fremdanamnestische Angaben den Verdacht. Gezielte Fragestellungen (Wer? Was? Wann? Wieviel? Wie? Warum?) sollten niemals unterbleiben.

Es muß eine Asservierung von Behältnissen, Blut, Urin und ggf. Erbrochenem erfolgen, wobei hier auch forensische Aspekte zu berücksichtigen sind.

Bestätigung oder Ausschluß eines Vergiftungsverdachts sind Aufgabe der toxikologischen Analytik. Deren Tätigkeit geht heute über das Problem der Identifikation des Giftes hinaus. Verlaufskontrollen zur Beurteilung der Effektivität eines Entgiftungsverfahrens und Beratungsfunktion für den behandelnden Arzt gehören ebenfalls zum Spektrum dieser Abteilungen.

Die toxikologische Analytik gehört heute zur Diagnose „Vergiftung“ wie das Röntgenbild zur Diagnose „Fraktur“!

Differentialdiagnostisch sollten insbesondere bei bewußtseinsgestörten Patienten und/oder mangelnder Korrelation von zu erwartender Giftwirkung und klinischer Symptomatik andere Krankheitsbilder in die Überlegungen einbezogen werden. Dazu zählen vor allem zerebrale und extrazerebrale Erkrankungen wie Hirnblutung, Schädel-Hirn-Trauma und endogenes Koma.

23.4 Therapie

Für die Behandlung einer Vergiftung sind Sicherung der Vitalfunktionen, Unterbrechung der Giftabsorption, Beschleunigung der Giftelimination, Antidotbehandlung und symptomatische Therapie von wesentlicher Bedeutung.

23.4.1 Sicherung der Vitalfunktionen

Die Sicherung der Atemfunktion zur Gewährleistung einer ausreichenden Ventilation muß eventuell schon prähospital oder bei bewußtseinsgestörten Patienten unmittelbar vor der primären Detoxikation erfolgen. Die Kreislauffunktion ist engmaschig zu kontrollieren (Monitoring!). Bei entsprechender Anamnese oder Kenntnis der zur zirkulatorischen Insuffizienz führenden Pharmaka werden therapeutische Spezialkenntnisse verlangt (z. B. prolongierte Reanimation bei Vergiftungen mit Herzglycosiden unter simultaner Zufuhr von Antikörperfragmenten; hochdosierte Natrium-Applikation bei Reanimation nach Vergiftungen mit Antiarrhythmika der Gruppe I bzw. tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva u. a. m.).

23.4.2 Unterbrechung der Giftabsorption (primäre Detoxikation)

23.4.2.1 Perkutane und inhalative Vergiftungen

Resorptive Vergiftungen über die Haut sind insbesondere bei Kontakt mit Kohlenwasserstoffen, Alkylphosphaten, Phenolen und Anilinkörpern zu erwarten. Hier müssen kontaminierte Kleidungsstücke sofort entfernt werden; die Hautreinigung erfolgt mit Wasser und Seife oder (falls vorhanden) Polyethylenglycol.

Bei *Vergiftungen durch Inhalation* reizender oder toxischer Gase, Nebel oder Dämpfe kommt es darauf an, den Verunglückten unter Berücksichtigung der eigenen Gefährdung aus der Gefahrenzone zu entfernen. Der Geschädigte ist längere Zeit zu beobachten, da bestimmte Inhalationsgifte erst nach einer Latenzzeit wirken und ein bedrohliches Lungenödem bewirken können. Bereits am Unfallort sollten inhalierbare Glucocorticoide eingesetzt werden.

23.4.2.2 Ingestive Vergiftungen

Die häufigste Inkorporation von Giften erfolgt durch die orale Aufnahme. Die Giftentfernung aus dem Ingestionstrakt stellt damit auch die am häufigsten angewandte Methode der Detoxikation dar.

Über die Effektivität der nachfolgend aufgeführten Maßnahmen gibt es zahlreiche unterschiedliche Bewertungen. Sie betreffen das maximale Zeitintervall zwischen Giftaufnahme und Dekontamination, die zu wählende Methode, die Risiken u. a. m.

Induziertes (provoziertes) Erbrechen

Die Giftentfernung aus dem Ingestionstrakt durch induziertes Erbrechen setzt einen reflextüchtigen und bedingt kooperativen Patienten voraus. In den letzten Jahren hat sich dabei die sog. „Ipecac“-Emesis durchgesetzt. Das Erbrechen durch Sirupus Ipecacuanhae erfolgt vorwiegend über eine Stimulation des medullären Brechzentrums und zeigt eine Erfolgsquote von über 90%. In Mitteleuropa und in Nordamerika konzentriert sich der Einsatz vorwiegend auf das Kindesalter und hat die Kochsalz- und Apomorphin-Emesis weitgehend verdrängt. Besonders vor dem Einsatz der Kochsalz-Emesis im Kindesalter ist dringend zu warnen, da hierdurch letale Ausgänge infolge exzessiver Hypernatriämie und hypertoner Dehydratation bei ausbleibendem Erbrechen beobachtet wurden! Die „Ipecac“-Dosierung erfolgt altersentsprechend und muß den Hinweisen der Hersteller entnommen werden. Die Kontraindikationen (Intoxikationen mit Schaumbildnern, Säuren, Laugen, organischen Lösungsmitteln und Mineralölprodukten) sind zu beachten.

Magenspülung

Unter den Maßnahmen der primären Detoxikation kommt derzeit der Magenspülung mit anschließender Applikation von Aktivkohle und Purgativa die größte Bedeutung zu.

Sie ist in der Regel dann indiziert, wenn induziertes Erbrechen kontraindiziert oder ineffektiv ist.

Mit einem weitlumigen Magenschlauch (Durchmesser: 10 bis 18 mm) erfolgt zunächst die Sondierung des Magens (Lage kontrollieren! Cave: Sondierung des Bronchialbaums!). Zuerst wird der Magen ausgepumpt und anschließend mit kleinen Portionen warmen Wassers (200–300 ml) so lange gespült, bis klare Spülflüssigkeit zurückfließt. Meist ist dies bei einer Spülmenge von 15–20 Litern der Fall, lediglich bei Vergiftungen mit Paraquat und Alkylphosphaten sind mindestens 100 Liter notwendig.

Um eine weitere Absorption verbleibenden Giftes zu verhindern, wird am Ende der Magenspülung ein universelles Adsorbens (Carbo medicinalis) sowie ein Abführmittel (Natrium sulfuricum oder Sorbitol) zugeführt. Milch, Eiermilch und auch Paraffinum subliquidum werden nicht mehr eingesetzt.

Eine Magenspülung ist nicht nur kurze Zeit nach der Giftaufnahme indiziert; häufig lassen sich auch noch nach Stunden relevante Mengen toxischer Substanzen entfernen.

Orthograde Darmspülung
Diese zunächst für die Dickdarmdiagnostik und zur präoperativen Vorbereitung in der Kolonchirurgie eingesetzte Methode, wird seit einigen Jahren auch zur Darmdekontamination bei ingestiven Vergiftungen genutzt. Die Indikation wird mit der oftmals mangelnden Effizienz von induzierter Emesis und Magenspülung begründet, die vor allem postpylorisch gelegene toxische Substanz nicht mehr entfernen können. Die Methode ist aufwendig, für den Patienten sehr belastend und nur unter intensivmedizinischen Bedingungen durchführbar. Zum Einsatz kommen spezielle Lavage-Lösungen unter Verwendung von Polyethylenglycol („Golytely-Lösung“). Die Anwendung ist bei Ingestion großer Mengen toxischer Substanz, bei Depot-Präparaten und bei Stoffen, die nicht an Aktivkohle adsorbiert werden (z. B. Eisen, Lithium) zu erwägen.

23.4.3 Beschleunigung der Giftelimination (sekundäre Detoxikation)

Für die Beschleunigung der Giftelimination und die Wahl des entsprechenden Verfahrens sind zunächst folgende *Fragen* zu klären:

- Ist der Körper in der Lage, das aufgenommene Gift aufgrund einer hohen endogenen Körperclearance selbst ausreichend auszuscheiden?
- Bringt die Anwendung eines sekundären Detoxikationsverfahrens für den Patienten Vorteile, indem z. B. eine Vitalbedrohung schneller abgewendet oder die Gefahr von Komplikationen verringert werden kann?
- Welches Verfahren erscheint aufgrund der toxikokinetischen Eigenschaften am sinnvollsten und effektivsten?

In der Regel erfordert die Beantwortung dieser Fragen spezielle Kenntnisse, die bei der Vielzahl von Vergiftungsmöglichkeiten kaum von einem klinisch tätigen Arzt erwartet werden können. Hier sind Anfragen bei den anfangs erwähnten Giftinformationszentren oder spezialisierten Intensivtherapie-Abteilungen zu empfehlen. Dort können dann detaillierte Angaben zu Toxikodynamik, Toxikokinetik (Molekulargewicht, Eiweißbindung, fiktives Verteilungsvolumen, endogene Körperclearance, toxische Plasmakonzentration usw.), Möglichkeiten toxikologischer Analytik und zum effektivsten Detoxikationsverfahren erfragt werden. Ohne diese Angaben wird die Entgiftung zur Risikomethode und beinhaltet eher die Gefahr einer zusätzlichen Schädigung.

23.4.3.1 Intrakorporale enterale Kohle-Hämoperfusion

Aktivkohle inhibiert nicht nur die Giftabsorption aus dem Gastrointestinaltrakt, sondern erhöht auch die Clearance schon absorbierter und damit in der systemischen Zirkulation befindlicher toxischer Substanz.

Von entscheidender Bedeutung für diesen Effekt ist die Tatsache, daß das Gift aus der systemischen Zirkulation bei einem entsprechenden Konzentrationsgradienten durch Diffusion, aber auch durch aktive Sekretion wieder in das Darmlumen gelangen kann und hier an Aktivkohle gebunden wird. Begünstigend wirkt die große Oberfläche des Intestinums mit seiner starken Vaskularisation. In der Praxis sind nach initialer Aktivkohle-Applikation weitere repetitive Gaben im Abstand von 2 bis 4 Stunden zu empfehlen. Für eine Reihe von Medikamenten (Amitriptylin, Phenytoin, Phenobarbital, Digitoxin, Theophyllin u. a.) ist die Wirksamkeit dieses Verfahrens nachgewiesen worden.

23.4.3.2 Forcierte Diurese

Prinzip der forcierten Diurese (FD) ist die Erhöhung der renalen Ausscheidungsrate toxischer Substanz über eine Steigerung der Urinproduktion.

Dieses Verfahren ist seit einigen Jahren heftiger Kritik ausgesetzt, da seine Wirkung vielfach überschätzt wird und, im Gegensatz zu einer weit verbreiteten Meinung, nur selten indiziert ist.

Ziel der FD ist die stündliche Urinproduktion von 250–500 ml durch Infusionsmengen von 6 l/24 h bzw. 12 l/24 h. Zur Anwendung kommen dabei Glucoselösungen mit Elektrolytzusätzen oder Vollelektrolytlösungen. Durch die große Flüssigkeitsmenge soll vor allem die tubuläre Kontaktzeit vermindert und damit die Reabsorption des Toxins aus dem Harn durch die Tubulusmembran verringert werden. Bei schwach sauren Substanzen (pKa zwischen 3,0 und 7,5) besteht außerdem die Möglichkeit, durch Alkalizusatz die Reabsorption weiter zu vermindern. Diese als *alkalische FD* bezeichnete Methode geht davon aus, daß durch Zufuhr von Natriumhydrogencarbonat der Anteil ionisierter Substanz vergrößert wird („ion trapping"). Da aber nur nicht-ionisierte Moleküle die Tubulusmembran passieren können („nonionic diffusion") kann auf diese Weise die Ausscheidung weiter gesteigert werden. Diese Manipulation des Ausscheidungsverhaltens ist aber nur bei wenigen Substanzen wie Phenobarbital, Barbital, Acetylsalicylsäure und einigen Herbiziden (Phenoxyessigsäure-Derivate) möglich, so daß der FD heute nur noch eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Die Methode der sauren FD (für schwache Basen mit einem pKa zwischen 7,5 und 10,5) kann wegen Ineffektivität und eines zu hohen Risikos nur noch geschichtliches Interesse beanspruchen.

Die Durchführung der FD verlangt ein engmaschiges Monitoring (Einfuhr-/Ausfuhr-Bilanz!), besondere Vorsicht bei älteren Menschen sowie eine Beachtung renaler und hepatischer Funktionseinschränkungen.

23.4.3.3 Hämodialyse

Die Hämodialyse (HD) beruht auf dem Prinzip des diffusiblen, selektiven Stoffaustauschs zweier Medien (Blut – Spüllösung) über eine semipermeable Membran aufgrund eines Konzentrationsgradienten.

Für die HD gilt, daß niedriges Molekulargewicht, vorwiegende Verteilung im Körperwasser, geringe Lipidlöslichkeit und geringe bzw. fehlende Proteinbindung günstige Voraussetzungen für eine hohe Effizienz darstellen. Da die HD ein invasives Verfahren mit beträchtlichem technischen Aufwand ist, besteht für ihre Anwendung die Forderung, daß sie die körpereigene (endogene) Elimination wesentlich ergänzen muß. Gegenüber der Hämoperfusion hat die HD eindeutige Vorzüge bei Substanzen, die eine Azidose induzieren, toxische Metabolite produzieren sowie niedriges Molekulargewicht und geringe Proteinbindung aufweisen.

Ihr Einsatz ist gerechtfertigt bei Intoxikation mit Lithium, Bromiden, Salizylaten, Isopropanol, Methanol und Ethylenglycol.

23.4.3.4 Hämoperfusion

Die Hämoperfusion (HP) ist die extrakorporale Passage antikoagulierten Blutes über einen Adsorber mit dem Ziel einer Toxinbindung.

Die eingesetzten Adsorbentien, in der Regel beschichtete Aktivkohle (Oberfläche etwa 1000 m^2/g) oder Kunstharze (Oberfläche beim XAD-4-System etwa 750 m^2/g), haben eine hohe Adsorptionsfähigkeit und Biokompatibilität. Diese Adsorber können in unterschiedlicher Quantität sowohl wasser- als auch lipidlösliche Substanzen mit Molekulargewichten zwischen 113 und 40.000 Dalton binden, wobei die höchste Effektivität bei 200 bis 1500 Dalton erreicht wird. Der Einsatz von HP erscheint auch dann gerechtfertigt, wenn ungünstige toxikokinetische Verhältnisse (z. B. großes fiktives Verteilungsvolumen der Substanz) eine quantitativ nur geringe Giftentfernung zulassen. Offenbar besteht mit der HP die Möglichkeit, die „Zielorgane" des Giftes (z. B. Herz oder Gehirn) von der Giftwirkung zu „entlasten" und damit eventuell eine Stabilisierung der Vitalfunktionen zu erreichen.

Sowohl für die Hämodialyse als auch für die Hämoperfusion, die auch kombiniert eingesetzt werden können, erfolgt der Einsatz bei folgenden klinischen Konstellationen großzügig:

- Atemdepression mit Notwendigkeit einer Beatmung,
- Kreislaufdepression mit persistierender Hypotension,

- gleichzeitig bestehende Leber- und/oder Nierenerkrankungen, die Metabolismus und Ausscheidung herabsetzen,
- gleichzeitig bestehende Herz- und/oder Lungenerkrankungen, bei denen eine Hypoxie durch prolongiertes Koma und/oder Hypotension eine weitere Verschlechterung des Zustandes bewirkt,
- prolongiertes Koma und zunehmende klinische Verschlechterung mit unzureichender Reaktion auf supportive Maßnahmen,
- schwere Intoxikationen mit Depression der Mittelhirn- oder Hirnstammfunktion, die zu Hypoventilation, Hypothermie und Hypotension führen.

23.4.3.5 Forcierte Ventilation

Analog zur forcierten Diurese kann durch eine forcierte Ventilation (FV; Hyperventilation) die abatembare Giftmenge gesteigert werden.
Die FV kommt grundsätzlich nur dann in Betracht, wenn es sich um einen Giftstoff handelt, der überwiegend über die Lungen ausgeschieden wird.

Dies trifft z. B. auf flüchtige organische Lösungsmittel zu. Nachgewiesen wurde ein therapeutischer Effekt allerdings nur bei einigen aliphatischen, halogenierten Kohlenwasserstoffen.

Bei atemsuffizienten Erwachsenen wird die therapeutische Hyperventilation durch Insufflation von reinem CO_2 (2–3 l/min) über eine abgedichtete Nasensonde oder locker aufsitzende Atemmaske als Zumischung zur Atemluft angestrebt. Mit Hilfe der CO_2-Beimischung soll ein Atemminutenvolumen (AMV) von 25–30 l erreicht werden.

Bei ateminsuffizienten Patienten wird eine Intubation mit maschineller Beatmung und eine AMV-Einstellung von 25–30 l durchgeführt. Eine Beimischung von CO_2 (2–3 l/min) zur Atemluft verhindert dabei eine respiratorische Alkalose.

Die *Dauer der Hyperventilation* ist von der Kinetik der stark lipophilen Kohlenwasserstoffe abhängig, so daß u. U. Hyperventilationszeiten bis zu 150 h notwendig werden.

Einsetzbar ist die Methode bei Vergiftungen mit Tetrachlormethan, Dichlorethan, Tetrachlorethylen, Trichlorethylen, Chloroform u. a.

Die Durchführung verlangt Erfahrungen, entsprechende apparative Ausstattung und ein gut funktionierendes toxikologisches Labor, so daß Patienten frühzeitig an ein entsprechendes Zentrum überwiesen werden sollten.

23.4.4 Antidotbehandlung

Eine spezifische Entgiftung durch Antidote, Antitoxine und Antivenine ist nur bei einigen Giften möglich. Nicht alle der im folgenden aufgeführten „Gegengifte“ lassen sich einem kompetitiven, nicht-kompetitiven oder chemischen Antagonismus zuordnen. Bei einige Medikamenten bzw. Substanzen ist der Wirkungsmechanismus derzeit ungeklärt oder hypothetisch. Die Einsatzmöglichkeiten sind der folgenden Aufstellung zu entnehmen:

Antidot	Indikation
Aktivkohle	Universal-Antidot
Atropin	Alkylphosphate, β-Rezeptorenblocker, Muscarin-Syndrom
Berliner Blau	Thallium, radioaktives Cäsium
Biperiden	extrapyramidale Symptomatik durch Phenothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone, Metoclopramid; Nicotin
Botulismus-Antitoxin	Botulismus
Calciumgluconat	Calciumantagonisten, Fluoride, Oxalsäure
Corticoid–Aerosole	Reizgase
Deferoxamin	Eisenverbindungen
Diazepam	Chloroquin
Digitalis-Antikörper	Digitalisglycoside
4-DMAP	Cyanverbindungen, Nitrite, Schwefelwasserstoff
Dimethylpolysiloxan	tensidhaltige Spül- und Waschmittel
DMPS	Hg (anorg.+ org.), As (alle Formen), Sb, Cr, Au, Cu-Salze
Ethanol	Methanol, Ethylenglycol
Flumazenil	Benzodiazepine
Folsäure	Methanol
Glucagon	β-Rezeptorenblocker, Antidiabetika
N-Acetylcystein	Paracetamol
Naloxon	Opioide, Heroin
Natrium (-bicarbonat,-chlorid)	Antiarrhythmika der Gruppe I, trizyklische Antidepressiva

Antidot	Indikation
Natriumthiosulfat	Cyanide
Obidoxim	Alkylphosphate (z. B. Parathion)
Penicillamin	Schwermetalle: Pb, Au, Co, Cu, Hg, Zn
Physostigmin	zentrales anticholinerges Syndrom
Phytomenadion	Kumarine und Derivate
Polyethylenglykol	Hautdekontamination (Phenol, Kresol, Anilin, Nitrobenzol)
Propranolol	Theophyllin, Coffein, Amphetamine
Protamin	Heparin
Sauerstoff	Kohlenmonoxid
Schlangengift-Antivenine	Schlangenbißverletzungen
Silibinin	Amanita phalloides
Stärkemehl	Jodverbindungen
Sympathicomimetika	β-Rezeptorenblocker, Antiarrhythmika
Tolazolin	Clonidin
Toluidinblau	Methämoglobinbildner

23.4.5 Symptomatische Therapie

Der überwiegende Teil von Patienten mit akuten Vergiftungen kann nach primärer Detoxikation mit symptomatischen Maßnahmen behandelt werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn sekundäre Detoxikationsverfahren als nicht indiziert, ineffektiv oder zu risikoreich erscheinen.

Die Erkenntnis, daß konservative supportive Maßnahmen von speziell „trainiertem“ Personal in Intensivtherapie-Abteilungen zu einer drastischen Reduzierung der Letalität führen, wird als „Skandinavische Methode“ der Vergiftungsbehandlung bezeichnet. Ursprünglich in der „Barbiturat-Ära“ erfolgreich eingesetzt, hat sie auch bei dem derzeit völlig veränderten Intoxikationsspektrum nicht an Bedeutung verloren und gehört deshalb zum Repertoire der Intensivmedizin.

Symptomatische Therapiemaßnahmen betreffen vor allem zentralnervöse (Koma, Krämpfe, Hirnödem), kardiovaskuläre (Hypovolämie, Rhythmusstörungen, „low output“-Syndrom, Schock) und respiratorische (Atemwegsverlegung, Lungenödem, Ateminsuffizienz) Störungen.

Daneben sind Flüssigkeits- und Elektrolytimbalancen (Dehydratation, Hypo- und Hyperkaliämie, Hyponatriämie), Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (Alkalose und Azidose), Dysregulationen der Körpertemperatur sowie Beeinträchtigungen der Leber- und Nierenfunktion einer symptomatischen Therapie zugänglich.

Symptomatische Therapie bedeutet keinesfalls die Spezifität einer Intoxikation und ihres Verlaufs zu vernachlässigen. Sie ist aber in über 90 % der Fälle in der Lage, eine Dekompensation wichtiger Körperfunktionen zu verhindern und das Ausmaß bleibender Organschäden zu begrenzen.

23.5 Symptomatik und Behandlung ausgewählter Vergiftungen

23.5.1 Digitalisglycoside

Suizidale und akzidentelle Vergiftungen mit Herzglycosiden führten vor Einführung der Antikörpertherapie im Jahre 1976 häufig zum letalen Ausgang, da übliche Detoxikationsverfahren (Hämodialyse, Hämoperfusion) zumeist ineffektiv blieben.

Neben zentralen und gastrointestinalen Symptomen sind bei dieser Vergiftung vor allem schwere Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen zu beobachten.

Die toxische Hemmung der Na^+-K^+-ATPase führt in der Regel zu einer Hyperkaliämie(!), die einen weiteren Risikofaktor darstellt. Aktivkohle, Cholestyramin, Phenytoin und temporäre Schrittmacherversorgung können den Verlauf günstig beeinflussen, den Körperbestand an toxischer Substanz aber kaum entscheidend verringern.

Eine kausale Therapie ist durch die Anwendung von Antikörper-Fragmenten möglich (Smith u.a.), wobei 60–80 mg Fab („Fragment antigen binding“) ca. 1 mg Digitalisglycosid binden können.

Der entstehende Glycosid-Antikörper-Komplex, dessen starker Anstieg im Blut toxikologisch-analytisch erfaßt werden kann, ist pharmakologisch unwirksam und wird renal ausgeschieden. Obwohl primär als digoxinspezifisch deklariert, ist eine Wirkung auch bei Vergiftungen mit Digitoxin, Lanatosid C sowie pflanzlichen Vergiftungen mit Digitalis purpurea oder Taxus bac-

cata nachgewiesen worden. Je nach Körperbestand an Glycosid erfolgt eine Berechnung der notwendigen Antikörpermenge, die dann zum größten Teil mit einer initialen Kurzinfusion zugeführt wird. Anschließend wird der kleinere Teil der Antikörperdosis über einen Zeitraum von 7 bis 8 Stunden infundiert. Schon kurze Zeit nach der Infusion kann die Wirkung an einer Normalisierungstendenz im EKG und am Abfall der K^+-Konzentration im Serum erkannt werden.

23.5.2 Psychopharmaka

Unter dem Begriff Psychopharmaka wird eine große Gruppe von Medikamenten mit sehr unterschiedlichen Angriffspunkten zusammengefaßt. Diese Substanzen haben derzeit eine große toxikologische Bedeutung, weil das klinische Bild von einer harmlosen Sedierung bis zu schwersten therapierefraktären Herzrhythmusstörungen reicht und aufgrund ungünstiger toxikokinetischer Parameter kaum eine effektive apparative Detoxikation möglich ist.

Vergiftungen mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin, Maprotilin u. a.) bewirken ein mehr oder weniger ausgeprägtes „Zentrales anticholinerges Syndrom“ (ZAS) mit typischen peripheren und zentralen Symptomen, die an das Bild einer Atropinvergiftung erinnern und damit leicht zu erkennen sind.

Die Behandlung mit einem Extrakt der afrikanischen Calabarbohne wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben. Mit dem heute zur Verfügung stehenden Präparat Physostigmin läßt sich diese periphere und – noch auffälliger – die zentrale Symptomatik meist sofort bessern, d. h. die Patienten erwachen unmittelbar aus einem Koma oder werden bei der agitierten Verlaufsform schnell ruhig und kooperativ. Die Indikation beschränkt sich nicht nur auf die Gruppe der Antidepressiva, sondern auch auf viele andere Substanzen, die zum klinischen Bild des ZAS führen.

Bei entsprechenden Symptomen werden unter Beachtung der Kontraindikation 2 mg Physostigminsalicylat sehr langsam i. v. appliziert. Zeigt der Patient nach spätestens 10 bis 15 min keine Reaktion, sollte nach anderen Ursachen der Symptomatik gesucht werden.

Sehr viel problematischer ist die Behandlung der bei diesen Vergiftungen häufig auftretenden Herzrhythmusstörungen. Ursache ist ein membranstabilisierender (chinidinartiger) Effekt, der damit die engen Beziehungen zu den Antiarrhythmika der Gruppe I (Natriumantagonisten) aufzeigt. Therapeutisches Prinzip ist die Zufuhr von Na^+-Ionen in Form von 1-molarem Natriumhydrogencarbonat oder Natriumchlorid. Der Erfolg kann an einer Stabilisierung des Herzrhythmus im EKG abgelesen werden, verlangt aber wegen der Gefahr der Hypernatriämie oder Alkalose Erfahrung und Spezialkenntnisse.

Intoxikationen mit Benzodiazepinen (Diazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Chlordiazepoxid u. a.) sind in den meisten Fällen mit primärer Detoxikation und stationärer Beobachtung zu betreuen.

Nur bei extremen Dosen und entsprechender klinischer Symptomatik ist der Einsatz des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil gerechtfertigt.

23.5.3 Paracetamol (Acetaminophen)

Paracetamol gilt in therapeutischen Dosen als wirksames Analgetikum und Antipyretikum und hat vor allem das Phenacetin mit seinem hohen Anteil in zahlreichen Kombinationspräparaten verdrängt. Paracetamol wird im Stoffwechsel hepatisch glucuronidiert und sulfatiert und kann dadurch ausgeschieden werden. In toxischen Dosen wird zunehmend ein dritter Stoffwechselweg beansprucht, der letztlich zu einer Erschöpfung der Glutathionreserven in der Leber führt. Sind 70 % dieses Vorrats erschöpft, ist eine schwere Leberschädigung obligat.

Prinzip der Therapie ist die Zufuhr von N-Acetylcystein als Precursor für die Glutathionsynthese. Erfolgt diese Therapie rechtzeitig, kann auf diesem Wege eine hepatozelluläre Schädigung mit allen ihren Folgen (bis zum Coma hepaticum!) verhindert werden.

23.5.4 Alkohole/Glycole

Ethanol stellt seit vielen Jahrzehnten die häufigste Intoxikationsnoxe überhaupt dar.

Bei den meisten Vergiftungen in suizidaler Absicht spielt Ethanol zudem als „Mutmacher“ eine erhebliche Rolle. Für die Ethanolintoxikation gibt es kein Antidot, d. h. der Abbau zu Acetaldehyd und Acetat kann nicht beschleunigt werden.

Bei vital bedrohlichen Situationen kommen nur *supportive Maßnahmen* (Intubation, Beatmung, Infusionstherapie) und die *Hämodialyse* in Betracht. Absolut kontraindiziert sind Atemanaleptika oder Medikamente, die zur Behandlung des Alkoholentzugdelirs eingesetzt werden.

Ein weitaus aktiveres Vorgehen verlangen Intoxikationen mit *Methanol* oder *Ethylenglycol*. Die Substanzen werden in der Leber zu hochtoxischen Metaboliten (Formaldehyd/Formiat bzw. Glycolaldehyd/Glycolat) verstoffwechselt. Diese Produkte führen zu einer schweren Azidose und zu Organschäden, die unbehandelt oftmals einen letalen Ausgang bewirken. Primäre Maßnahme bei diesen Intoxikationen ist die orale Zufuhr von Ethanol(!). Aufgrund einer Substratkonkurrenz wird dadurch der Stoffwechsel von Methanol bzw. Ethylenglycol bei einer Ethanolkonzentration um 1 mg/ml fast vollständig „gebremst“, da in der ersten Metabolisierungsstufe die Alkoholdehydrogenase (ADH) zunächst Ethanol abbaut. Durch dieses Vorgehen wird vor allem Zeit gewonnen, zum einen für einen Azidoseausgleich mit Natriumhydrogencarbonat und zum anderen für die Vorbereitung einer Hämodialyse, die dann die toxische Substanz sehr effektiv entfernen kann. Die konsequente Durchführung dieser dreistufigen Therapie mit Ethanolzufuhr, Azidoseausgleich und Hämodialyse kann bei frühzeitigem Einsatz schwere Organschäden verhindern.

Neben Methanol und Ethylenglycol wird gelegentlich auch Isopropanol als billiger Ethanolersatz konsumiert. Bei Ingestionsdosen über 150 bis 240 ml kommt auch hier die Hämodialyse zum Einsatz. Allerdings kann dabei die Zufuhr von Ethanol unterbleiben, da Isopropanol zum weniger toxischen Aceton abgebaut wird. Der Hinweis auf die Isopropanol-Intoxikation erscheint besonders differentialdiagnostisch wichtig, da nicht jeder Acetongeruch in der Atemluft Hinweis auf eine diabetische Stoffwechselentgleisung (ketoazidotisches Coma diabeticum) sein muß.

23.5.5 Drogennotfälle

Der Gebrauch von Rauschdrogen hat in den industrialisierten Ländern stark zugenommen. Da der Drogenmißbrauch mehr soziale als medizinische Aspekte berührt, sind hier vor allem private, konfessionelle und staatliche Organisationen gefordert, Drogenprävention und alternative Betreuungsmethoden anzubieten. *Ärztliche Aufgaben* bestehen neben präventiven Maßnahmen besonders in der Behandlung akuter Intoxikationen und von Komplikationen im Zusammenhang mit Drogenmißbrauch.

Bei Verdacht auf eine Intoxikation mit Drogen erfolgt zunächst eine Orientierung an psychischen Auffälligkeiten (Denk-, Affekt-, Wahrnehmungs-, Antriebs- und Bewußtseinsstörungen) sowie an körperlichen Symptomen. Anhand der *vegetativen Zeichen* kann eine grobe Differenzierung vorgenommen werden:

a) sympathikomimetische Zeichen (Mydriasis, Hypertonie, Tachykardie, Hyperhidrosis, Reflexsteigerung) können Hinweise auf eine Intoxikation mit Cannabis, Cocain, Weckaminen und selteneren Halluzinogenen (LSD, PCP) oder eines Opioid- Entzugs sein.
b) parasympathikotone Zeichen (Miosis, Hypotonie, Bradykardie, Magen-Darm-Atonie) stehen dagegen bei einer Vergiftung mit Opioiden im Vordergrund.

Diese Differenzierung reicht in der Regel aus, eine symptomatische Therapie einzuleiten und somit den Notfall zu beherrschen.

23.5.5.1 Amphetamin-Derivate

Da alle Amphetamin-Derivate als Weckamine, Anorexika und Psychostimulantien über eine Noradrenalin-, Dopamin- und Serotoninfreisetzung bzw. die Hemmung der Wiederaufnahme dieser Transmitter in die Speicher wirken, ist bei zahlreichen Verbindungen ein qualitativ ähnliches Vergiftungsbild („Speed-Syndrom“) zu erwarten.

Kennzeichnend sind zunächst Unruhe, Übererregbarkeit, Tremor, Hyperreflexie und Mydriasis, die dann verbunden mit Tachykardie, Hypertonie, Halluzinationen, Hyperpyrexie und Hyperhidrosis bis zu lebensgefährlichen Situationen mit Konvulsionen, Koma und Kreislaufversagen führen können.

Die *Therapie* erfolgt symptomatisch mit Sedierung (Benzodiazepine) bei Übererregbarkeit und Krämpfen, Glyceroltrinitrat bei Hypertonie und Tachykardie, Flüssigkeitsersatz(!) bei Hyperthermie und Hyperhidrosis. Die Anwendung von β-Rezeptorenblockern und Butyrophenonen (z. B. Haloperidol) wird kontrovers beurteilt und sollte möglichst vermieden werden.

23.5.5.2 Cannabis (Haschisch, Marihuana)

Cannabisdrogen sind nach ihrer psychotropen



Abb. 23.1 Cannabisblatt

Wirkung als Halluzinogene einzuordnen. Hauptangriffspunkt des Hauptwirkstoffs Tetrahydrocannabinol (THC) ist das limbische System.

Anfänglich dominieren psychische Stimulation mit Euphorie und Rausch, später Sedierung und Depression. Atypische Verläufe („bad trip" oder „horror trip") sind möglich. Konjunktivitis („Kaninchenaugen"), Uvulaödem und Reizhusten weisen auf das Rauchen von Haschisch („kiffen von joints") hin; Hypertonie und Tachykardie sind ebenfalls typische Wirkungen. Cannabis gilt als schwer dosierbare Droge. Der Effekt ist ganz erheblich von situativen und individuellen Momenten abhängig.

Chronischer Mißbrauch kann zu Apathie, Motivationsverlust und nachfolgendem Persönlichkeitsabbau („Amotivations-Syndrom") führen. Ähnlich wie bei LSD kann Tage oder Monate nach dem letzten Drogenkonsum eine Akutsymptomatik auftreten, die als Nachhall- oder Echorausch („flash back") bezeichnet wird. *Therapeutisch* sind ein „talk down", kleine Dosen Benzodiazepine und Überwachungsmaßnahmen zumeist ausreichend.

23.5.5.3 Cocain

Cocain hat anästhesierende, sympathikomimetische, zentralstimulierende und euphorisierende Eigenschaften. Es bewirkt eine periphere und zentrale Sympathikusstimulation über eine vermehrte Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin und eine Blockierung der Wiederaufnahme von Catecholaminen in präsynaptische Strukturen. Die Catecholamin-Akkumulation disponiert zu kardialen Arrhythmien, Hypertension und Vasokonstriktion. Außerdem spielt im Pathomechanismus die inhibierte Freisetzung des „sedativen" Neurotransmitters Serotonin eine Rolle.

Cocain-Mißbrauch führt *initial* zu den typischen Zeichen einer ZNS-Stimulation mit Überwachheit, Rededrang, Halluzinationen, aber auch Angst und Dysphorie.

Hohe Dosen beeinflussen praktisch alle Organsysteme, so daß mit einer Vielzahl von *Komplikationen* zu rechnen ist (Hypertonie-Krise, intrazerebrale oder subarachnoidale Blutung, Myokardinfarkt, Endomyokarditis, Atem- und Kreislaufinsuffienz, Verbrauchskoagulopathie u. a. m.).

Komplikationen nach Cocain-Mißbrauch sollten stationär behandelt werden. Diazepam bzw. Thiopental bei Krämpfen, Glyceroltrinitrat bzw. Nifedipin bei Hypertonie oder Linksherzinsuffizienz können initial eingesetzt werden.

Bei einer individuellen Überempfindlichkeit gegenüber Cocain („Cocain-Schock") gelten die Richtlinien zur Behandlung des anaphylaktischen Schocks mit Einsatz von Adrenalin, Prednisolon, H_1- und H_2-Blockern, O_2-Zufuhr, Sedierung.

23.5.5.4 Opioide

Vergiftungen mit Opioiden

Opioide entfalten ihre Wirkungen über Bindungen an verschiedene Rezeptoren. Die Bindung an den μ-Rezeptor ist für die „klassischen" Symptome Analgesie, Atemdepression, Hypother-



Abb. 23.2 Mohn wird zur Gewinnung von Morphin und Heroin angebaut

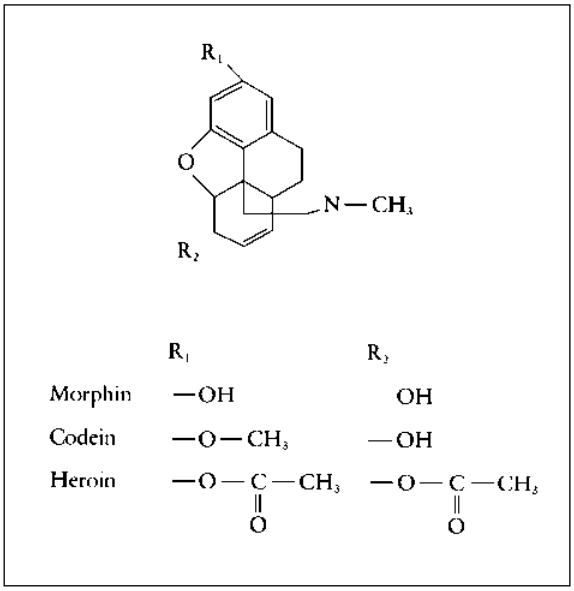


Abb. 23.3 Narkotische Agentien, die von Opium isoliert oder abgeleitet werden

mie, Bradykardie, Euphorie (später Koma) und Miosis verantwortlich.

Therapeutisch ist initial die Wiederherstellung einer adäquaten Ventilation die wichtigste Maßnahme.

Die Intubation erfolgt hier ohne Anwendung von Hypnotika, Narkotika und Muskelrelaxantien.

Nachfolgend (oder auch primär) kann der Opioid-Antagonist Naloxon (Narcanti®) als Antidot eingesetzt werden.

Für die Dosierung ist eine biologische Titration mit Dosen von 0,05 bis 0,1 mg im Abstand von 5 min zu empfehlen, um einen drastischen Opioid-Entzug zu vermeiden. Prähospital ist vor zu hohen Dosen Naloxon zu warnen, da sich die Patienten möglicherweise einem Transport in die Klinik widersetzen. Infolge unterschiedlicher Halbwertszeiten von Agonist und Antagonist droht hier eine erneute Vergiftungssymptomatik.

Entzugs- (Abstinenz-) Syndrom
Opioidmißbrauch führt neben einer psychischen auch zu einer starken physischen Abhängigkeit, wobei der Ablauf des Entzugs mit einer charakteristischen Symptomatik einhergeht:

- *„Winselphase“:* Verlangen nach Drogen („Morphinhunger“), Ängstlichkeit;
- *Stadium der „laufenden Nase“:* Gähnen, Schwitzen, Tränenfluß, Rhinorrhoe;
- *Stadium des „cold turkey“:* Piloerektion, Glieder-Muskel-Schmerzen, Heiß-Kalt-Wallungen, Anorexie;
- *Tachykardie-Stadium:* Hypertonie, Tachykardie, Agitiertheit, Nausea, Hyper- und Tachypnoe, Unverträglichkeit einer harten Unterlage;
- *Stadium der vitalen Bedrohung:* gekrümmte Körperhaltung, Erbrechen aller Nahrung und Flüssigkeit, Diarrhoe, Spontanejakulationen, Polyurie, Kreislaufinsuffizienz.

Bei gravierender Entzugssymptomatik ist der Patient vital bedroht! Korrekturen des Säuren-/Basen- und Wasser-/Elektrolythaushaltes werden meistens zwingend notwendig.

Medikamentös sind Diazepam, Propranolol, Clonidin und Haloperidol bei strenger Indikationsstellung einsetzbar.

Weiterführende Literatur

Albrecht, K., Lampe, D.: Diagnostik und Therapie von akuten Drogennotfällen. Z. ärztl. Fortbild. 86 (1992), 701–707

Bewley, T. H.: The diagnosis and management of heroin addiction. Practioner 200 (1968), 215–219

Fabricius, W., Heinemeyer, G., Kayser, D. (Hrsg.): Allgemeine Maßnahmen bei Vergiftungen und bei Drogennotfällen. Empfehlungen der Kommission „Erkennung und Behandlung von Vergiftungen“ des Bundesgesundheitsamtes. Max von Pettenkofer-Institut des Bundesgesundheitsamtes, Berlin 1991

Hahn, A., Wolski, M., Noack, K., Heinemeyer, G., Kayser, D., Jonitz, W., Michalak, H., Stürer, A.: Erfassung der Vergiftungsunfälle und Auswertungen in den Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungen in der Bundesrepublik Deutschland. Max von Pettenkofer-Institut des BGA, MvP-Heft 5 (1994)

Heinemeyer, G., Hahn, A.: Vergiftungen in der Bundesrepublik Deutschland – eine erste Bilanz. Bundesgesundheitsblatt 5 (1993), 181–188

Kleinwächter: Beobachtungen über die Wirkung des Calabar-Extrakts gegen Atropinvergiftung. Berl. Klin. Wochenschr. 1 (1864), 369–371

Martinetz, D.: Arsenik, Curare, Coffein. Gifte in unserer Welt. Urania-Verlag, Leipzig – Jena – Berlin 1982

Ray, O., Ksiv, C.: Drugs. Society and Human Behavior. Mosby, St. Louis 1996

24 Schlafstörungen – Diagnostik, Therapie

B. KURELLA

24.1	Einführung	1179
24.1.1	Bedeutung des Schlafs	1179
24.1.2	Schlafstruktur	1180
24.1.3	Schlaf-Wach-Rhythmus	1180
24.1.4	Besonderheiten der Regulation vegetativer und somatischer Prozesse während des Schlafs	1181
24.1.4.1	Körpertemperatur	1181
24.1.4.2	Motorik	1181
24.1.4.3	Endokrines System	1181
24.1.4.4	Atmung	1182
24.1.4.5	Herz-Kreislauf	1182
24.1.4.6	Magen-Darm-Trakt	1182
24.1.5	Altersabhängigkeit des Schlafs	1183
24.2	Methoden zur Beurteilung des Schlafs	1183
24.3	Klassifikation der Schlafstörungen	1184
24.4	Schlafstörungen bei inneren Erkrankungen	1185
24.4.1	Afrikanische Schlafkrankheit	1185
24.4.2	Fibromyositis-Syndrom (Fibromyalgie)	1186
24.4.3	Chronisches Müdigkeitssyndrom	1186
24.4.4	Nächtliche kardiale Ischämie; chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; schlafgebundenes Asthma; gastroösophagealer Reflux	1186
24.5	Schlafbedingte Störungen der Atemregulation	1187
24.6	Psychophysiologische Insomnie	1191
	Weiterführende Literatur	1193

24.1 Einführung

Der Mensch verbringt durchschnittlich ein Drittel des Tages und somit seines Lebens schlafend.

20–30 % der Bevölkerung entwickelter Industrieländer beschreiben ihren Schlaf als gestört und bei etwa 10 % handelt es sich um eine chronische, die Lebensqualität deutlich störende und daher behandlungsbedürftige Insomnie. Jeder 5. Patient einer Allgemeinpraxis klagt über Schlafstörungen, und die Zahl der 1988 in Deutschland verordneten Tagesdosen an Hypnotika lag bei 531 Millionen.

Trotz der individuellen und gesundheitspolitischen Relevanz dieser Symptomatik, des in den letzten Jahrzehnten enorm angestiegenen Wissens um den Schlaf und der angewachsenen Möglichkeiten zu seiner Diagnostik und Therapie gibt es Probleme hinsichtlich der Anwendungsbereitschaft.

24.1.1 Bedeutung des Schlafs

Die Notwendigkeit des Schlafs für das normale Funktionieren und das Überleben des Individuums steht außer Zweifel und ist subjektiv nachfühlbar. Dennoch können über die eigentliche Bedeutung des Schlafs und seiner Parameter bisher nur Vermutungen angestellt werden.

Die wichtigsten Hypothesen wurden im letzten Jahrhundert formuliert:

- Akkumulation eines oder mehrerer Stoffe am Tag und ihr Abbau in der Nacht
- energiekonservierende Funktion des Schlafs (im Dienst der Temperaturregulation)
- Restitution am Tag verbrauchter Stoffe und Funktionen
- informationsverarbeitende Funktion vor allem des Traumschlafs
  - Konsolidierung der Gedächtnisinhalte
  - Löschung unnötiger Gedächtnisinhalte
  - kompensatorische Funktion (Ausleben verdrängter Motivationen)
- Aktivierung und Nutzung am Tag wenig genutzter synaptischer Verbindungen zum Erhalt der Informationsnetze
- Aktivierung des Immunsystems.

Bisher ist jedoch keine dieser Hypothesen experimentell eindeutig belegt.

24.1.2 Schlafstruktur

Im Schlaf werden zwei qualitativ verschiedene Zustände unterschieden: REM-Schlaf und nicht-REM-Schlaf (NREM). Für den NREM-Schlaf charakteristisch sind langsame, synchronisierte EEG-Wellen, K-Komplexe und Spindeln. Entsprechend dem zunehmenden Anteil an spannungshohen Wellen im Frequenzbereich von 0,5 bis 3 Hz (Delta-Wellen) wird der NREM-Schlaf in Stadien (S) 1, 2, 3 und 4 eingeteilt, wobei S3 und S4 den Tiefschlaf bezeichnen. Für den REM-Schlaf sind desynchronisiertes EEG, schnelle Augenbewegungen *(rapid-eye-movements/REMs/)* und ein besonders niedriger Muskeltonus mit sehr schnellen phasischen Aktivierungen im Elektromyogramm charakteristisch. Bei gehäuftem Auftreten der REMs spricht man vom phasischen Anteil des REM-Schlafs.

Der Schlaf zeigt in seinem Verlauf eine sehr spezifische Dynamik mit einem Wechsel zwischen NREM- und REM-Schlaf (Abb. 24.1). Der Tiefschlaf ist normalerweise am Schlafbeginn gut ausgeprägt und nimmt im Verlauf der Nacht ab, der REM-Schlaf zeigt ein umgekehrtes Verhalten und nimmt gegen Morgen hin zu.

24.1.3 Schlaf-Wach-Rhythmus

Das Verhalten aller Lebewesen und auch des Menschen wird durch unterschiedliche biologische Rhythmen geprägt. Dazu zählen: der *zirkaannuale Rhythmus* (der z. B. den saisonbedingten Erkrankungen zugrunde liegt), der *Monatsrhythmus* (gekoppelt vor allem an den hormonellen Zyklus), *der 7-Tage-Rhythmus, der zirkadiane Rhythmus* (Wechsel von Tag und Nacht) und kürzere *ultradiane Rhythmen*, zu denen auch der periodisch auftretende NREM-REM-Wechsel mit einer Periodendauer von etwa 90 min gehört.

Der zirkadiane Rhythmus prägt viele Funktionen und wird besonders im Schlaf-Wach-Verhalten deutlich.

Unter Bedingungen einer experimentellen Isolation von Zeitgebern läßt sich ein endogener zirkadianer Rhythmus mit einer meist etwas längeren Periodendauer von etwa 25 Std. nachweisen.

Der zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus wird subjektiv als zunehmende bzw. geringere Schläfrigkeit oder Aktivierbarkeit wahrgenommen. Objektiv läßt es sich nachweisen, daß zu ver-

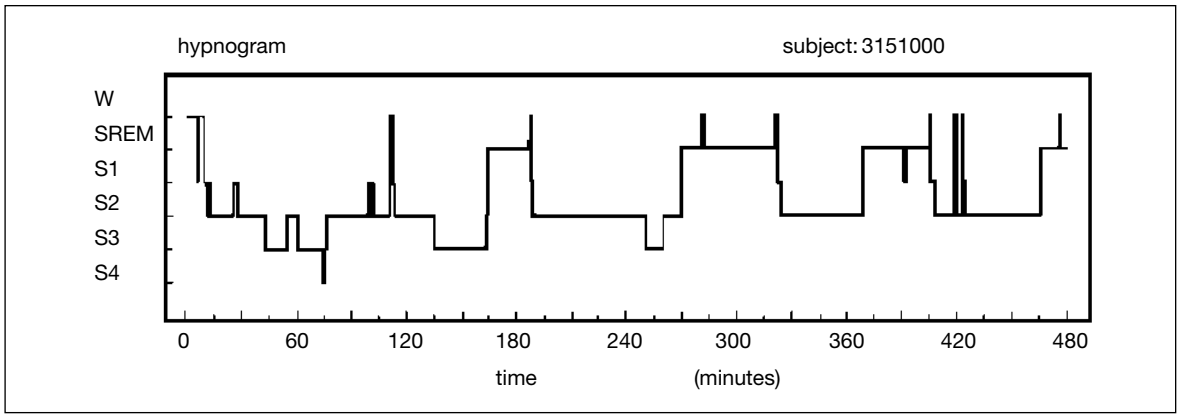


Abb. 24.1 Schlafzyklogramm eines normalen Probanden, Alter 39 Jahre
W: Wachzustand; SREM: REM-Schlaf; S1–S4: NREM-Stadien 1–4

schiedenen Tageszeiten Schlafdauer, -struktur und die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens bzw. Aufwachens unterschiedlich sind. Eine Verschiebung der endogenen Rhythmen, der äußeren Zeitgeber oder des Verhaltens führt zu einer Veränderung, bzw. Störung des Schlafs (Schichtarbeit, jet leg, Syndrom der verlagerten Schlafphase).

Die Ausprägung des zirkadianen Rhythmik ist interindividuell unterschiedlich und wird durch Tagesaktivität, Regelmäßigkeit des Tagesablaufs, Alter u. a. beeinflußt. Während in der Norm der zirkadiane, 2-phasige Rhythmus überwiegt (mit einer zusätzlichen Vigilanzminderung am Nachmittag), wird bei Neugeborenen und Kleinkindern und manchmal auch im hohen Alter ein polyphasischer Schlaf-Wach-Rhythmus beobachtet.

24.1.4 Besonderheiten der Regulation vegetativer und somatischer Prozesse während des Schlafs

24.1.4.1 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur ist eng mit den metabolischen Prozessen gekoppelt. Sie zeigt wie diese im Verlauf des Tages eine zirkadiane Rhythmik mit einer Abnahme in den Nachtstunden. Außerdem wird die Kerntemperatur während des Schlafs auf einem niedrigeren Niveau reguliert (verringerter Sollwert).

Die Schwelle für die Auslösung einer Arousalreaktion (durch exogene oder endogene Reize hervorgerufene zerebrale Aktivierung) auf exogene thermische Reize ist im Schlaf erhöht.

Im REM-Schlaf kommt es zu einer „Entkopplung“ der Temperaturregulation, exogene Temperaturveränderungen führen nicht zu adäquaten Reaktionen (kein Schwitzen bei Erwärmung, kein Kältezittern bei Abkühlung). Man spricht von einer poikilothermen Reaktionslage. Die im phasischen REM-Schlaf beobachtete Schweißabsonderung wird als Reaktion auf psychische Traumreize interpretiert.

Die zirkadianen Rhythmen von Temperatur und Schlaf sind miteinander gekoppelt. Die Einschlafphase liegt meist im absteigenden Ast der Temperaturkurve. Die Temperatur erreicht ihr Minimum im letzten Drittel des Schlafs. Das Aufwachen erfolgt im aufsteigenden Ast des Temperaturverlaufs. Unter besonderen Bedingungen können beide Rhythmen entkoppeln.

24.1.4.2 Motorik

Während des Schlafs und insbesondere während des REM-Schlafs kommt es zu einer Minderung der motorischen Aktivität und zu einem Verschwinden der Eigenreflexe.

Auch pathologische Spontanaktivität, Tremor und extrapyramidale Hyperkinesen nehmen im Schlaf ab. Dabei handelt es sich um eine aktive postsynaptische Hemmung der Motoneurone, die besonders während des REM-Schlafs ausgeprägt ist und verhindert, daß die zentrale Aktivierung motorischer Funktionen (z. B. während des Traums) effektorisch umgesetzt wird. Ist diese Atonie gestört, kann es zu heftigen Bewegungsabläufen im Schlaf kommen (z. B. bei REM-Parasomnien). Körperbewegungen sind im Schlaf meist mit Haltungsänderungen verbunden, sie können zu Arousalreaktionen, Stadienwechsel und oftmals zu kurzzeitigem Erwachen führen. Eine übermäßige Zunahme der motorischen Aktivität kann demnach eine Störung des Schlafs bewirken.

24.1.4.3 Endokrines System

Während die motorischen und vegetativen Funktionen in den Nachtstunden weniger aktiv sind, liegt die Sekretionsrate im endokrinen System während des Schlafs bzw. nachts meist auf einem höheren Niveau als am Tag.

Einen besonders deutlichen Zusammenhang mit dem Schlaf-Wach-Verhalten zeigt das *Wachstumshormon*, das vorwiegend nachts freigesetzt wird. Seine Sekretion beginnt mit dem Einschlafen und kehrt nach einem Maximum im ersten Schlafdrittel wieder zum Ausgangsniveau zurück. (Daher ergibt sich eine zeitliche Kovariation mit dem Tiefschlaf).

Das *Plasmacortisol* zeigt am Abend die geringsten Werte und verbleibt in der ersten Nachthälfte auf niedrigem Niveau. In der zweiten Nachthälfte, beginnend mit dem 3. NREM-REM-Zyklus steigt die Cortisolsekretion wellenförmig an. Das Maximum der Sekretion liegt in den frühen Morgenstunden. Diese Rhythmik ist vorwiegend zirkadian bedingt und von den eigentlichen Schlafprozessen weitgehend unabhängig.

Eng verbunden mit den zyklischen Schlafprozessen sind auch das *Luteinisierungshormon* und die

Plasmareninaktivität. Beide nehmen während des Schlafs im Blut zu und zeigen einen ultradianen Rhythmus, welcher mit den NREM-REM-Zyklen gekoppelt ist.

Die Ausschüttung des *Melatonins* erfolgt ebenfalls vornehmlich in den Nachtstunden. Sie wird durch Dunkelheit stimuliert und durch Licht gehemmt. Das Melatonin spielt eine Rolle in der Regulation der zirkadianen Rhythmik, so daß diese durch intensive Lichteinwirkung (Bright light-Therapie) moduliert werden kann.

24.1.4.4 Atmung

Im Schlaf kommt es zu einer *Verringerung der hyperkapnischen und hypoxischen Ventilationsreaktion*. Gleichzeitig führt die Verringerung der motorischen Aktivierung zu einer Abnahme des Tonus der Schlundmuskulatur und damit zu einer *Zunahme des Atemwiderstands* in den oberen Luftwegen.

Eine Steigerung des Widerstands bewirkt auch die verminderte bronchodilatierende Wirkung von Adrenalin, dessen Plasmakonzentration nachts abnimmt und in den Morgenstunden das Minimum erreicht (zirkadianer Rhythmus). Die muskuläre Tonusminderung hat auch eine Abnahme der Aktivierung der interkostalen Atemmuskulatur und damit eine *Verschiebung der Atemlage* und eine Verminderung der funktionellen Residualkapazität zufolge.

Hinzu kommt eine Verringerung der durch die Hypoxie bzw. Hyperkapnie ausgelösten Arousalreaktion.

Die genannten Veränderungen sind im REM-Schlaf besonders deutlich.

Beim Übergang vom Wachen zum Schlafen ändert sich die Chemosensitivität schneller als der Partialdruck. So kommt es beim Einschlafen zur Unterschreitung der Reizschwelle und damit zu einer Hemmung der Atmung, dagegen beim Wiedererwachen zur Überschreitung der Reizschwelle und zu einer relativen Hyperventilation.

In der Übergangszeit vom Wachen zum Schlafen (instabile NREM-Phase mit Wechsel von wach-S1-S2-wach) wird somit eine *periodische Atmung* beobachtet. Bei langandauerndem Einschlafverhalten, bei schnellem Wechsel W-S2-W und ausgeprägtem Unterschied der chemischen Reizschwelle kann es zu einer periodischen Atmung mit kurzen Atemstillständen kommen.

Im stabilen NREM (S 2, 3, 4) ist die Atemfrequenz regulär und verlangsamt.

Im REM-Schlaf, besonders in seinem phasischen Anteil, ist die Atmung sowohl in der Frequenz als auch in der Amplitude irregulär und weitgehend unabhängig von der Änderung der Blutgase (zentrale Dysregulation).

Frauen haben im Wachen eine durchschnittlich geringere Chemosensitivität als Männer und damit eine kleinere Abnahme der Chemosensitivität im Schlaf.

24.1.4.5 Herz-Kreislauf

Die *Wechselbeziehungen innerhalb des vegetativen Nervensystems verändern sich im Schlaf*. Insgesamt nimmt die Aktivität des sympathischen Nervensystems ab und die des parasympathischen Systems zu.

Der Übergang vom Wachen zum Schlaf, der Tiefschlaf und der REM-Schlaf zeigen eine erhöhte Vulnerabilität der Herzrhythmogenese.

Die *Herzfrequenz* vermindert sich allmählich im Verlauf des Schlafs, der Blutdruck nimmt ab und erreicht sein Minimum etwa 2–4 Std. nach Schlafbeginn. Im REM-Schlaf erhöht sich die Variabilität sowohl der Herzfrequenz als auch des Blutdrucks, wobei beide Parameter insgesamt etwas ansteigen.

Im Liegen kommt es zu einer relativen Zunahme des venösen Rückstroms und bei gleichzeitiger Verringerung der Frequenz zu einer Zunahme des Schlagvolumens.

Die Hirndurchblutung (cerebral blood flow – CBF) vermindert sich ebenfalls im Schlaf und entspricht damit generell der Abnahme der neuronalen Tätigkeit und des Hirnstoffwechsels. Während des REM–Schlafs kommt es zu einer relativen Steigerung aller Parameter, die außerdem noch eine gesteigerte Variabilität zeigen. Die schnellen Fluktuationen der zerebralen Perfusion und die zeitweilige Entkopplung und Phasenverschiebung der Prozesse könnten eine Erklärung dafür bieten, daß etwa zwei Drittel der ischämischen Hirninfarkte nachts oder in den frühen Morgenstunden auftreten sollen.

Die geschilderten Veränderungen bewegen sich bei einem gesunden Probanden im Rahmen der Norm, können aber bei Wirkung zusätzlicher Faktoren zur Krankheit führen (siehe Schlafapnoe-Syndrom) oder bei bereits vorliegenden Erkrankungen eine nächtliche Verschlechterung des Zustands hervorrufen.

24.1.4.6 Magen-Darm-Trakt

Nachts sind *Speichelsekretion* und *Schluckfrequenz* vermindert. Der Tonus des unteren Ösophagussphinkters verringert sich episodisch. Dies und möglicherweise auch die positions-

bedingte Änderung der Druckverhältnisse bewirken einen ösophagealen Rückfluß. Da die ösophageale Säureclearance während des Schlafs verzögert ist, kommt es zu einer längeren Einwirkung des sauren Mageninhalts auf die Schleimhaut und so zu ihrer Schädigung.

Die vagal gesteuerte *Magensaftsekretion* zeigt einen zirkadianen Rhythmus mit einem Maximum in den Nachtstunden. Eine besonders starke Schwankung der Basalsekretion wird bei Patienten mit einem Ulcus duodeni gefunden.

Intestinale Stimulation wirkt schlafinduzierend; Reizung des Dünndarms führt zu einer Zunahme der kortikalen Synchronisation.

24.1.5 Altersabhängigkeit des Schlafs

Der Schlaf ist im Verlauf des Lebens deutlichen Veränderungen unterworfen. Die Schlafdauer ist besonders hoch bei Kleinstkindern, erreicht mit etwa 18 Jahren ein Plateau und verringert sich wieder im höheren Alter. Der REM-Schlaf nimmt bei Neugeborenen etwa 50 % der Schlafdauer ein. Er verringert sich besonders schnell in den ersten Lebensjahren und beträgt in der Mitte des Lebens, ebenso wie der Tiefschlaf, etwa 20 %. Im höheren Alter nimmt insbesondere der Tiefschlafanteil ab, der Schlaf wird fragmentiert, der Tag durch kurze Schläfchen und die Nacht durch Wachphasen unterbrochen.

Oftmals wird eine Differenz zwischen der subjektiv erwünschten Bettzeit und der eigentlichen Schlafdauer beobachtet und als Schlafstörung interpretiert.

24.2 Methoden zur Beurteilung des Schlafs

Zu den einfachsten diagnostischen Mitteln gehört eine gründliche Anamnese, welche die Dauer der Schlafstörung, die auslösenden Ursachen, das Verhalten des Patienten im Rahmen der Schlafstörung, die Art der vorherigen Behandlung, soziale und familiäre Bedingungen beinhaltet. Als diagnostisch und oft auch therapeutisch nützlich erweisen sich *Schlafprotokolle*, die der schlafgestörte Patient im Verlauf von 2 bis 4 Wochen führen sollte und die Fragen zum Schlafverhalten und zur Tagesbefindlichkeit beinhalten. Validierte Fragebögen erlauben eine Quantifizierung und auch differentialdiagnostische Wertung der subjektiven Einschätzung des Schlafs.

Ambulante Untersuchungsmethoden. Mit einer Reihe von Geräten lassen sich unter häuslichen oder auch unter extremen Bedingungen (z. B. Expedition) den Schlaf begleitende vegetative oder motorische Parameter registrieren. So werden bei der *ambulanten Schlafapnoe-Diagnostik* Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und das Schnarchen erfaßt. Diese Parameter erlauben eine Aussage über das Vorliegen von Atemstillständen. Ein *Aktometer* registriert quantitativ über mehrere Tage und sogar Wochen Bewegungen und damit die Ruhe-Aktivitäts-Dynamik. Dadurch ergibt sich ein Rückschluß auf den Schlaf-Wach-Rhythmus.

Stationäre schlafpolygraphische Untersuchungen werden unter Bedingungen eines speziellen Schlaflabors durchgeführt.

Von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (DGS) wurden Kriterien (Standard-Bedingungen) für ein Schlaflabor und die im Rahmen der Untersuchung zu registrierenden *Parameter* erarbeitet (13). Dazu gehören:

- 1–3 EEG-Ableitungen (eine davon unbedingt C3 bzw. C4 zum Ohr),
- EOG zur Registrierung der Bulbusbewegungen beider Augen,
- EMG (mental oder submental).

Diese Parameter sind zur Analyse des Schlafs und der Schlafstadien unbedingt notwendig. Außerdem werden zur *Einschätzung der Schlafqualität und zur Differentialdiagnostik* verschiedene vegetative und zusätzlich motorische Parameter registriert:

- Brust- und Bauchatmung
- Luftfluß an Nase und Mund
- Sauerstoffsättigung
- EKG
- Motorik (M. tibialis ant. rechts und links)
- Schnarchlaute.

Darüber hinaus können bei speziellen Fragestellungen weitere EEG- und EMG-Ableitpunkte, Blutdruck, CO_2-Partialdruck, Körpertemperatur, Körperlage und nächtliche Spontanerektionen registriert werden.

Die *Auswertung* der Schlafstadien erfolgt nach international gebräuchlichen standardisierten Regeln, die inzwischen häufiger Kritik unterliegen, aber weitgehend Verständnis und Vergleichbarkeit unter den Laboren und über die Landesgrenzen hinaus ermöglichen. Die Analyse der polygraphischen Untersuchung ver-

mittelt Schlafdauer, Einschlaflatenz, Dauer, Beginn, Anteil und Verteilung der Schlafstadien, Anzahl und Dauer der Aufwachepisoden, Häufigkeit von Stadienwechsel und Arousalreaktionen, Schlafeffizienz, morgendliches Aufwachen, Dichte der schnellen Augenbewegungen, Häufigkeit und Periodizität motorischer Aktivierungen, pathologische vegetative Prozesse während des Schlafs, den Zusammenhang und Wechselwirkungen der einzelnen Parameter sowie das Ausmaß der Störung des Schlafs durch exogene und endogene Prozesse (z. B. durch das Schnarchen). Sehr informativ und bedeutungsvoll sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie ist der Vergleich der subjektiven Schlafeinschätzung des Patienten mit den Ergebnissen der Schlafpolygraphie.

Methoden der *Vigilanzmessung* dienen zur Objektivierung der Tagesmüdigkeit und der Schläfrigkeit. Dazu gehören: das EEG, psychologische Leistungstests, der multiple Schlaflatenztest (MSLT) und der multiple Wachtest (MWT). Im MSLT bzw MWT wird wiederholt (um 8, 10, 12, 14 und 16 Uhr) untersucht wie schnell der Patient einschläft und welche Schlafstadien sich einstellen bzw. wie lange es dem Patienten gelingt, unter schlaffördernden äußeren Bedingungen wach zu bleiben. Beide Tests erfordern stationäre Bedingungen und werden im Rahmen der Schlafpolygraphie durchgeführt.

24.3 Klassifikation der Schlafstörungen

Frühere Klassifikationen unterteilten die Schlafstörungen im allgemeinen in vier große Gruppen:

- Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnien)
- Störungen mit exzessiver Tagesmüdigkeit (Hypersomnien)
- Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Parasomnien.

In den ersten zwei Gruppen sind sowohl die symptomatischen als auch die idiopathischen Schlafstörungen zusammengefaßt. Viele nosologische Einheiten werden hier doppelt genannt, weil sie sowohl mit dem Symptom des gestörten Nachtschlafs als auch mit Tagesmüdigkeit einhergehen.

1990 wurde von Schlafforschern, angeleitet von der American Sleep Disorders Association, eine neue internationale Klassifikation vorgeschlagen und publiziert. Diese hat im Vergleich zu früheren Klassifikationen den Vorteil, nicht symptombezogen (gestörter Nachtschlaf – Tagesmüdigkeit) sondern eher ursachenbezogen zu sein. Sie trennt die eigentlichen Störungen des Schlafs und der Schlafregulation von den symptomatischen Schlafstörungen, die organische oder psychische Erkrankungen begleiten und vermittelt außerdem eine Übersicht über die Vielfalt der heute bekannten Erkrankungen auf diesem Gebiet in folgender Weise:

I. Dyssomnien, II. Parasomnien, III. Schlafstörungen bei organischen/psychiatrischen Erkrankungen.

I.	Dyssomnien	ICD 9
I.A	endogen bedingte Schlafstörungen	
1.	Psychophysiologische Schlafstörung	307.42-0
2.	Schlafwahrnehmungsstörung	307.49-1
3.	Idiopathische Insomnie	780.52-7
4.	Narkolepsie	347
5.	Periodische Hypersomnie	780.54-2
6.	Idiopathische Hypersomnie	780.54-7
7.	Posttraumatische Hypersomnie	780.54-8
8.	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	780.53-0
9.	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	780.51-0
10.	Zentrales alveoläres Hypoventilationssyndrom	780.51
11.	Periodische Bewegungen der Beine	780.52-4
12.	Restless-legs-Syndrom	780.52-5
I.B	Exogen bedingte Schlafstörungen u. a.	
1.	Inadäquate Schlafhygiene	307.41-1
4.	Psychoreaktive Schlafstörung	307.41-0
5.	Schlafmangelsyndrom	307.49-4
8.	Schlafstörung bei Nahrungsmittelallergie	780.52-2
10.	Schlafstörung bei Hypnotikaabhängigkeit	780.52-0
11.	Schlafstörung bei Stimulantienabhängigkeit	780.52-1
12.	Schlafstörung bei Alkoholkonsum	780.52-3
13.	Toxisch induzierte Schlafstörung	780.54-6
I.C	Störungen des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus	
1.	Schlafstörung bei Zonenwechsel (Jet lag)	307.45-0
2.	Schlafstörung bei Schichtarbeit	307.45-1
3.	Unregelmäßiges Schlaf-Wach-Muster	307.45-3

4. Syndrom der verzögerten Schlafphase 780.55-0
5. Syndrom der vorverlagerten Schlafphasen 780.55-1
6. Abweichung vom 24-Std.-Rhythmus 780.55-2

II. Parasomnien

Dies sind auffällige Verhaltensweisen während des Schlafs, die subjektiv weder mit einer schlechten Einschätzung der Schlafqualität noch mit ausgeprägter Müdigkeit einhergehen.

II.A Aufwachstörungen (NREM-Parasomnien)
1. Schlaftrunkenheit 307.46-2
2. Schlafwandel 307.46-0
3. Pavor nocturnus 307.46-1

II.B Schlaf-Wach-Übergangsstörungen u. a.
2. Einschlafzuckungen 307.47-2

II.C REM-Schlaf-abhängige Parasomnien
1. Alpträume 307.47-0
2. Schlaflähmung 780.56-2
4. Schmerzhafte Erektion im Schlaf 780.56-3
6. Abnormes Verhalten im REM-Schlaf 780.59-0

II.D Weitere Parasomnien u.a.
1. Bruxismus (nächtliches Kauen) 306.8
2. Enuresis nocturna 780.56-0
3. Verschlucken im Schlaf 780.56-6
4. Nächtliche paroxysmale Dystonie 780.59-1

III. Schlafstörungen bei organischen und psychiatrischen Erkrankungen

III.A Schlafstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen
1. Schizophrenie (Psychosen) 292-299
2. Depressive Erkrankungen 296-301
3. Angsterkrankungen 300
4. Panikerkrankungen 300
5. Alkoholabhängigkeit 303

III.B Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen u. a.
1. Degenerative Hirnerkrankungen 330-337
2. Demenz 331
3. Parkinsonismus 332-333
5. Schlafbezogene Epilepsie 345

III.C Schlafstörungen bei internistischen Erkrankungen
1. Afrikanische Schlafkrankheit 086
2. Nächtliche kardiale Ischämie 411-414
3. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung 490-494
4. Schlafgebundenes Asthma bronchiale 493
5. Schlafgebundener gastroösophagealer Rückfluß 530.1
6. Peptisches Ulkus 531-534
7. Fibrositis-Syndrom 729.1

IV. Schlafstörungen unterschiedlicher Genese u. a.
1. Kurzschläfer 307.49-0
2. Langschläfer 307.49-2
4. Fragmentarischer Myoklonus 780.59-7
6. Schlafstörungen bei Menses und Menopause 780.54-3
9. Schlafgebundener Laryngospasmus 780.59-4

Im folgenden wird vor allem auf solche Schlafstörungen verwiesen, die im Rahmen der inneren Erkrankungen von Bedeutung sind. Das betrifft Schlafstörungen, die durch bestimmte Organkrankheiten hervorgerufen oder verstärkt werden (Abschn. 4) und solche, die zu einer Entwicklung oder Verstärkung innerer Krankheiten führen (Abschn. 5).

Aufmerksamkeit verdient auch die psychophysiologische Insomnie, die oftmals ihren Ursprung in anderen Erkrankungen oder auch im Krankenhausaufenthalt hat und deren Verselbständigungsmechanismus und Therapieprinzipien dem Arzt bekannt sein sollten.

24.4 Schlafstörungen bei inneren Erkrankungen

24.4.1 Afrikanische Schlafkrankheit

Diese *Protozoen-Infektion*, wird durch Trypanosoma brucei hervorgerufen und durch die Tsetse-Fliege übertragen (s. Kap. 17.9.7.2).

Etwa nach 1 Jahr kommt es zu einer Ausbreitung der Erreger auf das Nervensystem mit nächtlicher Schlaflosigkeit, erhöhter Tagesschläfrigkeit, verwaschener Sprache, Koordinationsstörungen und zunehmender Bewußtseinstrübung. Letaler Verlauf ohne Behandlung.

24.4.2 Fibromyositis-Syndrom (Fibromyalgie)

Häufigkeit und Prävalenz der Erkrankung sind nicht bekannt. Sie tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern (8:1) und beginnt meist im frühen Erwachsenenalter. Seltener ist ihr erstmaliges Auftreten im höheren Alter. Als Prädisposition werden fiebrige Infekte genannt.

Kennzeichnende Symptome der Fibrositis sind Schmerzen in Muskeln und Gelenken ohne den Nachweis rheumatischer oder metabolischer Erkrankungen. Die Patienten klagen über schlechten Schlaf mit körperlichen Mißempfindungen und ausgeprägte Tagesmüdigkeit.

Bestimmte Muskeln oder Muskelgruppen (besonders Schulter-, Rücken-, Gesäß und Oberschenkelmuskeln) sind schmerzhaft, druckempfindlich und verspannt. Die Patienten geben Wetterfühligkeit und Kälteempfindlichkeit an. Der Schlaf zeigt einen hohen Anteil an Alphaaktivität im NREM-Schlaf (Alpha-Delta-Schlaf).

Der Verlauf ist chronisch-rezidivierend.

Als Therapie werden physiotherapeutische Maßnahmen (lokale Wärme, Massagen), Antiphlogistika (Paracetamol 100–200 mg 3× tägl.), zur Verbesserung des Schlafs Amitriptylin (25 bis 75 mg zur Nacht) und Psychotherapie empfohlen.

24.4.3 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Häufigkeit und Prävalenz des „chronic-fatigue-Syndrom“ (CFS) sind nicht ausreichend untersucht. Auch ist bisher nicht genügend gesichert, ob es sich um eine nosologische Entität handelt. Als Ursache wird eine viral bedingte Immunschwäche diskutiert. Dieser Störung sollen mehrere bzw. persistierende virale Infekte vorausgehen.

Die Symptomatik umfaßt anhaltende oder wiederkehrende Müdigkeit, leichte Ermüdbarkeit, Konzentrationsstörungen, Kopf- und unspezifische Gelenkschmerzen, oftmals begleitet von subfebrilen Temperaturen. Der Schlaf ist nicht charakteristisch gestört, und auch Schlafverbesserung führt nicht zur Reduktion der Tagesmüdigkeit.

Die Therapie ist unspezifisch.

24.4.4 Nächtliche kardiale Ischämie; chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; schlafgebundenes Asthma; gastroösophagealer Reflux

Bei einigen Erkrankungen der Lungen, des Herz-Kreislauf-Systems und des Magen-Darm-Trakts muß aufgrund der im Abschnit 3 aufgezeigten Besonderheiten der nächtlichen Regulation vegetativer Funktionen mit einer Zunahme der Symptomatik in den Nachtstunden gerechnet werden.

So haben Asthmatiker nachts oft die schwersten obstruktiven Attacken bis hin zum Atemstillstand. Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung vom Typ blue bloater werden nachts die niedrigsten pO_2-Werte registriert. Häufig beschreiben die Patienten die Symptome besonders in der 2. Nachthälfte. Dies könnte durch die Dynamik des REM-Schlafs, dessen Dauer im Verlauf der Nacht zunimmt, erklärt werden.

Oftmals sind die von den Patienten beschriebenen Symptome (nächtliche Schmerzen in der Herzgegend oder im Epigastrium) erste Zeichen einer beginnenden koronaren Herzerkrankung oder eines peptischen Ulkus. Eine entsprechende Diagnostik (z. B. Langzeit-EKG zur Erfassung der Nachtstunden, pH-Aufzeichnungen während des Schlafs, endoskopische Untersuchung) ergibt sich aus der Differentialdiagnostik.

Durch die endogenen Reize (chemische, propriozeptive und vor allem Schmerzreize) wird der Schlaf beträchtlich gestört. Bei diesen Patienten finden wir vor allem eine Reduktion des Tiefschlafs und in geringerem Maße auch des REM-Schlafs. Häufige Wachphasen führen zu einer Schlaffragmentierung. Durch die Hypoxie hervorgerufen, beendet das nächtliche Aufwachen oder der Übergang zu einem mehr oberflächlichen Schlaf den Atemstillstand und wirkt so einer aktuellen Verschlechterung des Zustands entgegen (protektive Wirkung der Schlafstörung!). Eine medikamentöse Korrektur der Schlafstörung ist also bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung besonders vorsichtig durchzuführen.

Auf Dauer bewirkt aber die Schlafstörung eine Schlafdeprivation, damit eine weitere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und eine Verstärkung der psychosomatischen Prozesse.

Eine schlafpolygraphische Untersuchung zeigt das Ausmaß der Störung des Schlafs auf und erlaubt den Nachweis bzw. Ausschluß einer nächtlichen Atemdysregulation, die bei allen kardiovaskulären Erkrankungen als zusätzlicher oder auch verursachender pathologischer Faktor wirken kann.

Das Wissen um die Symptomverstärkung während des Schlafs erlaubt bei der Rezidivprophylaxe oftmals eine einmalige Gabe der Medikamente in den Abendstunden.

Bei Symptomen einer nächtlichen Atemdysregulation sind zur Therapie der Schlafstörungen sedierende Antidepressiva den Benzodiazepinen vorzuziehen, da die letzteren die Apnoesymptomatik verstärken.

24.5 Schlafbedingte Störungen der Atemregulation

Zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen gehören:

- das Schnarchen,
- das obstruktive, zentrale und gemischte Schlafapnoesyndrom,
- die primäre und sekundäre alveoläre Hypoventilation.

Apnoephasen sind Unterbrechungen des Atemflusses für etwa 10 und mehr Sekunden.

Bei der *obstruktiven* Apnoe kommt es zu einem Verschluß der oberen Atemwege bei erhaltener Innervation der Atemmuskulatur.

Sind die Atemwege nicht vollständig verschlossen, und wird eine Verminderung des Luftflusses (Hypoventilation) beobachtet, spricht man von einem *obstruktiven Schnarchen*.

Ein Ausbleiben der zentralen Aktivierung der Atemmuskeln wird bei der *zentralen Apnoe* beobachtet.

Die *gemischte Apnoe* ist eine Kombination der obstruktiven und zentralen Apnoe.

Das *Schlafapnoesyndrom* ist ein komplexes Krankheitsbild, bei dem durchschnittlich 5–10 oder mehr Apnoephasen in einer Stunde auftreten mit einer Beeinträchtigung des Tagesbefindens und möglichen kardiopulmonalen Folgen.

Ein pathologisch vermindertes Antwortverhalten auf Atemreize bereits im Wachzustand und noch stärker im Schlaf wird bei der *zentralen alveolären Hypoventilation* gefunden.

Die *primäre alveoläre Hypoventilation* („Undines Fluch“) ist eine meist angeborene Funktionsverminderung der Chemorezeptoren, die bereits und vorwiegend im Kindesalter auftritt. Das Ausbleiben einer adäquaten Reaktion auf Atemreize wird auch bei Patienten mit Hirnstammläsionen, neuromuskulären oder auch schweren pulmonalen und kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet (*sekundäre alveoläre Hypoventilation*).

Die Prävalenz des Schnarchens wird mit 20 % angegeben, etwa 50 % der über 50 Jahre alten Männer schnarchen. Der Anteil des obstruktiven Schnarchens und die Ausprägung der Gesundheitsgefährdung sind nicht ausreichend untersucht.
Die Häufigkeit des Schlafapnoesyndroms wird mit 1–2 % der Gesamtbevölkerung angenommen (epidemiologische Untersuchung der Amerikanischen Schlafgesellschaft 1990). Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu, ist bei Männern deutlich (7–20 mal) höher als bei Frauen und etwa 90 % entfallen dabei auf das obstruktive Apnoesyndrom.

Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt, wobei angeborene *Schwäche der Atemregulation und anatomische Besonderheiten* diskutiert werden. Als *zusätzliche Ursachen* sind Übergewicht, Akromegalie, morphologische Besonderheiten im Oropharynx (Adenoide, Tonsillen, fliehendes Kinn) und Behinderungen der Nasenatmung zu nennen. Auch *Pharmaka* (Sedativa, Betablokker, Alkohol) verstärken die schlafbedingten Änderungen der Atemregulation und damit die Apnoeentwicklung. *Hypothyreose* und *Akromegalie* können ein obstruktives Apnoesyndrom verursachen. Eine zentrale Apnoe kann bei Patienten mit *Diabetes mellitus* mit assoziierter Polyneuropathie gefunden werden.

Pathogenese. Mit Beginn des Schlafs erschlafft die Schlundmuskulatur und die oberen Atemwege werden verschlossen. Die während des Schlafs veränderte Chemosensitivität und erhöhte Arousalschwelle bewirken eine verzögerte Aktivierung des Atemzentrums und zunächst ein Andauern des Schlafprozesses. Das Sistieren des Luftflusses führt zu einer Reduktion des pul-

monalen Gasaustausches mit teilweise erheblicher Hypoxie und Hyperkapnie. Die dann einsetzende Aktivierung der interkostalen Atemmuskulatur (auch der Atemhilfsmuskeln) führt zu einer Zunahme der Thoraxexkursionen bei noch verschlossenen Atemwegen. Dadurch werden erhebliche intrathorakale Druckschwankungen erzeugt. Der zunehmende intrathorakale Unterdruck bewirkt eine Zunahme des venösen Rückstroms und ein erhöhtes Volumenangebot an das Herz. Der kardiale Blutfluß steigt und kann die Größenordnung einer maximalen ergometrischen Belastung erreichen. Im rechten Vorhof erhöht sich die Ausschüttung des hier gebildeten natriuretischen Peptids. Die während des Atemstillstands zunehmende Hypoxie (mit Minimalwerten von bis zu 35 %) bewirkt (am ehesten über den Euler-Liljestrand-Reflex) eine Drucksteigerung in den pulmonalen Arterien und damit eine zusätzliche Mehrbelastung für das Herz.

Wenn die chemischen und mechanischen Reize die im Schlaf erhöhte Arousalschwelle erreichen, kommt es endlich zu einer zentralen Aktivierung. Diese bewirkt eine Änderung des Schlafstadiums in Richtung einer Weckreaktion, Muskeltonussteigerung auch der Schlundmuskulatur, Lösung der Obstruktion und die Entwicklung einer reaktiven Hyperventilation. Die Blutgase und die Atmung normalisieren sich, die Reize entfallen, der Schlaf stellt sich wieder ein. Mit Vertiefung des Schlafs verändern sich erneut der Atemwiderstand und die Chemosensitivität und der Prozeß wiederholt sich von neuem.

Folge dieser oftmals permanent aufeinanderfolgenden apnoebedingten Druck- und Volumenschwankungen mit phasischen Änderungen der Blutgase und der vegetativen Innervation sind u.a.

- kardiale Rhythmusstörungen – Sinusarrhythmie und Extrasystolen,
- phasische und später auch tonische Erhöhung des arteriellen Blutdrucks,
- kardiale Durchblutungsstörungen bis zur Herzinsuffizienz,
- Cor pulmonale.

Die im Schlaflabor des Wilhelm-Griesinger-Krankenhauses, Berlin, beobachteten Extremwerte lagen bei 35 % Sauerstoffsättigung, 110 s Atemstillstand und 9 s Asystolie.

Die Arousalreaktionen, die jeweils zur Beendigung des Atemstillstandes beitragen, bedeuten eine Störung des Schlafs mit dramatisch erhöhter Zahl von Stadienwechsel, Reduktion des Tief- und des Traumschlafs bis zum vollständigen Fehlen dieser Schlafstadien und einer Desorganisation der Schlafstruktur. Die Patienten nehmen diese Störungen des Schlafs vornehmlich als verringerte Tagesvigilanz und exzessive Tagesmüdigkeit wahr.

Die Symptomatik ist individuell unterschiedlich.

Als *Leitsymptome* gelten:
- unregelmäßiges Schnarchen,
- beobachtete Atemstillstände,
- ausgeprägte Tagesmüdigkeit und Einschlafepisoden am Tag,
- Übergewicht.

(Aber Schlafapnoe kann, wenn auch seltener, bei „schlanken, relativ munteren Nichtschnarchern“ gefunden werden).

Häufige Symptome sind:
- trockener Mund und Kopfschmerzen am Morgen,
- Gefühl der Abgeschlagenheit unmittelbar nach dem Schlaf,
- Leistungsminderung (psychisch und physisch),
- unruhiger Schlaf (oft auch als Fremdbeobachtung).

Als *fakultative Symptome* werden genannt:
- Libidoverlust, Potenzstörungen,
- depressive Verstimmung, Antriebsminderung,
- hypnagoge Halluzinationen,
- Durchschlafstörungen (oftmals mit Herzbeschwerden und Atemnot).

Bei Vorliegen vor allem der Leitsymptome, bei unklaren Hypertonien und bei vorwiegend nächtlichen kardialen Arrhythmien ist eine abklärende Diagnostik angezeigt.

Diagnostik. Die erste Bestätigung der Verdachtsdiagnose „Schlafapnoe“ kann mit einem ambulanten Monitorsystem erfolgen. Die am häufigsten erfaßten Parameter hierbei sind: Sauerstoffsättigung, momentane Herzfrequenz, Atemgeräusche und Körperlage. Schwankungen der Sauerstoffsättigung (> 4 %) korrelieren, wenn auch nicht linear und abhängig von der mittleren Sättigung und der Lungenfunktion, mit der Anzahl und Dauer der Apnoephasen. Gleichzeitige Zunahme der Streuung der Herzfrequenz spricht für eine Miteinbeziehung des Herz-Kreislauf-

Systems. Eine entsprechende Analyse gibt Aufschluß über die Körperlage mit den häufigsten Apnoephasen. Meist ist es die Rückenlage.

Bei Bestätigung des Apnoeverdachts, aber auch bei ausgeprägter Tagesschläfrigkeit ohne Nachweis nächtlicher Atemstillstände wird eine weitergehende stationäre *schlafpolygraphische Untersuchung* notwendig. Diese erlaubt den exakten Nachweis der Apnoephasen, deren durchschnittliche und maximale Dauer und die Berechnung des Apnoeindex (Anzahl der Atemstillstände/Std.). Mittels paralleler Registrierung von Luftfluß an Nase und Mund sowie der thorakalen und abdominalen Exkursionen erfolgt die differentialdiagnostische Unterscheidung der obstruktiven und zentralen Apnoe. Das im Verlauf der Polygraphie registrierte EKG erlaubt einen Rückschluß auf das Vorliegen und die Schwere der apnoebedingten Herzrhythmusstörungen (Abb. 24.2).

Die Schlafanalyse gibt einen Einblick in das Ausmaß der durch die Apnoe hervorgerufenen Störung des Schlafs (Abb. 24.3).

Zur vollständigen Apnoediagnostik (notwendig für die Festlegung der Therapie!) gehören weiterhin: HNO-Untersuchung, Lungenfunktionsprüfung, Laboruntersuchungen (Blutbild, Säuren-Basen-Status, Schilddrüsenhormone), Belastungs-EKG.

Die Schlafpolygraphie kann auch um zusätzliche Ableitgrößen erweitert werden. Dazu gehören Messungen der thorakalen Druckschwankungen mit Ösophagussonden und eine kontinuierliche Blutdruckmessung.

Bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit sind Hypersomnie, Narkolepsie und Störungen des Nachtschlafs in die Differentialdiagnose einzubeziehen.

Die Therapie ist sehr differenziert einzuleiten. Eine *Verhaltensberatung* schließt Gewichtsreduktion bei Übergewicht, Positionstraining zur Vermeidung der Rückenlage, Aufklärung über die apnoefördernde Wirkung von Alkohol, Sedativa und Tranquilizern und Schlafhygiene ein.

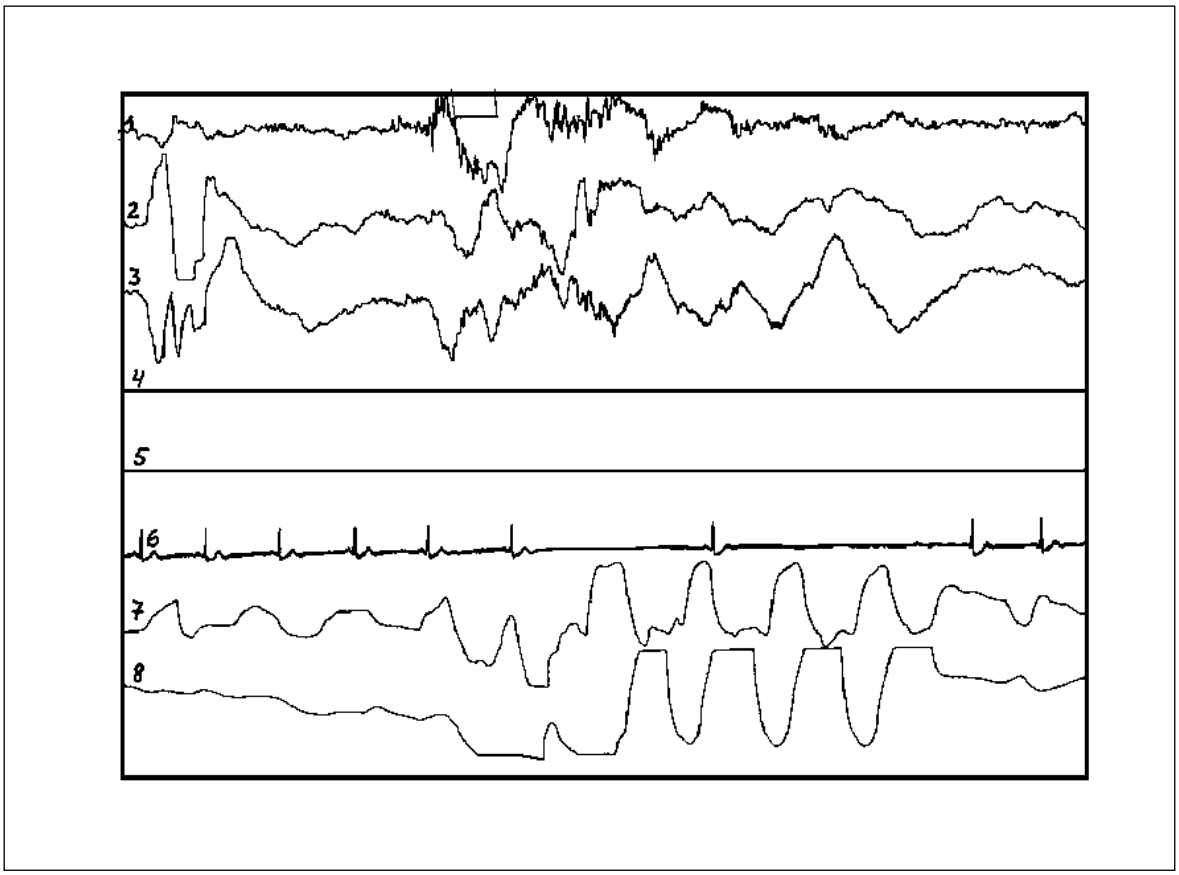


Abb. 24.2 Apnoekorrelierte Asystolie bei einem Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom. Ausschnitt (21 sek) einer schlafpolygraphischen Registrierung während des REM-Schlafs.
1: EEG, 2,3: EOG; 4,5: EMG; 6: EKG; 7: Atmung (thorakal); 8: Atmung (Luftfluß)

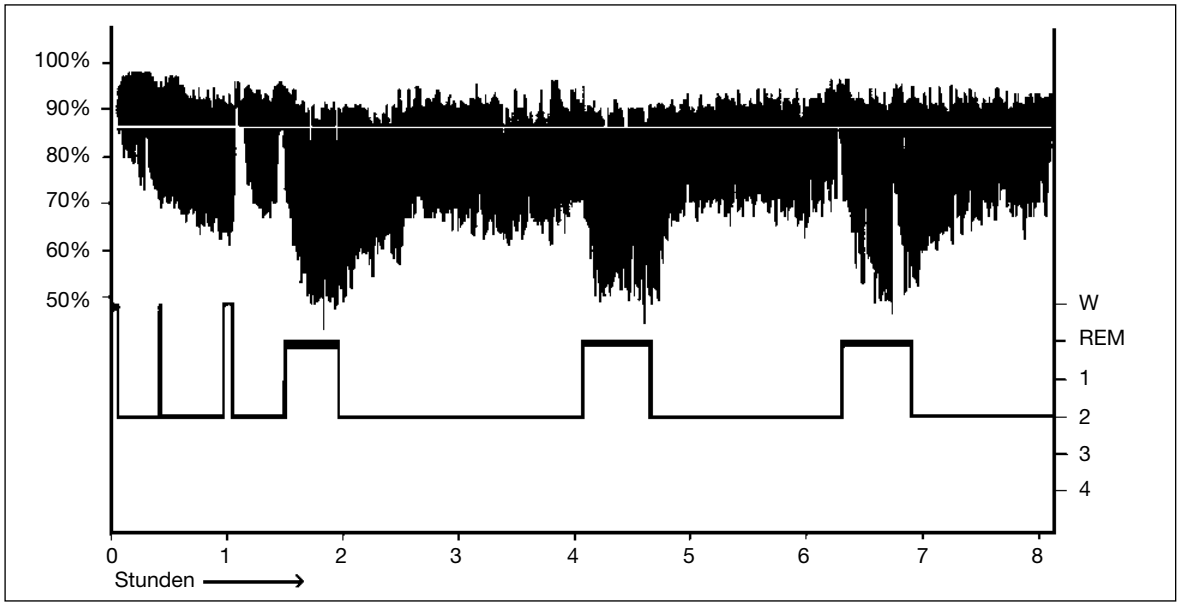


Abb. 24.3 Schlafzyklogramm und Sauerstoffsättigung (obere Kurve, in %) eines Patienten mit einem schweren obstruktivem Schlafapnoesyndrom.

Bei einem leichten bis mäßigen Apnoesyndrom ist eine *medikamentöse Behandlung* (z. B. Theophyllin retard zur Nacht) indiziert.

Dies bewirkt eine Aktivierung des Atemzentrums und eine Tonuserhöhung der Muskulatur der oberen Atemwege. Responder reagieren bereits bei einer Dosis von etwa 5 mg/kg. Ein großer Teil der Patienten sind jedoch Nonresponder.

Prothetische Behandlung. Geprüft wird die Wirksamkeit einer Kieferprothese (Esmarch–Prothese), die nachts aufgesetzt wird, die anatomischen Verhältnisse im Oropharynx verändert und so das Schnarchen und die Apnoesymptomatik vermindert.

Überdruckbeatmung.

Die effektivste Behandlungsform stellt die nasale Überdruckbeatmung dar. Dabei wird über eine Nasenmaske Raumluft in die Atemwege geblasen (continuous positive airway pressure, CPAP). Dadurch erhöht sich der effektive inspiratorische Druck und die Schlundmuskulatur wird reflektorisch tonisiert.

Die Druckeinstellung wird im Schlaflabor unter polygraphischer Kontrolle bis zur vollständigen Eliminierung der Apnoephasen und Stabilisierung der Sauerstoffsättigung vorgenommen. Unter der Langzeitbehandlung vermindern sich oder verschwinden noch nicht manifestierte Folgeerscheinungen des Apnoesyndroms (z. B. erhöhter Blutdruck, Herzrhythmusstörungen). Es kommt zu einer erheblichen Besserung der Schlafstruktur, oftmals wird in den ersten Nächten eine deutliche Zunahme an Tiefschlaf und vor allem an REM-Schlaf beobachtet (Abb. 24.4). Während der Einstellung kann es bei noch zu niedrigen Drücken (und insbesondere bei ausgeprägter Zunahme an REM-Schlaf) zu einer andauernden Hypoventilation mit lebensbedrohlicher Hypoxämie und CO_2-Narkose kommen.

Bei einem notwendig hohen Einstellungsdruck, bei deutlichen obstruktiven und restriktiven Störungen der Lungenfunktion sowie bei Herzerkrankung mit drohender Herzinsuffizienz ist die Einstellung auf ein BIPAP-Gerät (bilevel positive airway pressure) indiziert. Dieses Gerät ermöglicht eine getrennte Einstellung des inspiratorischen und expiratorischen Drucks und vermindert so die expiratorische Druckbelastung. Auch bei den zentralen Formen der Apnoe ist das BIPAP-Gerät (und seine Variationen) einsetzbar, da die Umschaltung zwischen den Atemphasen einen exogenen Atemreiz darstellt.

Bei ausgeprägter Behinderung der Nasenatmung und anatomische Besonderheiten im Nasen-Rachen-Raum, die das Apnoesyndrom verursachen bzw. die Überdruckbeatmung erschweren, ist eine *operative Behandlung* indiziert.

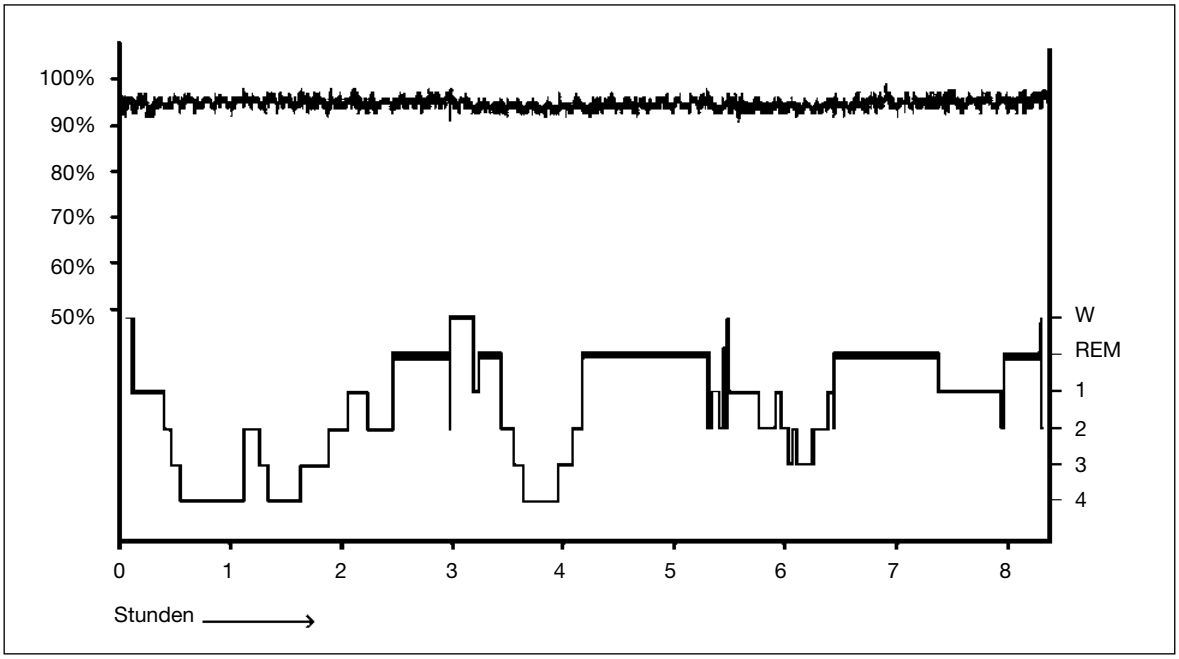


Abb. 24.4 Schlafzyklogramm und Sauerstoffsättigung eines Patienten mit einem schweren obstruktivem Schlafapnoesyndrom. Erste Nacht unter Überdruckbeatmungstherapie. Normale Sauerstoffsättigung, Tiefschlaf- und REM-Schlaf-Rebound

Dazu gehören die Beseitigung einer Nasenseptumdeviation, Tonsillektomie und die Entfernung von Wucherungen. Die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) wird heute seltener durchgeführt, da ihre Wirkung nicht sicher ist, sie aber mögliche unangenehme Folgen birgt. Bei fehlender Effektivität der Überdruckbeatmung und vitaler Indikation ist das operative Anlegen eines Tracheostomas bei obstruktivem und gemischtem Schlafapnoesyndrom angezeigt.

24.6 Psychophysiologische Insomnie

Eine Insomnie ist gekennzeichnet durch Verlängerung der Einschlaflatenz (>30 min), nächtliches Erwachen (mehr als 3 Weckphasen, länger als 30 min Wachsein), Verringerung der Schlafeffizienz (Bettzeit/Schlafzeit) und Beeinträchtigung des Tagesbefindens bzw. der Leistungsfähigkeit.

Bei Andauern der Symptome über (1–) 6 Monate handelt es sich um eine chronische Insomnie.

Bei der psychophysiologischen Insomnie entsprechen die o.g. Symptome der chronischen Insomnie nicht dem Ausmaß der verursachenden Faktoren oder sie dauern an, obwohl die eigentliche Ursache nicht mehr wirkt. Dabei können immer Zeichen eines Konditionierungsprozesses gefunden werden.

Ätiologie und Pathogenese. Meist liegt der Insomnie eine Schwäche der Schlaf-Wach-Regulation mit erhöhter psychosomatischer Reaktion auf Streßreize zugrunde.

Am Beginn der Entwicklung einer psychophysiologischen Insomnie besteht immer eine reaktive, durch Streß, organische Erkrankung, soziale oder exogene Faktoren hervorgerufene Störung des Schlafs, die von den Patienten als belastend aber verständlich angesehen wird und die meist einen vorübergehenden oder intermittierenden Charakter trägt.

Die Entwicklung einer psychophysiologischen Insomnie ist in der Abb. 24.5 modellhaft dargestellt.

Die Angst vor dem Nichtschlafenkönnen und den Folgen der schlaflosen Nacht wird selbst zum schlafstörenden Faktor, auch wenn die Faktoren 1 oder 3 nicht mehr wirken. Spätestens hier wird die Insomnie zu einer selbstständigen Krankheit.

Bei Wiederholung der Kombination „Imbettliegen und Nichtschlafenkönnen“ bei gleich-

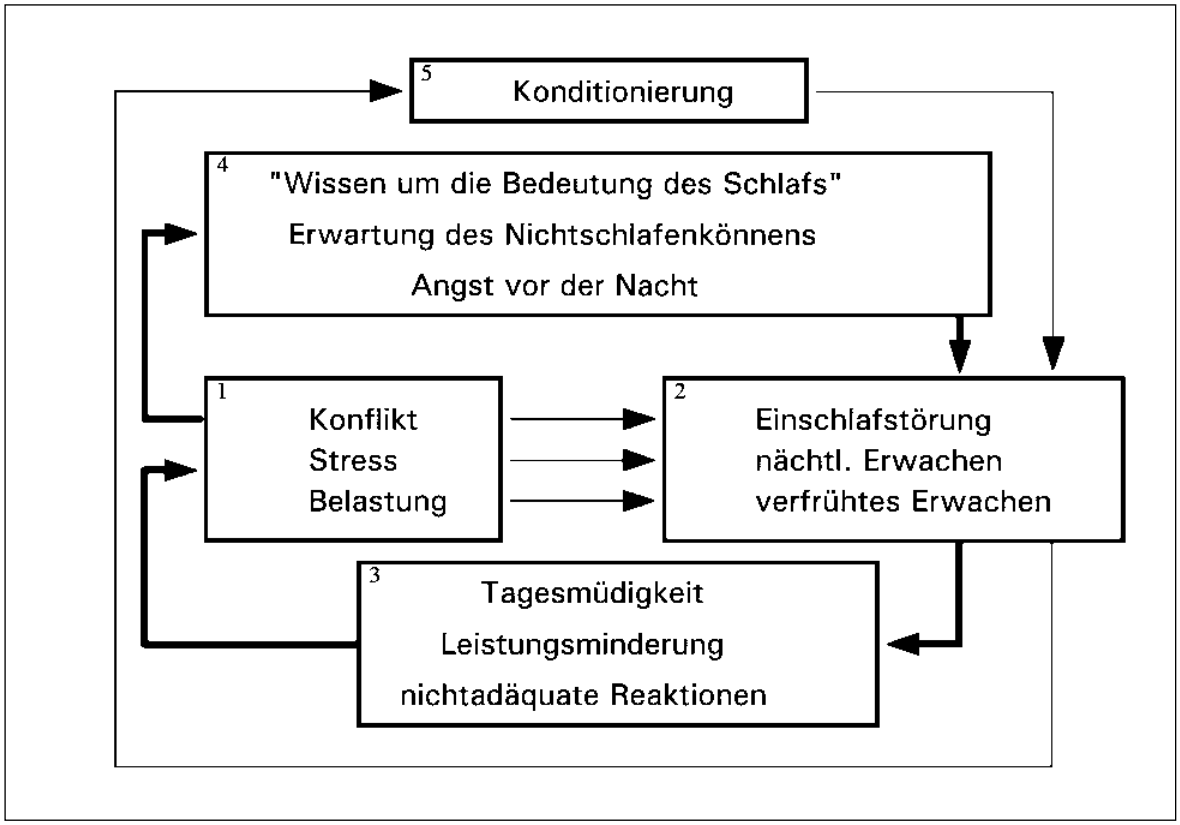


Abb. 24.5 Schematische Darstellung der Entwicklung einer psychophysiologischen Insomnie. Andauern der Ursache (1) und der dadurch bewirkten Schlafstörung (2) hat eine Minderung der Tagesvigilanz (3) und damit wiederum eine Verschlechterung der Fähigkeit zur Konfliktbewältigung (1) zur Folge. Wird dieser Kreis (circulus vitiosus) nicht durchbrochen, so erweitert er sich um einen weiteren Faktor (4). Das Nichtschlafenkönnen wird oft mit Angstgefühlen erwartet. Nach häufiger Wiederholung und bei emotionaler Bekräftigung wird dieser Prozeß konditioniert (5).

zeitiger emotioneller Bekräftigung (innere Anspannung, Angst und Ärgergefühl) wird diese Kopplung konditioniert. Die mit dem Schlaf verbundenen Reize (Schlafzimmer, Bett, Ausziehen …) werden zu bedingten Reizen für eine das Einschlafen behindernde Erregung.

Neben der Symptomatik der Einschlaf- und Durchschlafstörungen mit Einschränkung der Leistungsfähigkeit am Tag beschreiben die Patienten oftmals ein Einschlafenkönnen außerhalb des Betts (z. B. beim Fernsehen) und einen Verlust der Müdigkeit, Zunahme der Unruhe im Bett oder bereits bei der Vorbereitung zum Schlaf. In ungewöhnlichen Situationen (z. B. im Schlaflabor) ist der Schlaf oftmals besser als zu Hause.

Die Therapie hat die Komplexität der Ursachen zu berücksichtigen. Ziel der Behandlung ist es, die pathologischen Kreise zu durchbrechen.

Während die medikamentöse Therapie unmittelbar auf den gestörten Schlaf (Abb. 24.5: Faktor 2) wirkt, ist es die Aufgabe der nichtmedikamentösen Therapie, die auslösende Konfliktsituation, die Angst vor dem Nichtschlafen und dem Versagen am Tag, die falschen Erwartungen an den Schlaf und die Konditionierungseffekte zu korrigieren.

Die Möglichkeiten zur Therapie sind sehr vielfältig aber auch kompliziert und meist langwierig. Aus der großen Zahl von Tranquilizern, die sich in ihrer Wirkungsweise unterscheiden, sollte eine individuelle Auswahl erfolgen. Neben der großen und am häufigsten verordneten Gruppe der Benzodiazepine werden auch Antidepressiva und niedrigdosierte Neuroleptika erfolgreich eingesetzt. Da die Benzodiazepine ein Abhängigkeitsrisiko in sich bergen, ist eine kurzzeitige Verschreibung über etwa 3–4 Wochen und danach eine intermittierende (2- bis 3mal wöchentlich) aber immer präventive Einnahme zu empfehlen.

Zu den nichtmedikamentösen Behandlungsmethoden (die besonders bei chronischen Insomnien unbedingt parallel zur Medikation erfolgen sollten) gehören die Psychotherapie, Entspannungsübungen (autogenes Training, progressive Muskelrelaxation), Verhaltenstherapie (Stimuluskontrolle, Restriktionstherapie, paradoxe Intention). Auch Physiotherapie und Naturheilverfahren können sehr wirksam sein. Wichtig ist es in jedem Fall, den Patienten zur Mitarbeit zu motivieren.

Bei chronischer und therapieresistenter Insomnie und bei ausgeprägter Tagesmüdigkeit ist eine schlafpolygraphische Untersuchung (z. B. zum Ausschluß nächtlicher Myoklonie und einer Mißwahrnehmung des Schlafs) indiziert. Die Untersuchungsergebnisse lassen sich häufig erfolgreich in die Psychotherapie integrieren.
Immer sollte aber an erster Stelle eine schlafhygienische Aufklärung und Beratung erfolgen!

Weiterführende Literatur

American Sleep Disorders Association: The International Classification of sleep disorders (ICSD) Diagnostic and Coding Manual. Allen Press Inc., Lawrence, Kansas 1990

Behan, P. O., Behan, W. M. H., Bell, E. J.: The postviral fatigue syndrome – an analysis of the findings in 50 cases. J.Infect. 10 (1985) 211–222.

Berger, M. (Hrsg): Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Springer, Berlin 1992

Fehm, L. H. et al.: Schlaf und Hormone. In: Meier-Ewert, K. und Schulz, H. (Hrsg): Schlaf und Schlafstörungen. Springer, Berlin 1990 pp. 45–57

Hajak, G. et al.: Schlaf, Hirnstoffwechsel und zerebrale Durchblutung. In: Hecht, K. et al.(Hrsg): Schlaf, Gesundheit, Leistungfähigkeit. Springer, Berlin 1992 pp. 101–122

Hauri, P. J. (Hrsg): Case studies in Insomnia. Plenum Med.Book Comp., New York 1991

Holmes, G. P. et al: Chronic Fatigue Syndrome; A Working Case Definition. Ann. Int. Med.108 (1988) 387–389

Israel, S.: Sleep Disorders: Practical Advice for You and Your Family. Mosby, St. Louis 1995

Koella, W. P.: Physiologie des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973

Krueger, M. H., Roth, T., Dement, W. C.: Principles and Practice of Sleep Medicine. Saunders Comp., Philadelphia 1989

Laux, G.: Tranquilizer. Hippokrates, Stuttgart 1989

Lund, R., Clarenbach, P.: Schlafstörungen. Klassifikation und Behandlung. Arcis, München 1992

Meier-Ewert, K.: Tagesschläfrigkeit. Ursache, Differentialdiagnose, Therapie. Edition Medizin, Weinheim 1989

Orem, J., Barnes, C. D.: Physiology in sleep. Academic Press, New York 1980

Penzel, T. et al: Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Labor. Z. EEG-EMG, 24 (1993) 65–70

Peter, J. H.: Störungen der Atmungsregulation. In: Siegenthaler et al., (Hrsg): Lehrbuch der Inneren Medizin. Thieme, Stuttgart 1993 pp. 3.263–3.280

Ries, A. L., Moser, K. M.: Shortness of Breath: A Guide to Better Living and Breathin. 5. Aufl., Mosby, St. Louis 1995

Rechtschaffen A., Kales, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service, UCLA, Los Angeles 1971

Rühle, K. H. Internistische Erkrankungen und Schlaf. In: Meier-Ewert, K., Schulz, H. (Hrsg): Schlaf und Schlafstörungen. Springer, Berlin 1990 pp. 110–119

Schulz H., Pollmächer, T., Zulley, J.: Schlaf und Traum. In: Hierholzer, K., Schmidt, R. F. (Hrsg): Pathophysiologie des Menschen, Edition Medizin, Weinheim 1991 pp. 22.1–22.25

25 Alkoholverbundene Störungen und Krankheiten

B. NICKEL

25.1 Begriffsbestimmungen 1195
25.2 Pathophysiologie 1196
25.3 Einteilung nach Jellinek 1197
25.4 Akute Alkoholintoxikationen 1197
25.5 Alkoholentzugssyndrome 1198
25.6 Diagnostik alkoholverbundener Störungen 1199
25.7 Alkoholfolgekrankheiten 1200
25.8 Betreuungsstrategie und Kompetenz 1201
Weiterführende Literatur 1202

25.1 Begriffsbestimmungen

„Trinker", „Alkoholiker", „Säufer" sind umgangssprachlich tradierte Begriffe. Sie sind negativ belegt und unscharf definiert. Gleiches gilt für „Trunksucht" und „*Alkoholismus*". Eine Differenzierung des Alkoholismusbegriffs in *Alkoholmißbrauch und Alkoholabhängigkeit* hat sich deshalb als sinnvoll erwiesen.

Alkoholmißbrauch ist sehr häufig das chronische Zuviel an Alkohol. Mißbrauch liegt auch vor, wenn Alkohol konsumiert wird z. B. am falschen Ort oder durch die falsche Person (Arbeitsplatz, Straßenverkehr, Jugendliche, Schwangere). Bezogen auf die soziale Ebene bedeutet Mißbrauch Alkoholkonsum unter Verletzung geschriebener und ungeschriebener Normen des Zusammenlebens.

Eine multizentrische transkulturelle Studie der Weltgesundheitsorganisation kam zu dem Ergebnis, daß für Frauen das Überschreiten einer täglichen Trinkmenge von 20 g Alkohol und für Männer von 40 g pro Tag zur Häufung somatischer, psychischer und sozialer Probleme führt (Saunders und Aasland).

Bereits 1980 hatte sich die WGO zum *Grenzwertproblem* geäußert und 20 g Reinalkohol (Ethanol) pro Tag angegeben.

Bei Überschreiten täglicher Trinkmengen von 20 g bzw. zweimal monatlich 65 g Alkohol für Frauen und 40 g bzw. zweimal monatlich 100 g für Männer kommt es nach Jahren zur Häufung insbesondere somatischer, aber auch psychischer und sozialer Probleme.

(Dies bedeutet für Frauen und Männer zwei bzw. vier *Alkoholeinheiten* pro Tag: 1 Glas Bier 0,2 l, 1 Glas Wein 0,1 l, 1 Glas Schnaps 0,02 l enthalten 7–10 g Alkohol und werden als jeweils 1 *Alkoholeinheit* betrachtet.) Das Unbedenklichkeitsniveau ist also in den letzten Jahren mehrfach nach unten korrigiert worden!

Mit Bezug auf Anamnese, Risikofaktoren und körperlichen Befund des konkreten Patienten werden diese Grenzwerte des mißbräuchlichen Trinkens im Einzelfall nach unten zu korrigieren sein.

Die Alkoholabhängigkeit *(Synonyme sind Alkoholismus, chronischer Alkoholismus, Alkoholkrankheit) entwickelt sich stets auf der Basis eines chronischen Alkoholmißbrauchs mit dem Hintergrund eines biologischen, psychischen und sozialen Bedingungsgefüges.*

Die Alkoholabhängigkeit ist eine eigenständige, die Person in ihrer Gesamtheit betreffende Krankheit, die als ein Komplex von Veränderungen in Erscheinung tritt:

- auf der Verhaltensebene,
- der subjektiven Erlebnisebene und
- der psychobiologischen Ebene.

Auf der *Verhaltensebene* wird ein Alkoholkonsum beschrieben, der empirisch-statistische Grenzwerte eindeutig übersteigt. Die Alkoholaufnahme erfolgt zunehmend unkontrolliert. Das Trinkverhalten weicht vom soziokulturell gebilligten Verhalten ab (morgendliches Trinken, Trinken während der Arbeitszeit, zunehmendes Exzeßtrinken oder Verteilung des Trinkens über 24 Stunden). Eine zunehmende Einförmigkeit in der Lebensgestaltung wird als Ausdruck der Einengung der Interessensphäre beobachtet. Der Abbau von Sozialkontakten geht mit einer zunehmenden Entleerung zwischenmenschlicher Beziehungen einher mit weitreichenden Konsequenzen für Partner, Familie und den engeren sozialen Rahmen.

Auf der *subjektiven Ebene* wird der Alkohol als beinahe ausschließliches Mittel zum Abbau von Frustrationen oder zur Erzielung von Wohlbefinden erlebt. Das Denken kreist ständig um den Alkohol als Problemlöser. Häufig reflektiert der Kranke diese psychische Abhängigkeit.

Auf der *biologischen Ebene* finden sich als Korrelat einer pathologischen Homöostase eine *Toleranzentwicklung* gegenüber der Alkoholwirkung und das Auftreten von *Entzugserscheinungen* bei Alkoholkarenz.

Von hoher diagnostischer Bedeutung ist der Nachweis der *Alkoholtoleranz*.

Ethanol (Ethylalkohol) ist nach wie vor die Droge Nr. 1 der Deutschen. 1991 wurden in den alten Bundesländern 12 l Reinalkohol pro Jahr konsumiert, in den neuen Bundesländern 13 l (Wünschmann). Dabei ist die Alkoholkonsumverteilung relativ konstant (v. Wartburg und Ris). Rund 10 % der Bevölkerung trinken 50 % der Gesamtalkoholmenge. Weitere 40 % trinken 44 % der Gesamtalkoholmenge, d.h. 50 % der Bevölkerung konsumieren 94 % der Gesamtalkoholmenge. *Für rund 10 % der Bevölkerung ist Alkoholabhängigkeit oder schwerwiegender behandlungsbedürftiger Alkoholmißbrauch zu unterstellen!*

25.2 Pathophysiologie

Bei chronischem Alkoholmißbrauch kommt es zur Wirkungsabschwächung, der Alkoholkranke braucht zum Erzielen der gewünschten Wirkung eine stetige Dosiserhöhung.

Dieses Toleranzphänomen ist in erster Linie als *pharmakodynamische* oder *funktionelle Toleranz* zu interpretieren und ist als Anpassungsleistung des ZNS auf die Dauerbelastung der Hirnfunktion durch das kontinuierlich depressorisch wirkende Pharmakon Alkohol zu verstehen.

Die *pharmakokinetische* oder *metabolische Toleranz* unterstützt die Wirkungsabschwächung. Der oxydative Alkoholabbau in der Leber erfolgt über 3 Enzymsysteme:

1. Alkoholdehydrogenase (ADH),
2. mikrosomales ethanoloxydierendes System (MEOS) und
3. Katalase.

Alkoholdehydrogenase und Katalase erfahren bei chronischer Alkoholbelastung keine Aktivitätsänderung. Die Aktivität des MEOS wird jedoch deutlich erhöht und bewirkt die gesteigerte Alkoholelimination.

Dies führt zur *pharmakokinetischen Interferenz*, einer Verkürzung der Halbwertszeit für bestimmte Medikamente, die über das induzierte mikrosomale Zytochrom P 450 metabolisiert werden (u. a. Doxycyclin, Warfarin, Tolbutamid, Propanolol, Aminopyrin, Isoniacid, Phenytoin, Meprobamat, Pentobarbital).

Die Pharmakotherapie bei Alkoholkranken, insbesondere auch die Narkose- und Schmerzbehandlung, ist also unbedingt unter den Gesichtspunkten der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Toleranz zu bedenken.

Beweisend für die Alkoholabhängigkeit ist auch das Auftreten von Entzugssyndromen im relativen oder absoluten Alkoholentzug.

Die Hypothese über die *Adaptation und gestörte pathologische Homoöstase* beim Alkoholkranken für die Entstehung des *Alkoholentzugssyndroms* gestattet eine gute Zusammenfassung verschiedener zu beobachtender Phänomene. Sowohl die unter chronischer depressorischer Alkoholwirkung auftretenden neuronalen Membranveränderungen als auch gestörte Transmissionsprozesse führen bei Abbruch der Alkoholzufuhr zu charakteristischen Reboundphänomenen, die als *Entzugserscheinungen* beschrieben werden. Die Entwicklung eines Entzugssyndroms ist auch möglich, wenn keine Totalabstinenz vorliegt: Durch die Zwangsabstinenz der Nachtschlafpause besteht ein *Kindling-Mechanismus* (to kindle = entfachen, anfachen): periodische, im 24-Stunden-Rhythmus erfolgende Wiederholungen unterschwelliger Reize limbischer Strukturen führen zur Erniedrigung der Nachentla-

dungsschwelle, Erregungsausbreitung mit Auftreten affektiver Störungen und der bekannten Krampfneigung im Entzug. Insbesondere dopaminerge und noradrenerge Hyperaktivität und die Zunahme der gabaergen Systeminsuffizienz begründen eine Pharmakotherapie nach dem *Prinzip der regredienten Substitution* (Ersatz des Alkohols durch entsprechend wirkende Psychopharmaka, die schrittweise mit der Rückbildung des AES reduziert werden).

Pharmaka, die dem Kindling-Mechanismus entgegenwirken und gabaerge Eigenschaften besitzen sowie antidopaminerge Qualitäten, werden eingesetzt (s. u.).

25.3 Einteilung nach Jellinek

Die Zusammenfassung der oben genannten komplexen Veränderungen und Auffälligkeiten der Patienten mit Alkoholproblemen zu verschiedenen klinisch relevanten Syndromen erfolgte durch Jellinek. Die von ihm vorgeschlagenen Typen finden nach wie vor in der Klinik Akzeptanz und beschreiben Patienten mit Alkoholmißbrauch und Alkoholabhängigkeit.

Alpha-Trinker betreiben periodisch *Alkoholmißbrauch* zur Konflikt- und Spannungslösung mit dem Ergebnis der zunehmenden psychischen Gewöhnung an die Droge Alkohol. Körperliche Störungen mit Organmanifestationen sind möglich.

Beta-Trinker betreiben gewohnheitsmäßig *Alkoholmißbrauch*. Im Rahmen von Trinksitten wird Alkohol sowohl in Wein- als auch Biertrinkerländern oberhalb der Grenzwertmenge bei täglichen bzw. wöchentlichen Trinkanlässen konsumiert. Alkoholfolgeschäden treten gehäuft auf.

Gamma-Alkoholiker trinken gehäuft periodisch große Mengen im Sinne des Kontrollverlustes. Einmal angefangen, muß bis zum Exzeß getrunken werden. Die Kranken sind zur zeitweiligen Abstinenz in der Lage. Im Trinkstil begründet treten früh psychosoziale Komplikationen auf. Alkoholfolgeschäden sind häufig.

Delta-Alkoholiker trinken täglich über den Tag, eventuell auch über die Nacht verteilt im Sinne des Spiegeltrinkens. Abstinenzverlust macht sich deutlich: Der Abstinenzversuch wird mit Entzugserscheinungen bestraft. Relativ spät treten psychosoziale Probleme auf. Früh und häufig sind Alkoholfolgekrankheiten und zentralnervöse Komplikationen.

Epsilon-Alkoholiker existieren praktisch nicht. Gewöhnlich handelt es sich um Kranke mit Gamma-Alkoholismus, bei denen die Trinkanamnese lückenhaft erhoben bzw. die Trinkfrequenz bagatellisiert wird.

25.4 Akute Alkoholintoxikation

Patienten, die mit einer Alkoholintoxikation in eine Rettungsstelle gebracht werden, können nicht ohne weiteres als Alkoholkranke eingestuft werden. Abhängige mit ausgeprägter Alkoholtoleranz, aber auch Mißbräuchler, die keine *Toleranzentwicklung* aufweisen, kommen zur Behandlung. Suizidversuche von „normal" Trinkenden sind ebenfalls zu beachten. Die Patientenpopulation ist also sehr inhomogen und daher gibt eine Bestimmung der *Blutalkoholkonzentration* (BAK) unter dem Toleranzaspekt nur sehr begrenzt Auskunft über die Gefährdung des Patienten. Daraus leiten sich zwei Feststellungen ab:

1. Der Alkoholintoxikierte ist mit der gleichen Sorgfalt zu untersuchen und zu überwachen wie jeder andere Patient einer Rettungsstelle.
2. Der Betreuungs- und Überwachungsaufwand hat sich vorrangig nach dem klinischen Bild zu richten; die BAK ist eine Hilfsgröße.

Aus psychiatrischer Sicht kann eine *Einteilung der Intoxikation* in drei Stadien vorgenommen werden (Witter):

1. *leichter Rausch* (BAK 0,5–1,0 Promille): Rededrang, Überschätzen der eigenen Fähigkeiten, Fortfallen von Hemmungen, Nachlassen der Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit, verringerte Selbstkontrolle und Selbstkritik.
2. *mittelschwerer Rausch* (BAK 1,5–2,5 Promille): Orientierungsstörungen, Mißdeutung der Umgebung, unscharfes Denken, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsabsenkung, psychomotorische Unsicherheit, wechselnde Stimmungslage, verwaschene Sprache, zunehmende Erschöpfung und Müdigkeit.
3. *schwerer Rausch* (BAK über 2,5 Promille): Bewußtseinstrübung, Verlangsamung der psychomotorischen Reaktion, wechselnde Stimmungslage, Koordinationsstörungen, Desorientiertheit.

Begründet in den unterschiedlichen Partialkollektiven, die der Psychiater oder der Intensivtherapeut sehen, liegen aus anästhesiologischer und intensivmedizinischer Sicht andere Einteilungen

vor. So wird das *hypnotische* und das *narkotische Intoxikationsstadium* in Grenzen zwischen 2,0 und 4,0 Promille angegeben, darüber wird ein *asphyktisches Stadium* definiert (Alkoholkranke müssen bei einem solchen Wert klinisch kaum beeinträchtigt sein).

Leichte Räusche brauchen keine medizinische Hilfe.

Mittelschwere und schwere Räusche, vor allem aber Patienten im klinisch definierten hypnotisch narkotischen oder asphyktischen Zustand gehören in eine Rettungsstelle respektive in die Intensivtherapie. Für die einzuleitenden Maßnahmen empfiehlt sich das *„ABC der Detoxikation“* (Tab. 25.1):

Obwohl als Faustregel gilt: *Wer eine „Alkoholfahne“ hat, befindet sich nicht im Entzug*, bestehen nicht selten besondere Schwierigkeiten bei Alkoholkranken, die in berauschtem Zustand zur Aufnahme kommen und bereits Zeichen des Entzugssyndroms bieten.

Besteht eine Behandlungsnotwendigkeit im Sinne der medikamentösen Ruhigstellung, sollte unbedingt die bettseitige Überwachung des Patienten sowie mehrfache Kontrolle der BAK sichergestellt sein. Die Verwechslung eines Entzugssyndroms mit einer Intoxikation kann zu einer deletären additiven Wirkung von Alkohol und Medikamenten führen.

25.5 Akute Alkoholentzugssyndrome

Als Folge relativer oder absoluter Alkoholkarenz treten Alkoholentzugssyndrome (AES) auf. Obwohl eine einheitliche Pathogenese klinisch wahrscheinlich gemacht wurde (Mendelson) und die Hypothese über die Adaptation und gestörte pathologische Homöostase gleiche pathogenetische Mechanismen betrachtet, ist aus praktischen Aspekten eine Trennung in *vegetatives AES*, *Prädelir*, *Delirium tremens* notwendig (Nickel und Schmickaly):

Vegetatives Alkoholentzugssyndrom

Entwicklung:	12–36 Stunden nach Absinken der BAK
Symptome:	Patient ist wach, bewußtseinsklar, zeigt Nervosität, Reizbarkeit, Schlafstörung, Hypertonie, Tachykardie, Tremor, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen
Behandlungsbedarf:	Ambulant, nur in ausgeprägter Form stationär
Medikation:	Levomepromazin, Chlorprothixen, Thioridazin, Haloperidol, Carbamazepin in niedriger Dosierung (Benzodiazepine, Meprobamat, Clomethiazol – Cave Suchtpotential bei längerdauernder und wiederholter Verordnung!)

Prädelir

Entwicklung:	24–48 Stunden nach Absinken der BAK, Symptomprogredienz über vegetatives AES.
Symptome:	Der Patient ist wach und bewußtseinsklar. Er ist voll orientiert, dabei ängstlich, agitiert, gereizt. Trugwahrnehmungen werden über wenige Stunden bei erhaltenem Realitätsbezug angegeben. Schlaflosigkeit und vegetative Symptome werden wie bei beginnendem vegetativen AES gesehen, Grand mal tritt gehäuft in dieser Phase des Entzugs auf.
Behandlungsbedarf:	Sofortige stationäre Einweisung.
Medikation:	(prästationär) Benzodiazepine, Carbamazepin

Delirium tremens

Entwicklung:	24–72 Stunden nach Absinken der BAK, Symptomprogredienz über vegetatives AES und Prädelir.
Symptome:	Die Patienten zeigen eine leichte traumartige Bewußtseinstrübung. Sie sind desorieniert und erleben optische Halluzinationen, seltener akustische Trugwahrnehmungen. Psychomotorische Erregtheit, Nesteln, Wegdrängen bestimmen das Bild. Hochgradige Ängstlichkeit, auch Galgenhumor, Suggestibilität werden registriert. Dabei bestimmen auch generalisiertes Schwitzen, Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe das Bild,

Tabelle 25.1 Akute Alkoholintoxikation mit Bewußtlosigkeit (modifiziert nach Daunderer 1978)

A – B – C	Bemerkungen	Maßnahmen
A-Atemwege	Abgeschwächte Husten-und Schluckreflexe bei Alkoholikern! Häufige Komplikationen: Aspirationspneumonie	Frühzeitige Indikation zur Intubation
B-Beatmung	Zunächst Tachypnoe, später azidotische bradypnoische Maschinenatmung bis zur zentralen Atemlähmung (häufigste Todesursache) Hypoglycämie und Ketoazidose	Frühzeitige Indikation zur maschinellen Beatmung Korrigieren, Cave – hochprozentige Zuckerlösungen
C-Circulation	Tachykardie und Hypertonie schlägt in Bradykardie und Hypotonie um. Ausgeprägte periphere Vasodilatation und kardial sowie volumenbedingte arterielle Hypotension bei häufigen Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen der Alkoholiker! Nichthypothermiebedingte Arrhythmien weisen auf Vorerkrankungen oder Intoxikationen anderer Genese hin	Sicherer Venenzugang, EKG-Monitoring, Infusionen nach Blutdrucksituation, Glycoside bei Indikation, Kontraindikation für Betablocker; Glucocorticoide und Katecholamine (Dopamin, Adrenalin) indiziert. Analeptika kontraindiziert. (Cave – Provokation zerebraler Anfälle).
D-Drogenauskunft	Diskrepanz zwischen BAK - Absinken und Dauer der Bewußtlosigkeit beachten.	Asservierung des Intoxikationsmittel, Feststellen von Art, Menge und Dauer der Einwirkung, BAK bzw. Osmolalitä bestimmen und kontrollieren
Differentialdiagnose	Mischintoxikation Intoxikation anderer Genese Metabolische Comata Hypoglycämie Hyperglycämie Hepatisches Koma ZNS-Komplikationen Schädel-Hirn-Trauma Insult (Bei Absinken der BAK und Abnahme der „Alkoholnarkose“ werden supratentorielle Läsionen deutlich, Auftreten von Seitenhinweisen.)	Labor: Säure-Basen-Haushalt, Blutzucker, Elektrolyte im Serum und Urin, Kreatinin, Transaminasen Neurologischer Status mit Kontrollen, EEG, AEP, LP, CT nach klinischer Indikation
E-Entgiftung	Herz-Kreislauf-Belastung beachten	Magenspülung bzw. provozierter Erbrechen in Intubation. Bei hoher BAK Dialyse, forcierte Diurese kontraindiziert. Antidot: Physostigmin
F-Fürsorge	In der Aufwachphase werden depressive suizidale Inhalte verbalisiert, Behandlungsbereitschaft kann erreicht werden.	Intensive Arzt-Patienten-Kommunikation, indikationsgerechte Fortsetzung der Therapie.

verbunden mit dem namengebenden generalisierten Tremor.

Behandlungsbedarf: stationäre Behandlung, Intensivtherapiepflicht

Medikation: Carbamazepin/Nitrazepam oral, Distraneurin oral/i.v., Butyrophenone/Benzodiazepine oral/i.v.

25.6 Diagnostik alkoholverbundener Störungen

Häufig sucht ein Patient mit uncharakteristischen Beschwerden den Arzt auf. Insbesondere in der Phase des Alkoholmißbrauchs können Funktionsstörungen des Herz-Kreislauf-Systems zur Etikettierung *„vegetative Dystonie“* (eventuell verbunden mit *„labilem Hypertonus“*),

Magen-Darm-Trakt-Störungen als *„funktionelle Oberbauchbeschwerden“* und Schlafstörungen, mangelnde Belastbarkeit, psychische Leistungsabnahme, Nervosität und Reizbarkeit als *„Neurasthenie“* interpretiert werden.

Ergibt dann die Exploration der Leberenzyme ein Schädigungsmuster mit erhöhter ALAT und ASAT sowie eine enzyminduktionsbegründete erhöhte Gamma-GT, so wird bei diesem Patienten diagnostisch ein Alkoholmißbrauch wahrscheinlich. Eine charakteristische Erythrozyten-Makrozytose sowie erhöhte Blutfettwerte, eventuell verbunden mit Harnsäureerhöhung, würden das Muster der alkoholspezifisch auffälligen Laborparameter komplettieren. Spätestens zu diesem Zeitpunkt wäre ein sachliches Gespräch über eine mögliche Alkoholgenese der Beschwerden und der Befunde gerechtfertigt. Unter Berücksichtigung auch anderer pathogenetisch relevanter Einflußfaktoren kann nun gezielt das Alkoholproblem über eine genaue Trinkmengenanamnese angesprochen werden *(Phase 1 der Diagnostik unter den Bedingungen des niedergelassenen Arztes)*.

Als therapeutische Konsequenz ist eine Trinkmengenreduktion mit gemeinsam sowohl vom Arzt als auch vom Patienten festzusetzenden Schritten vorzunehmen. Die Trinkmengenreduktion sollte genau dokumentiert werden. In wöchentlichen bis 14tägigen Abständen sind Konsultationen mit Feststellung des Befindens und der Kontrolle der Laborparameter durchzuführen. Bei tatsächlicher Reduktion des Alkoholkonsums kommt es in wenigen Wochen zu einer Besserung der Befindlichkeit. Die Laborparameter zeigen eine deutliche Besserung (Leberenzyme zeigen bei Alkoholabstinenz in drei bis vier Wochen eine Normalisierungstendenz. Am längsten dauert die Normalisierung des Erythrozyten-Index MCV, eines multivariaten Parameters, der deshalb auch nicht als Abstinenzmarker geeignet ist). Dies sollte dem Patienten als Erfolgserlebnis vermittelt werden und zur tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung für die Aufrechterhaltung der Trinkmengenreduktion bzw. der Abstinenz genutzt werden *(Phase 2 unter den Bedingungen des niedergelassenen Arztes)*.

Gibt die subtile Alkoholanamnese bereits Hinweise und findet sich eine charakteristische Organpathologie, so sollte innerhalb von sechs Monaten bei fehlender Besserung in den Verlaufskontrollen eine gezielte differentialdiagnostische Klärung erfolgen. Unter den Bedingungen des niedergelassenen Arztes ist der Münchener Alkoholismus-Test (MALT) ein angemessenes Instrument, den Verdacht auf eine Alkoholabhängigkeit wahrscheinlich zu machen (Feuerlein). Der MALT formalisiert und komprimiert alkoholismusrelevante Daten und setzt sich aus einem Selbstbeurteilungsteil (24 Items) und einem Fremdbeurteilungsteil (7 Items – insbesondere klinische und paraklinische Befunde) zusammen. Der Patient sollte dringlich beraten werden, suchtspezifische medizinische und psychosoziale Hilfen, eventuell auch Selbsthilfegruppen in Anspruch zu nehmen *(Phase 3 der Diagnostik unter den Bedingungen des niedergelassenen Arztes)*.

25.7 Alkoholfolgekrankheiten

Die multifaktoriell und polytop wirkende Noxe Alkohol führt zu einer Vielzahl alkoholverbundener Funktionsstörungen und Folgekrankheiten. War in vergangenen Jahrhunderten die Lues der „Affe unter den Krankheiten“, so äfft heute die Alkoholerkrankung eine Vielzahl von Krankheiten nach. Mehrdeutige Symptom- und Syndromkonstellationen sollten daher stets auch an Alkoholmißbrauch und Alkoholabhängigkeit denken lassen. So ist z. B. die essentielle Hypertonie häufig alkoholbedingt. Hämorrhagische Insulte werden zunehmend nach Alkoholexzeßtrinken diagnostiziert.

Die Ätiopathogenese vieler Krankheiten ist neu zu bewerten, berücksichtigt man bekannte „Mißbrauchsmuster“, z. B. Alkohol plus Nikotin plus Überernährung. Das Risiko, an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken, steigt erheblich, wenn starkes Rauchen und Trinken zusammentreffen (Seitz). Folgende internistische Krankheiten bzw. Symptome treten bei Alkoholmißbrauch bzw. Alkoholabhängigkeit besonders häufig auf:

- Bronchitis
- Pneumonie
- Bronchiektasen
- Lungenabszeß
- Hypertonie
- Herzrhythmusstörungen
- Kardiomyopathie
- Thrombophlebitis, Varikosis
- (Reflux-) Ösophagitis
- Magen-Darm-Ulzera
- Pankreatitis
- Fettleber, Hepatitis,
- Zirrhose
- Metabolisches Syndrom
- Anämie
- Hämorrhagische Diathese

Zwei Syndromkonstellationen stellen beispielhaft die enge Beziehung zwischen somatischen und psychischen Störungen dar, die wir häufig in

der Entwicklung des Alkoholmißbrauchs in die Alkoholabhängigkeit beobachten:

Das bei Mißbrauch und Abhängigkeit beobachtete alkoholbedingte metabolische Syndrom, die Syntropie von Fett-, Zucker- und Eiweißstoffwechselstörung, verbunden mit multipler internistischer Organpathologie wie Pankreatitis, Fettleber, Hepatitis, Zirrhose und Gicht, stellt mit *Hyperlipidämie* und Neigung zu *hypoglykämischen Zuständen* sowie *Ketoazidose* ein pathogenetisches Zwischenglied für Polyneuropathien und hirnorganische Psychosyndrome („hepatische Enzephalopathie") dar.

Weiterhin sind sowohl bei Alkoholmißbrauch als auch bei Alkoholabhängigkeit Erkrankungen des Respirationstraktes häufig zu beobachten. Bei chronischem Alkoholmißbrauch werden die Präkursoren des oberflächenaktiven Surfactantphosphorlipids vermindert aufgenommen. Da weniger Surfactant produziert wird, ist die Alveolarfunktion gestört. Die mukoziläre Clearance wird vermindert, die Abwehrleistung der Lunge geschwächt, es treten Atelektasenbildung sowie gehäuft Bronchitis und Pneumonien auf. Es ist davon auszugehen, daß eine Beziehung zwischen chronisch gestörter Lungenfunktion und sich entwickelnder hirnorganischer Leistungsminderung im Sinne des *pseudoneurasthenischen Syndroms* besteht.

Eine Reihe von neurologischen Krankheiten und Symptomen werden als Folge von Alkoholmißbrauch bzw. Alkoholabhängigkeit beobachtet:

- Alkoholische Polyneuropathie
- Alkoholischer Tremor
- Schlaganfall
- Pachymeningeosis haemorrhagica interna
- Alkoholische Kleinhirnatrophie
- Gelegenheitsanfälle („Alkoholepilepsie")
- Tabak-Alkohol-Amblyopie
- Alkoholische Myopathie
- Alkoholische Wernicke-Enzephalopathie (Wernicke-Korsakow-Syndrom)
- Zentrale pontine Myelinolyse
- Marchiafava-Bignami-Syndrom.

Auch die Ätiologie zahlreicher neurologischer und psychiatrischer Krankheiten muß neu interpretiert werden: Polyneuritiden und Polyneuropathien werden heute nicht mehr in erster Linie mit Diabetes mellitus, sondern mit Alkoholmißbrauch und Alkoholabhängigkeit erklärt (Klemm und Tackmann). Während früher für die sogenannte Spätepilepsie (Manifestation von Anfällen erstmals jenseits des 25. Lebensjahres) eine unbedingte Abklärungsbedürftigkeit bestand, um Gefäßprozesse und Tumoren differentialdiagnostisch auszuschließen, ist heute (zumindest für Männer) gesichert, daß die Alkoholkrankheit die häufigste Ursache ist.

Zu den häufigsten psychiatrischen Alkoholfolgekrankheiten und Syndromen gehören:
- Akute Alkoholentzugssyndrome (AES) (vegetatives AES, prädelirantes AES, Delirium tremens)
- Protrahiertes Abstinenzsyndrom
- Pseudoneurasthenisches Syndrom
- Alkoholische Wesensänderung
- Chronische Korsakow-Psychose
- Alkoholische Demenz
- Depressive Syndrome
- Chronische Alkoholhalluzinose
- Alkoholischer Eifersuchtswahn.

Von den *psychiatrischen Alkoholfolgekrankheiten* sind unter Prävalenzaspekt von besonderer Bedeutung:

- das pseudoneurasthenische Syndrom,
- das depressive Syndrom und
- die alkoholische Wesensänderung (Nickel).

25.8 Betreuungsstrategie und Kompetenz

Die Behandlungskompetenz für Alkoholmißbrauch und Alkoholabhängigkeit ist differenziert zu betrachten. Die Kompetenz der Ärzte aller klinischen Disziplinen für die Behandlung der einschlägigen Störungen und Folgekrankheiten bei *Alkoholmißbrauch* darf nicht in Frage gestellt werden. Sie besteht sowohl im Krankenhaus als auch in der Niederlassung. Die ambulante Früherkennung und Behandlung von alkoholbezogenen Störungen und Folgekrankheiten im Rahmen des Alkoholmißbrauchs ist in Anbetracht der derzeitigen epidemiologischen Situation eine unbedingte Forderung (Phase 1 und 2 der Diagnostik unter Niederlassungsbedingung). Auch die *differentialdiagnostische Trennung Alkoholmißbrauch – Alkoholabhängigkeit* gehört in den Kompetenzbereich aller Ärzte im klinischen Bereich (Phase 3). Dagegen ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der Alkoholabhängigkeit die Einbeziehung in ein zumindest mehrwöchiges gruppenpsychotherapeutisch orientiertes, tagesstrukturiertes Programm durch ein multiprofessionelles Team.

Vernachlässigt man diese Therapieanforderungen, so müssen Behandlungsversuche bei Alkoholabhängigkeit unter den Bedingungen der Niederlassung erfolglos bleiben und zu therapeutischem Nihilismus führen. Die Mehrzahl Alkoholkranker kann im Rahmen o. g. spezialisierter Angebote durchaus ambulant behandelt werden. Diese internationalen Erfahrungen ließen sich jedoch in Deutschland bisher nicht umsetzen. Patienten erhalten daher überwiegend Behandlungsangebote in Suchtfachkliniken oder Abteilungen für Suchtkranke an psychiatrischen Krankenhäusern.

Weiterführende Literatur

Aasland, O. G., Saunders, J. B.: WHO collaborative project on the identification and treatment of persons with harmful alcohol consumption. Report on phase I, the development of a screening instrument. WHO/MNH/DAT/86.3 (1987)

Daunderer, M.: Vergiftungstherapie – Antidote. Fortsch. Med. 25 (1978) 1313–1317

Feuerlein, W., Küfner, H., Ringer, Ch., Antons, K.: Münchner Alkoholismustest. Manual. Weinheim 1979

Fleming, M. F.: Additive Disorders: A Practicle Guide to Treatment. Mosby, St. Louis 1992

Klemm, E., Tackmann, W.: Die alkoholische Polyneuropathie. Nervenheilkunde, Stuttgart 7 (1988) 2, S. 54–57

Mendelson, J. H.: Experimentally induced chronic intoxication and withdrawal in alcoholics. Q. J. Stud. Alcohol. 25 (1964) Suppl. 21– 126.

Neundörfer, B.: Neurologische Folgeerkrankungen des Alkoholismus. Med. Welt, Stuttgart 37 (1986) 23, S. 766–771

Nickel, B.: Klinische Diagnostik in der ambulanten Grundbetreuung. In: Nickel, B., Morozov, G. (Hrsg.): Alkoholbedingte Krankheiten – Grundlagen und Klinik. Volk und Gesundheit, Berlin 1989. pp. 163 –175.

Nickel, B., Schmickaly, R.: Akute Alkoholentzugssyndrome. Z. Klin. Med. 45 (1990) 55–59.

Seitz, H. K., Simanowski, U. A.: Alkohol und Krebs: Ist ein Zusammenhang gesichert? Inn. Med. – München 14 (1987) 3, pp. 109–114.

Wartburg von, J. P., Ris, M. M.: Biochemische Aspekte des Alkoholismus. In: Prophylaxe des Alkoholismus. Battegay, R. und Wieser, M. Bern, 1979 pp. 71–72.

WHO (1980) Problems related to alcohol consumption. Report of a WHO expert committee. Tech. Rep. Ser. No 650, Geneva 1980

Witter, H.: Die Beurteilung Erwachsener im Strafrecht. In: Göppinger, H. und Witter, H. (Hrsg.): Handbuch der forensischen Psychiatrie. Bd. II, Springer, Berlin 1972.

Wünschmann, B.: Alkohol. In: Jahrbuch Sucht 1993. Neuland, Geesthacht 1992, pp. 33–49.

26 Migräne und andere Kopfschmerzen

H. DEGE

26.1	Einführung	1203
26.2	Primäre (idiopathische) Kopfschmerzsyndrome	1205
26.2.1	Migräne	1205
26.2.2	Spannungskopfschmerz	1207
26.2.3	Clusterkopfschmerz (Bing Horton-Syndrom, Erythroprosopalgie)	1209
26.3	Sekundärer (symptomatischer) Kopfschmerz	1210
26.3.1	Kopfschmerz nach Schädel-Hirn-Trauma	1210
26.3.2	Kopfschmerz bei vaskulären Prozessen	1210
26.3.3	Kopfschmerz bei nicht vaskulären intrakraniellen Erkrankungen	1211
26.3.4	Kopfschmerzen durch Einwirkung chemischer Substanzen oder deren Entzug	1211
26.3.5	Kopfschmerz bei Stoffwechselstörungen	1213
26.3.6	Kopfschmerz bei Erkrankungen der Halswirbelsäule	1213
26.3.7	Psychogener Kopfschmerz	1214
26.4	Multifaktorieller Kombinationskopfschmerz	1214
	Weiterführende Literatur	1215

26.1 Einführung

Neben Rückenschmerzen sind Kopfschmerzen die häufigsten behandlungsbedürftigen Schmerzzustände. Epidemiologische Studien in den Industrieländern haben ergeben, daß ein Anteil von mehr als 20% der Bevölkerung an wiederkehrenden Kopfschmerzen leidet. In jüngster Zeit ist ein starker Anstieg besonders bei Schulkindern festzustellen.

Einerseits ist Kopfschmerz ein allgemeines Symptom bei vielen verschiedenen Grunderkrankungen *(symptomatischer bzw. sekundärer Kopfschmerz)*, andererseits gibt es typische Syndrome, bei denen der Kopfschmerz das Leitsymptom darstellt und denen ätiologisch und pathogenetisch noch weitgehend ungeklärte Funktionsstörungen zugrundeliegen *(idiopathischer bzw. primärer Kopfschmerz)*.

Zur Einteilung hat sich die von der International Headache Society (IHS) 1988 ausgearbeitete Klassifikation durchgesetzt (Tab. 26.1).

Vom Verlauf her können Kopfschmerzen hochdramatisch akut oder schleichend beginnen, chronisch intermittierend oder als chronisch persistierender Dauerschmerz auftreten.

Die Basisdiagnostik umfaßt neben

- Eigen- und Familienanamnese
- eine ausführliche Kopfschmerz- und Medikamentenanamnese (seit wann? wann auftretend? wie lange andauernd? wie oft sich wiederholend? wie stark? wo beginnend? wohin ausstrahlend? Schmerzqualität Prodromi? Auslösefaktoren? Begleitsymptome? was verstärkt? was lindert? welche Medikamente? wie oft? in welcher Dosis?),
- eine allgemeine und neurologische Untersuchung,
- orientierende psychologische Exploration,
- Blutbild, BSG und EEG.

Hilfreich und zeitsparend ist in der Praxis die Anwendung einer computergestützten Patientenbefragung.

Die Basisdiagnostik führt in 95% der Kopfschmerzpatienten zur Diagnose.

Beim Vorliegen entsprechender klinischer oder anamnestischer Verdachtsmomente wird eine spezielle *ergänzende Diagnostik* veranlaßt wie:

- Röntgenaufnahme des Schädels
- Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen und HNO-Untersuchung

Tabelle 26.1 Klassifikation der häufigsten Kopfschmerzformen unter Berücksichtigung der Vorschläge der International Headache Society (nach Soyka)

Idiopathische Kopfschmerzsyndrome
1. Migräne Migräne ohne Aura Migräne mit Aura Ophthalmoplegische Migräne Retinale Migräne Komplikationen der Migräne Status migraenosus migränöser Hirninfarkt Migräneäquivalente
2. Spannungskopfschmerz Episodischer Spannungskopfschmerz Chronischer Spannungskopfschmerz
3. Clusterkopfschmerz (Bing-Horton-Syndrom, Erythroprosopalgie) Episodischer Clusterkopfschmerz Primär chronischer Clusterkopfschmerz Sekundär chronischer Clusterkopfschmerz Chronische paroxysmale Hemikranie
Symptomatischer Kopfschmerz
4. Kopfschmerz nach Schädeltrauma
5. Vaskuläre Prozesse Ischämische zerebrovaskuläre Krankheiten Hämorrhagische zerebrovaskuläre Krankheiten Zerebrovaskuläre Fehlbildungen ohne Gefäßruptur (Aneurysma, Angiom) Arteriitis cranialis (temporalis) Arterielle Hypertension Andere Krankheiten der zervikozephalen Arterien
6. Kopfschmerz bei nichtvaskulären intrakraniellen Erkrankungen Liquorüberdruck ohne Existenz eines raumfordernden intrakraniellen Prozesses Liquorunterdruck (Kopfschmerz nach Lumbalpunktion) Intrakranielle Infektionen Intrakranielle Tumoren
7. Kopfschmerz, ausgelöst durch chemische Substanzen oder deren Entzug Akute Substanzwirkungen (z. B. Ethyl-Alkohol, Nitrate/Nitrite, Natriumglutamat, Kohlenoxid) Chronische Substanzwirkungen (z. B. Ergotamin, Analgetika, berufliche Gifte) Entzugsyndrom nach akuter Substanzwirkung (z. B. Hangover nach starkem Alkoholkonsum) Entzugssyndrom nach chronischer Substanzwirkung (z. B. chronischer Ergotaminabusus)
8. Kopfschmerz bei systematischer oder fokaler Infektion (ausgenommen intrakranielle Infektionen) Virale Infektionen Bakterielle Infektionen
9. Kopfschmerz bei Stoffwechselstörungen Hypoxie/Ischämie Dialyse
10. Kopfschmerz oder Gesichtsschmerz bei Erkrankungen des Schädelskeletts, der Halswirbelsäule, Augen, Ohren, Nase, Nasennebenhöhlen, Zähne, Kiefer, Kiefergelenke oder anderer Kopf- und Gesichtsstrukturen
11. Kopf- und Gesichtsneuralgien, Nervenschmerz bei speziellen Erkrankungen der Hirnnerven und Nervenwurzeln, Deafferenzierungsschmerz Dauerschmerz bei Erkrankungen von Hirnnerven oder Nervenwurzeln (z. B. Kompression oder Distorsion, Demyelinisierung, Infarkt, Entzündung von Hirnnerven oder Nervenwurzeln) Trigeminusneuralgie idiopathische Trigeminusneuralgie symptomatische Trigeminusneuralgie Glossopharyngeusneuralgie Zentrale Schmerzformen (z. B. Anaesthesia dolorosa, Thalamusschmerz)
12. Andere Formen des Kopf- oder Gesichtsschmerzes Eiskremkopfschmerz Kältekopfschmerz Benigner Hustenkopfschmerz Benigner Orgasmuskopfschmerz Atypischer Gesichtsschmerz
13. Psychogener Kopfschmerz Konversionsneurotischer Kopfschmerz Kopfschmerz bei endogenen Psychosen
14. Nichtklassifizierbarer Kopf- oder Gesichtsschmerz

- Ophthalmologische Untersuchung
- Röntgenaufnahme der Kiefergelenke und der Zähne; zahnärztliche Untersuchung
- Röntgenuntersuchung der HWS
- Orthopädische/manualmedizinische Untersuchung
- Internistische Untersuchung.

Eine *kraniale Magnet-Resonanz-Tomographie* ist indiziert bei:
- Herdbefunden im EEG,
- persistierenden neurologischen Ausfallerscheinungen,
- organischem Psychosyndrom,
- epileptischen Anfällen,
- anamnestischen und auskultatorischen Hinweisen auf ein Angiom,
- Zustand nach einem Schädel-Hirn-Trauma
- Veränderung, Verschlechterung und Therapieresistenz eines bekannten Kopfschmerz-Leidens,
- Kopfschmerzen, die bei körperlicher Anstrengung wie Niesen, Pressen oder Husten auftreten,
- erstem Auftreten der Kopfschmerzen bei Kindern und nach dem 40. Lebensjahr, bei kurzer und progredienter Anamnese.

Eine *Liquoruntersuchung* ist indiziert bei:
- meningealen Symptomen,
- Verdacht auf Subarachnoidalblutung.

Eine extra- und transkranielle *Dopplersonographie* ist indiziert bei:
- Verdacht auf zerebro-vaskuläre Ischämien (erstes Auftreten der Kopfschmerzen bei älteren Patienten mit vaskulären Risikofaktoren).

Eine *psychologische Diagnostik* sollte bei chronischen Kopfschmerzen frühzeitig erfolgen, insbesondere bei Hinweisen auf:

- bedeutsame psychische Auslöser und Angst,
- Krankheitsgewinn,
- Medikamentenabhängigkeit,
- algogenes Psychosyndrom (Depression, Isolation, sozialer Abstieg, Suizidalität).

Eine *psychophysiologisch orientierte elektromyographische Untersuchung* (EMG) ist beim Vorliegen von Muskelspannungen indiziert.

Die Führung eines *Kopfschmerztagebuches* ist bei chronischen Kopfschmerzen zur Diagnostik und Verlaufskontrolle unerläßlich. Es dient der Dokumentation aller Kopfschmerzparameter und des Medikamentenverbrauchs. Außerdem werden äußere Situationen sowie begleitende Kognitionen und Emotionen im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen notiert.

26.2 Primäre (idiopathische) Kopfschmerzsyndrome

26.2.1 Migräne

Migräne ist eine familiär gehäufte und besonders bei Frauen vorkommende Neigung zu anfallsweise auftretenden Kopfschmerzen, die in der Lokalisation und Intensität, den Begleiterscheinungen, der Dauer und Häufigkeit von Patient zu Patient eine erhebliche Variabilität aufweisen können. Die Schmerzanfälle treten häufiger einseitig als beidseitig auf. Sie können mit vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen sowie mit Schwankungen der Stimmungslage vergesellschaftet sein. Bei einer Reihe von Fällen treten als Aura vor oder auch während der Kopfschmerzattacken passager Augensymptome oder fokale zerebrale Symptome auf. Die Schmerzanfälle korrelieren mit reversiblen vaskulären und biochemischen Vorgängen im Gehirn. Krankheitsspezifische Organbefunde fehlen. Die Patienten sind zwischen den Attacken völlig beschwerdefrei. Die Migräne beeinträchtigt nicht die Lebenserwartung, aber nachhaltig die Lebensqualität.

Die Angaben zur Morbidität schwanken und liegen zwischen 2–30 %. Bis zum 10. Lebensjahr tritt sie bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. Bei Erwachsenen beträgt das Verhältnis von Frauen zu Männern 3 : 1. Der häufigste Beginn liegt zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathogenese der Migräne sind bisher trotz umfangreicher Forschungen nicht endgültig geklärt. Unbestritten ist familiär gehäuftes Auftreten einer spezifischen Reaktionsbereitschaft, einer Imbalance zentraler Neurotransmittersysteme, wobei das serotoninerge System die Schlüsselrolle spielt. Auf diese Reaktionsbereitschaft treffen endogene und exogene Auslöser, wodurch nach Art einer Kettenreaktion intra- und extrakranielle Gefäßreaktionen, biochemische und neuronale Reaktionen folgen.

Aus der langen Reihe der Auslösefaktoren, die eine Migräneattacke in Gang setzen können, sind folgende vorrangig zu nennen:

- Wechsel des Blutspiegels weiblicher Hormone (menstruelle Migräne),
- psychische Faktoren wie Erwartungsspannungen (vor Reisen, Prüfungen, Festen) und Konfliktsituationen,
- Nachlassen von Spannung und Streß („Wochenendmigräne"),
- Schlafüberschuß, Schlafmangel,
- Wetterwechsel,
- körperliche Anstrengung,
- Alkohol, Hypoglykämie,
- verschiedene Medikamente,
- Nahrungsmittel, die Thyramin oder Phenyläthylamin enthalten (Schokolade, verschiedene Käsesorten, bestimmte Weinsorten).

Symptomatik.

Etwa 80% der Migräneattacken verlaufen nach Art der *einfachen Migräne, der Migräne ohne Aura*. Sie beginnt meist in den frühen Morgenstunden mit allmählich sich verstärkenden, pulsierenden und pochenden, einseitigen Kopfschmerzen und klingt in der Regel nach 24–48 Stunden wieder ab.

Appetitlosigkeit und Übelkeit, seltener Erbrechen und Durchfall, sind typische Begleitsymptome. Außerdem bestehen Photo- und Phonophobie, emotionale Labilität, starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und das Bedürfnis nach Ruhe und Reizabschirmung.

Bei der *klassischen Migräne*, der *Migräne mit Aura* (15–18 % aller Attacken) kommt es vor oder auch während der Kopfschmerzen zu flüchtigen neurologischen Reiz- oder Ausfallserscheinungen.

So können Flimmerskotome, Parästhesien, Mono- oder Hemiparesen, homonyme Hemianopsien oder motorische Aphasien auftreten. Synonyme für diese Form der Migräne sind ophthalmische Migräne und Migräne accompagnée. Sehr selten ist die komplizierte Migräne mit prolongierter Aura (länger als 60 min bis zu einer Woche), die schwer von kleinen ischämischen Infarkten abzugrenzen ist.

Bei der *ophthalmoplegischen Migräne* treten einseitige Augenmuskellähmungen auf, die mehrere Tage bis zu zwei Wochen bestehen bleiben.

Bei allen Formen schwankt die *Attackenhäufigkeit* zwischen viermal pro Woche bis ein bis dreimal pro Jahr.

Der Verlauf ist sehr unterschiedlich. Überwiegend ist mit jahrzehntelangem Verlauf zu rechnen. In einer Schwangerschaft und in der Menopause können sowohl Besserungen als auch Verschlechterungen auftreten. Eine deutliche Besserung tritt im allgemeinen in der 7. Lebensdekade ein.

Die Therapie der Migräne gliedert sich in die Behandlung der einzelnen Migräneattacke und in die Intervallbehandlung zur Prophylaxe von Attacken. Es werden sowohl Medikamente als auch nichtmedikamentöse Maßnahmen eingesetzt.

Durch folgende *nichtmedikamentöse Maßnahmen* können 60 % der Patienten leichte bis mittelschwere *Attacken kupieren:*

- Ruhe und Abschirmung gegen sensorische Einflüsse,
- Anwendung erlernter Strategien zur Vasokonstriktion der A. temporalis (Biofeedback) und zur Schmerzverarbeitung (z. B. Neurolinguistisches Programmieren).
- physikalische Maßnahmen.

Folgende Medikamente kommen für die *medikamentöse Attackenbehandlung* in Betracht:

- *bei leichten und mittelschweren Anfällen*
  1. Antiemetika
     Metoclopramid (Paspertin®) 10–20 mg oral, rektal oder i.m. oder Domperidon (Motilium®) 10–20 mg oral.

  2. Analgetika (15–30 min. nach Einnahme der Antiemetika)
     Acetylsalicylsäure 500–1000 mg oral oder i.v. oder
     Paracetamol (ben-u-ron®) 500–1000 mg oral oder rektal.

- *bei schweren Anfällen und Ineffektivität der vorgenannten Substanzen:*
  1. Ergotaminderivate
     Ergotamintartrat (Celetil®) 2–4 mg oral oder rektal (maximal 20 mg/Monat) oder Ergotamin Medihaler Aerosol 1 mg oder Dihydroergotamin 1 mg i.m.

  2. partielle Serotoninagonisten
     Bei Ineffektivität aller vorgenannten Substanzen während vorausgegangener Attaken kann Sumatriptan (Imigran®) 100 mg oral oder bei Erbrechen 6 mg s.c. verab-

reicht werden. Vor der Anwendung von Sumatriptan muß eine ischämische Herzkrankheit sicher ausgeschlossen sein, da dieses Mittel auch zu einer starken Vasokonstriktion an den Koronararterien führt.

Eine *Intervalltherapie zur Anfallsprophylaxe* ist indiziert, wenn:

- innerhalb der letzten 3 Monate 2–3 Attacken pro Monat auftraten und/oder
- Attacken unerträglich schwer und länger als 48 Std. verlaufen.

Zur *medikamentösen Anfallsprophylaxe* sind folgende Medikamente geeignet:

1. Wahl: ß-Rezeptorenblocker
Metoprololol (Beloc ZOK®) 100–200 mg/Tag
(Kinder: 1,5 mg/kg) oder Propranolol (Dociton®) 80–120 mg pro Tag.

2. Wahl: Calcium-Antagonisten
Flunarizin (Sibelium®) 10 mg/Tag für 6 Monate oder Verapamil (Isoptin®) 3–4 × 80 mg/Tag.

3. Wahl: Serotoninantagonisten
Methysergid (Deseril®) für 3 Monate oder Pizotifen (Sandomigran®) oder Lisurid (Cuvalit®).

- bei menstrueller Migräne Kurzprophylaxe mit Naproxen (Proxen®) 2 × 500 mg/Tag oder Östrogelsalbe oder -pflaster jeweils über 8 Tage, beginnend 2 Tage vor der Menstruation.
Die medikamentöse Intervalltherapie soll 6 bis 9 Monate durchgeführt werden. Der Effekt stellt sich frühestens nach 6–8 Wochen ein.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Migräne nicht heilbar. Häufigkeit und Intensität der Attacken können jedoch reduziert werden.

Hierzu ist auch die *nichtmedikamentöse Anfallsprophylaxe* geeignet, wozu die folgenden Maßnahmen dienen:

- Information der Patienten und Beratung zur Eliminierung der individuellen Auslöser (Kopfschmerztagebuch, Selbstorganisation des Alltags!),
- Sporttherapie (körperliche Bewegung erhöht die Schmerzschwelle),
- psychologische Behandlung je nach Problematik und Ziel. Verschiedene Verfahren aus der Verhaltenstherapie (VT) und dem neurolinguistischen Programmieren (NLP) haben sich gut bewährt wie beispielsweise progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Streß- und Schmerzverarbeitungsstrategien, Konkordanztherapie, Selbstsicherheitstraining u.a.
- Viele sogenannte alternative Verfahren werden mit gutem Erfolg in der Praxis angewendet, wobei allerdings ausreichende kontrollierte Studien fehlen. Dazu gehören Akupunktur, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), punktförmige TENS (PuTENS), therapeutische Kohlendioxidinsufflation (TKI) und eine Reihe von physikalischen Therapiemaßnahmen.

26.2.2 Spannungskopfschmerz

Der Spannungskopfschmerz ist durch dumpfdrückenden bilateralen Kopfschmerz charakterisiert, der im Zusammenhang mit belastenden Ereignissen, Übermüdung, Streß, Angst und Konflikten auftritt. Im Gegensatz zur Migräne fehlen der anfallsartige Charakter und die migränetypische Begleitsymptomatik.

Erhöhte Muskelspannungen (Nacken, Schläfen, Stirn) kommen vor, sind aber nicht obligat.

Verläßliche Angaben zur Morbidität liegen nicht vor. Spannungskopfschmerz ist häufig und betrifft alle Bevölkerungsschichten. Belastungsabhängig tritt er schon vor dem 10. Lebensjahr auf, vorwiegend ist das jüngere und mittlere Erwachsenenalter betroffen (Frauen zu Männer wie 5: 4).

Eine gesicherte Ätiologie läßt sich nicht angeben. Prädisponierende Faktoren sind Migräne, vegetative Labilität und neurotische Fehlhaltungen. Auch die Pathogenese ist letztlich nicht geklärt, vermutlich auch nicht einheitlich. Psychische Faktoren im Zusammenhang mit Muskeldysfunktionen (Unfähigkeit zur Entspannung, gehemmtes Ausdrucksverhalten) spielen eine Rolle. Außerdem wird eine Erniedrigung der Schmerzschwelle durch funktionelles Versagen endogener Schmerzkontrollmechanismen diskutiert.

Symptomatik. Meist tritt der Kopfschmerz episodisch und streßinduziert für eine Dauer von Minuten, Stunden bis zu Tagen auf *(episodischer Spannungskopfschmerz mit einer Frequenz von weniger als 15 Tagen im Monat)*. Seltener geht er in eine chronische Verlaufsform mit Dauerkopfschmerz über, der Wochen und Monate anhalten kann und dessen Zuordnung schwierig ist *(chronischer Spannungskopfschmerz mit einer Frequenz von mehr als 15 Tagen im Monat)*.

Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese und der typischen Schmerz-Charakteristik (Tab. 26.2). Der Kopfschmerz wird als dumpfer Druck oder Spannungsgefühl von leichter bis mäßiger Intensität beschrieben (Band- oder Schraubstockgefühl).

Die Kopfschmerzen beginnen oft schon morgens und können beidseits okzipital, parietal und frontal lokalisiert sein.

Körperliche Aktivität verstärkt den Schmerz nicht, die Patienten sind in ihrer Arbeitsfähigkeit kaum eingeschränkt. Begleitsymptome fehlen oder sind im Vergleich zur Migräne gering ausgeprägt. Bei Patienten mit Störungen perikranieller Muskeln finden sich im Ergebnis psychophysiologischer Untersuchungen im Elektromyogramm (EMG) starke Spannungsanstiege und verzögerte Rückbildungszeiten bei Belastung durch soziale Stressoren und bei der Erwartung und dem Erleben von Schmerz. Bei der psychologischen Diagnostik werden überdurchschnittlich oft neurotische Fehlhaltungen gefunden.

Tabelle 26.2 Differenzierungskriterien häufiger Kopfschmerzen

Differenzierungskriterien	Migräne	Spannungs-Kopfschmerz	Cluster-Kopfschmerz	Zervikogener Kopfschmerz	Schmerzmittel-Kopfschmerz
Provokation	Streß, Entspannung, Wetterwechsel, diätetisch	Streß, Übermüdung, Angst	Schlaf, Alkohol	Husten, Niesen, Pressen, Kopfbewegungen, Haltung	tgl. Einnahme von Ergotamin und Schmerzmittelmischpräparaten
Schmerzcharakteristik	dumpf-intensiv, stechend bohrend, pulsierend, klopfend	dumpf, diffus drückend, Bandgefühl	scharf durchbohrend, stechend	stechend, bohrend	dumpf oder pulsierend
Schmerzintensität	mittel bis stark	leicht bis mittel	unerträglich stark	mittelschwer bis stark	leicht bis mittelschwer
Schmerzlokalisation	häufig einseitig, bevorzugt periorbital und temporal	meist beidseitig, häufig von der Nackenregion nach vorn ausstrahlend	streng einseitig, orbital, supraorbital	einseitig, (gelegentlich beidseits) Ausstrahlung in das Gesicht	einseitig, seitenwechselnd, beidseitig, frontotemporal und holozephal
Dauer der Beschwerden	einige Stunden bis mehrere Tage (4–72 Std.)	30 Minuten bis zu Tagen	15 Minuten bis zu 3 Stunden	ganztägig, in der Intensität wechselnd	halb- bis ganztägig
Häufigkeit der Beschwerden	2–3 × wöchentlich bis 1–2 ×/Jahr	unterschiedlich, chronisch: 15 und mehr Tage im Monat	in Serien oft mehrfach täglich und bei Nacht	initial täglich, chronisch intermittierend	fast täglich bis täglich
Begleitsymptome	häufig Übelkeit und Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit, evtl. Flimmerskotom o. andere neurol. Ausfälle	keine obligaten Begleiterscheinungen, evtl. leichte Übelkeit	Augenrötung, Rhinorrhoe, Lakrimation, Hautschwitzen, evtl. Horner-Syndrom auf betroffener Seite, Lidödem	Schonhaltung von Kopf und Nacken mit Muskelspannung, evtl. Schwindel, Tinnitus und org. Psychosyndrom	gelegentlich Übelkeit, Lärm- und Lichtempfindlichkeit, wie „tägliche“ leichte Migräne
weitere Merkmale	erhebliche Einschränkung der normalen Tagesaktivität	geringe Einschränkung der normalen Tagesaktivität	motorische Unruhe, Umherlaufen	chronisch umfassend beeinträchtigt	Pat. arbeitet weiter, „funktioniert“

Im Vordergrund der Therapie und Prophylaxe stehen *nicht-medikamentöse Maßnahmen*:

- Information des Patienten zur Erkrankung und zu den Gefahren des Analgetikaabusus
- Beratung zur Lebensführung (Kopfschmerztagebuch, gesundheitsbewußtes Verhalten)
- Physikalische Maßnahmen
- Sporttherapie
- Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) oder punktförmige TENS (Pu-TENS) oder
- Akupunktur
- Psychologische Behandlung; dabei haben sich verschiedene Verfahren aus der Verhaltenstherapie und dem neurolinguistischen Programmieren gut bewährt, wie z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, EMG-Biofeedback, Streß- und Schmerzverarbeitungstraining, Konkordanztherapie u.a.

Aus den vielfältigen Möglichkeiten einer *medikamentösen Therapie* können bei gelegentlichem, kurzem episodischem Spannungskopfschmerz Analgetika in folgender Einzeldosis verwendet werden:

Acetylsalicylsäure	(500–1000 mg)
Paracetamol	(500–1000 mg)
Ibuprofen	(200–600 mg)
Naproxen	(500–1000 mg)
Katadolon	(100–150 mg)

Die genannten Medikamente sollten *nicht öfter als 2 × / Woche* eingenommen werden.

Kombinationspräparate mit Coffein, Barbituraten, Codein, Tranquilizern, Muskelrelaxantien, Antihistaminika und Ergotamin sind wegen der Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung strikt zu vermeiden.

Bei *chronischem Spannungskopfschmerz* sollte auf Analgetika verzichtet werden. Treten Spannungskopfschmerzen länger als 3 Monate mindestens jeden zweiten Tag oder aber täglich auf, besteht die Indikation zur *medikamentösen Langzeitprophylaxe* mit Antidepressiva, die über 3–6 Monate verabreicht werden. Der Erfolg stellt sich frühestens nach 4–6 Wochen ein. Der Effekt hängt nicht mit der antidepressiven Wirkung der Medikamente, sondern mit ihrem Einfluß auf die Schmerzschwelle zusammen (Mittel und Dosierung: Tab. 26.3).

Medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren sollten je nach individuellen Erfordernissen kombiniert werden.

26.2.3 Clusterkopfschmerz (Bing Horton-Syndrom, Erythroprosopalgie)

Es handelt sich um rezidivierende Attacken eines streng einseitigen Gesichts- und Kopfschmerzes von starker Intensität, die mit typischen vegetativen Begleitsymptomen auf der betroffenen Seite einhergehen.

Morbidität. Diese Kopfschmerzform ist selten; auf fünfzig Migränekranke kommt ein Patient mit Clusterkopfschmerz. Die Relation betroffener Männer zu Frauen beträgt 9:1. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 30 Jahren, Manifestation bei Kindern und Greisen ist selten.

Ätiologie und Pathogenese sind ungeklärt. Die Ergebnisse zahlreicher Studien weisen darauf hin, daß dieser Erkrankung Funktionsstörungen von Hirnzentren zugrundeliegen, die für endokrine und insbesondere auch für periodische Veränderungen im Organismus verantwortlich sind (hypothalamisch-hypophysäre Achse).

Symptomatik. Die Schmerzattacken treten streng einseitig auf und sind meist um das Auge

Tabelle 26.3 Medikamentöse Langzeitprophylaxe beim chronischen Spannungskopfschmerz

	Amitriptylinoxid (Equilibrin) mg	Amitriptylin (Saroten) mg	Doxepin (Aponal) mg	Imipramin (Tofranil) mg
1. Woche abends	30	25	10	10
2. Woche abends	60	50	20	25
3. Woche abends	90	75	50	75
Mittlere Dosis	60–120	50–75	50–100	75–100
Höchstdosis	150	150	150	150

und im Stirn-Schläfenbereich lokalisiert. Der Schmerz sei von „brutaler Heftigkeit“ und strahlt zur Wange, zur Scheitelhöhe und zum Nacken aus. Er wird als brennend-bohrend-stechend beschrieben. Die Attackendauer beträgt 20–120 min, selten länger. Bevorzugt treten die Attacken nachts auf. Im Gegensatz zum Ruhebedürfnis des Migränekranken hat der Patient mit Clusterkopfschmerz das Bedürfnis, sich zu bewegen und herumzulaufen.

Homolaterale, vegetative Begleitsymptome sind typisch: Die Konjunktiva und auch die Gesichtshaut können gerötet sein. Das Auge tränt stark. Die Nase ist auf der betroffenen Seite zugeschwollen oder es kommt zu lebhafter Rhinorrhoe. Eine vermehrte Schweißsekretion auf der betroffenen Gesichtshälfte ist deutlich. Außer einem Horner-Syndrom (bei weniger als 20% der Fälle), fehlen neurologische Ausfallerscheinungen. Somatische krankheitsspezifische Befunde sind nicht vorhanden. Attacken können durch Alkoholgenuß und Nitroglycerin, Entspannung, Aufenthalt in großen Höhen, körperliche Anstrengung sowie Flackerlicht ausgelöst werden.

Verlauf. *Episodischer Verlauf* (80 %): täglich eine oder mehrere Attacken über Tage bis Wochen (= Clusterperiode, bevorzugt im Frühjahr und Herbst) mit monatelangen freien Intervallen.

Sekundär chronischer Verlauf: initial episodischer Verlauf, dann Clusterperiode von mindestens einem Jahr mit steigender Attackenfrequenz und Therapieresistenz.

Primär chronischer Verlauf: freie Intervalle fehlen von Anfang an.

Therapie. Im Vordergrund steht die Beratung über die Ungefährlichkeit der Erkrankung und mögliche Vermeidung von auslösenden Faktoren.

Die unmittelbare *Attackenbehandlung* umfaßt:
- Sauerstoffinhalation über eine Gesichtsmaske (7 Liter O_2/min) kupiert den Anfall in 7–10 Minuten oder
- Dihydroergotamin 1 mg i.m. oder
- Ergotamintartrat als Aerosol (Ergotamin Medihaler) 1 mg
- Ergotamin-Supp. 2 mg 2 Std. vor der zu erwartenden Attacke oder
- Sumatriptan (Imigran®) 6 mg s.c.
- Lokalanästhesie der Fossa sphenopalatina.

Eine *Dauertherapie* zur Abkürzung der Clusterperiode ist indiziert, wenn zwei oder mehr Attacken täglich auftreten.

Folgende Medikamente stehen zur Verfügung:
- Calciumantagonisten z.B. Verapamil (Isoptin®) 3–4 × 80 mg/Tag,
- Prednison als Stoßtherapie über 3 Wochen (von 40–5 mg/Tag),
- Lithiumkarbonat 600–1500 mg/Tag (Plasmaspiegel 0,6–0,8 mMol/1),
- Methysergid (Deseril®).

Beim Versagen medikamentöser Maßnahmen sind Blockaden (Lokalanästhesie oder Neurolyse) des Ganglion sphenopalatinum oder neurochirurgische Interventionen am Ganglion Gasseri zu erwägen.

26.3 Sekundärer (symptomatischer) Kopfschmerz

26.3.1 Kopfschmerz nach Schädel-Hirn-Trauma

Bei allen Schweregraden des Schädel-Hirn-Traumas (SHT) können Kopfschmerzen über Tage, Wochen oder auch Monate und Jahre persistieren.

Bei *gedecktem SHT* korrelieren Intensität und Dauer oft nicht mit der Schwere des Erstbefundes. Chronifiziernde Faktoren aus dem psychosozialen Bereich spielen eine Rolle.

Bei *offenem SHT* ergeben sich Folgeschäden wie Duranarben sowie arachnitische Verklebungen als Ursachen von Kopfschmerzen.

In der Symptomatik kann der posttraumatische Kopfschmerz entweder einer Migräne, einem Spannungskopfschmerz, einem psychogenen oder zervikogenen Kopfschmerz entsprechen und wird unabhängig von der Genese wie der entsprechende primäre Kopfschmerz behandelt. Die Gefahren des Analgetikaabusus sollten bei dieser Kopfschmerzform besonders beachtet werden.

Persistiert der Kopfschmerz länger als 6 Monate, ist ein chronisches Subduralhämatom mit bildgebender Diagnostik auszuschließen.

26.3.2 Kopfschmerz bei vaskulären Prozessen

Kopfschmerz aufgrund Arteriosklerose der vertebrobasiliären Gefäße ist diffus im Hinterkopf lokalisiert, während eine Beteiligung der A. carotis

einseitigen Schmerz bewirkt. Ein Aneurysma der A. carotis interna kann auch ohne Ruptur Schmerzen hinter einem Auge verursachen.

Bei *ischämischem Insult* tritt nur dann Kopfschmerz auf, wenn durch hämorrhagische Infarzierung oder durch ein Ödem intrakranielle Nozizeptoren mechanisch irritiert werden.

Intermittierende zerebrale Durchblutungsstörungen führen bei etwa der Hälfte der Patienten zu Kopfschmerzen. Häufiger treten diese in Begleitung von Thrombosen der großen Gefäße als dumpfer und diffuser Druck auf. Die Diagnose wird durch Dopplersonographie gesichert.

Thrombosen zerebraler Venen und der grossen Sinus erzeugen heftigste und dauerhafte Schmerzen. In jüngster Zeit ist dieses Krankheitsbild besonders auch bei jungen Frauen unter der Einnahme von Ovulationshemmern zu beobachten.

Bei Vorliegen einer *Hypertonie* werden von der Hälfte der Patienten Kopfschmerzen angegeben, die meist schon morgens auftreten. Paroxysmale Hochdruck-Krisen beim *Phäochromozytom* führen zu akuten heftigen Schmerzen, die entsprechend dem Druckanstieg in Minuten ihren Höhepunkt erreichen und schnell wieder nachlassen. Dabei ist der Kopfschmerz pulsierend und wird von Erbrechen, Herzklopfen und Hyperhidrosis begleitet.

Bei der *Subarachnoidalblutung*, deren häufigste Ursache die Ruptur eines Aneurysmas ist, setzt schlagartig ein rasender Nacken- und Hinterkopfschmerz ein, der von Nackensteife, Erbrechen und Bewußtseinstrübung begleitet wird. Die Diagnose ergibt sich aus dem Blutnachweis im Liquor und/oder mittels CT. Prodromi bzw. leichte Subarachnoidalblutungen werden oft verkannt und als HWS–Syndrom, Migräne oder viraler Infekt fehlgedeutet, wenn der Allgemeinzustand unbeeinträchtigt bleibt und Nackensteifigkeit fehlt oder übersehen wird.

Die *Arteriitis temporalis* tritt vorwiegend bei älteren Patienten mit leichtem Überwiegen der Frauen auf. Die Patienten klagen über heftige Schläfenschmerzen, die Gefäße sind druckdolent und prominent. Die Diagnose wird durch erhöhte Blutsenkungsreaktionen und Probebiopsie der Arterie gestützt. Die Therapie erfolgt mit Glucocorticoiden.

26.3.3 Kopfschmerz bei nicht vaskulären intrakraniellen Erkrankungen

Liquorzirkulationsstörungen erzeugen Kopfschmerzen von dumpfem und diffusem Charakter mit phasenweiser Verstärkung. Ob es sich um Über- oder Unterdruck des Liquors handelt, kann nicht nach der Art der Beschwerden, sondern nur nach der Anamnese unterschieden werden.

Das *Liquorunterdrucksyndrom* tritt nach Lumbalpunktion, Myelographie, traumatischer oder postoperativer Liquorfistel bei persistierendem Absickern des Liquors auf. Die Schmerzen nehmen beim Stehen zu und bessern sich im Liegen.

Liquorüberdruck entsteht durch Abflußstörungen bei Tumoren sowie durch einen Hydrocephalus aresorptivus oder hypersecretorius.

Intrakranielle Infektionen führen bei bakterieller oder virusinduzierter Meningitis bzw. Meningoenzephalitis zu heftigen diffusen Kopfschmerzen, die von Lichtscheu, Erbrechen und Benommenheit begleitet werden.

Nackensteifigkeit und brettharte Verspannungen der Nackenmuskulatur weisen auf die Ätiologie hin. Die Diagnose wird durch die Liquoruntersuchung gestellt. Eine Enzephalitis kann schmerzlos verlaufen, da das Hirnparenchym selbst keine Nozizeptoren hat.

Intrakranielle Tumoren müssen vermutet werden, wenn die eher als drückend beschriebenen Kopfschmerzen zunächst intervallartig auftreten und dann an Intensität und Dauer zunehmen.

Der Diagnoseverdacht wird bestärkt, wenn Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Halbseitenschwäche oder Krampfanfälle hinzutreten. Eine kurze und rasch progrediente Kopfschmerzanamnese mit Ausbildung eines Psychosyndroms ist immer ein Alarmzeichen und ein Indiz für die Malignität eines Hirntumors. Die Diagnose wird durch MRT gesichert.

26.3.4 Kopfschmerzen durch Einwirkung chemischer Substanzen oder deren Entzug

Zahlreiche chemische Substanzen einschließlich Medikamente können bei akuter und/oder chronischer Applikation diffusen, dumpfen mäßig intensiven Kopfschmerz hervorrufen. Am bekanntesten ist dies von der Alkoholintoxikation,

wobei nach Zufuhr von mehr als 15 g *Äthylalkohol* Kopfschmerz auftritt. Nach starkem Alkoholkonsum kann es in der Entzugsphase auch zu Kopfschmerzen kommen („Kater“ oder „hang over“). Weiter führen *Nitrate* („hot-dog-headache“) und *Natriumglutamat* („chinese-restaurant-syndrom“), *Nikotin und Kohlenmonoxid* zu Kopfschmerzen.

Eine zunehmende Rolle spielt der *medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerz* bei Patienten, die wegen Migräne, Spannungskopfschmerz oder anderer Kopfschmerzen häufig oder täglich Ergotamin-haltige Migränemittel oder Mischanalgetika (Selbstmedikation!) einnehmen.

Er kann sich bereits nach vier Wochen entwickeln, meist besteht der Abusus schon Monate oder Jahre. In Schmerzambulanzen ist bei 60% der Kopfschmerzpatienten mit dieser Kopfschmerzkomponente zu rechnen. Prädisponiert sind Patienten, die schon seit ihrer Kindheit unter Kopfschmerzen leiden, die initial durch Analgetika beeinflußbar waren. Patienten mit Kombinationskopfschmerz sowie solche, die ihre Schmerzmittel prophylaktisch einnehmen, sind am meisten gefährdet.

Ätiologie und Pathogenese. Zunächst war nur vom Ergotamin bekannt, daß dieses Dauerkopfschmerz verursacht.

Heute weiß man, daß alle Analgetika, besonders Mischpräparate, dann zu Dauerkopfschmerz führen, wenn sie häufig oder sogar täglich zur Behandlung von Kopfschmerzen eingenommen werden.

Für die Entwicklung der Abhängigkeit sind vor allem die psychotropen Bestandteile wie Coffein, Codein, Barbiturate und Benzodiazepine verantwortlich, wenn die kritischen Dosen überschritten werden. Folgende Zusammenstellung weist die kritischen Monatsdosen chemischer Komponenten in Migräne- und Schmerzmitteln auf, die nicht überschritten werden dürfen (nach Diener):

Chemische Substanz	Kritische Monatsdosis (mg)
Coffein	1350
Ergotamintartrat	20
Dihydroergotamin	28
Barbiturate	840
Pyrazolone (Propyphenazon)	4100
Codein	240
Paracetamol	5000
Acetylsalicylsäure	7000

Anfangs ist der Grund für die vermehrte Medikamenteneinnahme sowohl die Angst vor dem Kopfschmerz als auch die Angst, einen Arbeitstag zu versäumen. Später unterhalten die nach Abklingen der Medikamentenwirkung heftig zunehmenden „Rebound“–Kopfschmerzen den Abusus. Spätfolgen eines derartigen Medikamentenabusus sind Ergotismus (kalte Akren, Claudicatio intermittens, Angina pectoris, abdominelle Krämpfe), Nierenschäden, Magen-Darm-Ulzera und eine erhöhte Tumorrate in den ableitenden Harnwegen.

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch täglichen, schon früh beginnenden diffusen, dumpf-drückenden Dauerkopfschmerz, der bei körperlicher Belastung zunimmt.

Er ist dem Grundleiden überlagert, so daß beispielsweise weiterhin Migräneattacken auftreten, die in den Dauerschmerz eingebettet sind. Frauen sind gegenüber Männern fünfmal häufiger betroffen.

Therapieresistenz ist das wichtigste Merkmal des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes.

Die Diagnose wird gesichert durch das Absetzen des Medikaments, wodurch der Dauerschmerz beseitigt und der ursprüngliche Kopfschmerz gewissermaßen demaskiert wieder erkennbar wird. Solange jedoch häufig oder sogar täglich Ergotamin oder Mischanalgetika genommen werden, versagen alle Therapiemaßnahmen.

Die Therapie besteht in konsequentem Entzug der algogenen, psychotropen und toxischen Substanzen unter gleichzeitigem Beginn der Therapie der Grunderkrankung.

Ablauf von Entzugsbehandlung und Begleittherapie:

- Führung eines Kopfschmerz- und Medikamententagebuchs,
- Aufklärung über Bedingungsmechanismen und therapeutische Zielstellung, sowie Möglichkeiten und Ablauf des Entzugs. Motivierung des Patienten,
- Entscheidung über ambulanten oder stationären Entzug

ambulant:
- Analgetika ohne psychotrope Substanzen
- gute Motivation
- Mithilfe durch Familie und Hausarzt

stationär:
- bei zusätzlicher Einnahme psychotroper Substanzen
- wenn Voraussetzungen für ambulanten Entzug nicht erfüllt sind;

- Analgetika und Ergotamin abrupt absetzen,
- Barbiturate und Tranquilizer über 2–6 Wochen langsam ausschleichen (wegen Gefahr des Delirs oder epileptischer Anfälle);
- Überbrückung der meist eine Woche anhaltenden starken Entzugsbeschwerden (Kopfschmerzen und Erbrechen) je nach Symptomatik durch
  - Antiemetika (Paspertin oder Motilium)
  - evtl. Antikonvulsiva (bei Krampfneigung)
  - nichtsteroidale Antirheumatika (Naproxen) oder Aspisol®
  - transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)
  - Akupunktur oder punktförmige TENS (PuTENS)
  - therapeutische Lokalanästhesie (z. B. Verriegelungsblock)
  - Enstspannungstherapie
  - evtl. Flüssigkeitssubstitution mit Infusionen
- begleitende und folgende psychologische Mitbehandlung,
- nach Abklingen der Entzugssymptomatik und Demaskierung des zugrundeliegenden Kopfschmerzes wird dieser nach den Richtlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft behandelt (medikamentöse und nichtmedikamentöse Prophylaxe und Anfallsbehandlung unter Beachtung der kritischen kumulativen Dosen.

Prognostisch werden 70 % der Patienten nach einem Entzug frei von Dauerkopfschmerzen. 30 % werden rückfällig.

26.3.5 Kopfschmerz bei Stoffwechselstörungen

Eine metabolische Ursache der Kopfschmerzen ist anzunehmen, wenn im Rahmen bekannter Stoffwechselstörungen Kopfschmerzen auftreten und mit dem Beginn und weiteren Verlauf der Störung korrelieren. Zu nennen sind *Hypoglykämie, Schilddrüsen- und Nebennierenstörungen, Sauerstoffmangel* (Hypoxie, Anämie), chronische *Niereninsuffizienz* und *Dialyse*.

Die Therapie besteht in der Beeinflussung der Grundkrankheit.

26.3.6 Kopfschmerz bei Erkrankungen der Halswirbelsäule (Zervikogener oder vertebragener Kopfschmerz oder Zervikokranialsyndrom)

Kopfschmerzen bei Erkrankungen der Halswirbelsäule sind meistens gekennzeichnet durch einseitigen ziehenden Schmerz, der vom Nacken ausgeht und in den Hinterkopf bis zu den Ohren und Schläfen oder zum Augen–Stirnbereich ausstrahlt.

Dieser tritt paroxysmal mit wechselnder Intensität, meist seitenkonstant auf und ist abhängig von Haltung, Lage und Bewegung. Ausgangspunkt und Ausstrahlungsbahnen können vom Patienten meist ziemlich genau gezeigt werden. Zusätzlich können Schwindelgefühl, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen vergesellschaftet sein.

Die Häufigkeit dieser Kopfschmerzform wird, in Abhängigkeit vom Fachgebiet der Autoren, äußerst unterschiedlich angegeben.

Ätiologie und Pathogenese. In seltenen Fällen liegen dem Kopfschmerz *pathologisch-anatomische Veränderungen* zugrunde wie Neoplasmen, Entzündung, Traumafolge, vaskuläre Wurzelkompression, Mißbildungen oder Formvarianten.

Häufiger bestehen *Funktionsstörungen*, wobei es nach plötzlichen Fehlbelastungen, längeren einseitigen Überlastungen, auch bei Hypermobilität oder posttraumatisch zu einer vertebralen Dysfunktion („Blockierung“) kommt, worunter das endgradige partikuläre aktive und passive reversible Bewegungsdefizit eines Wirbelgelenkes verstanden wird. Durch Reizung der Gelenk-Nozizeptoren wird die segmentale Nozireaktion mit Erhöhung von Muskeltonus in Gang gesetzt. Die Schmerzübertragung bis ins Gesicht erklärt sich durch die enge Verbindung der Spinalwurzeln C1–C3 mit den spinalen Trigeminuskernen. Die Zusatzsymptomatik erklärt sich durch die direkte Verknüpfung des „Rezepto-

renfeldes im Nacken“ (Propriozeption für Steuerung von Haltung und Bewegung) mit dem Vestibulariskerngebiet und der Formatio retikularis.

Symptomatik. Bei den selteneren zervikogenen Kopfschmerzen bei *patholgisch-anatomischen Veränderungen* kann der Schmerz sehr intensiv und konstant sein.

Bei den häufigeren *Funktionsstörungen* ist der Verlauf eher chronisch intermittierend über viele Jahre mit längeren schmerzfreien Intervallen. Bei diesen Patienten finden sich in der *Anamnese* nicht selten Bagatelltraumen und weitere vertebragene Beschwerden wie Schulter-Arm-Syndrom oder Lumbalgien. Die Kopfschmerzen sind beeinflußbar durch Witterung, psychische und hormonelle Faktoren.

Bei den *Funktionsstörungen im Kopfgelenkbereich* (C1 u. C2) können zum Nacken-Hinterkopfschmerz noch folgende Symptome hinzutreten:

- Schmerzausstrahlung bis in das Gesicht
- „Schwindel“, Übelkeit,
- Tinnitus, Otalgie,
- organisches Psychosyndrom mit Konzentrationsschwäche, Störung von Gedächtnis, Leistungsfähigkeit und Antrieb,
- Störung des Tag- und Nachtrhythmus.

Die Diagnostik stützt sich auf den klinischen Nachweis der vertebralen Dysfunktion durch geschulte Untersucher. Funktionsaufnahmen der HWS, zervikales CT oder MRT sind einzusetzen.

Die Therapie besteht in kausaler Therapie und Beseitigung der Ursache, wenn operable Befunde vorliegen. Bei akuten Funktionsstörungen besteht die Therapie in kurzfristiger Ruhigstellung, Schmerzausschaltung und physikalischen Maßnahmen. Zur Schmerzausschaltung eignen sich neben nichtsteroidalen Antirheumatika besonders TENS und Akupunktur. Außerdem hat die therapeutische Lokalanästhesie zur gezielten Ausschaltung von Nozizeptoren und Unterbrechung der Nozireaktion in jedem Stadium einen hohen Stellenwert. Die indikationsgerechte Manualtherapie kann kausal und schlagartig wirken. Spezielle Massagen, postisometrische Relaxation und aktive Krankengymnastik sowie psychologische Mitbehandlung werden bei chronischem Verlauf und bei der Rehabilitation eingesetzt.

26.3.7 Psychogener Kopfschmerz

Bei ausschließlich psychisch verursachten Kopfschmerzen sind „halluzinatorische“ Sinneserlebnisse gemeint und Kopfschmerzen, die über den konversionsneurotischen Mechanismus erklärt werden.

Hinweise auf psychogenen Kopfschmerz:

- Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung (endogene Psychose, Depression, Neurose, Hypochondrie),
- bizarre und dramatische Schmerzschilderung bei indifferentem Gesichtsausdruck („belle indifférence“),
- umschriebene Lokalisation, Gefühl wie „tausend Nadeln“, „glühend“,
- Berührungsempfindlichkeit,
- sekundärer Krankheitsgewinn bei Neurosen,
- Therapieresistenz,
- keine somatischen Befunde und nicht einzuordnen in typische Kopfschmerzformen.

Die Behandlung besteht in der Therapie der Grunderkrankung.

26.4 Multifaktorieller Kombinationskopfschmerz

Bei einem Kombinationskopfschmerz bestehen gleichzeitig oder nacheinander verschiedene Kopfschmerzen.

Der Begriff wurde für die häufige Kombination der Migräne mit episodischem oder chronischem Spannungskopfschmerz geprägt. In Schmerzambulanzen haben 60% der Kopfschmerzpatienten Kombinationskopfschmerz mit mehr als diesen zwei Komponenten. Es addieren sich im Laufe jahre- oder jahrzehntelanger Krankheitsverläufe vertebragene, posttraumatische o. a. symptomatische Komponenten. Unter dem Einfluß der Medikamenteneinnahme und des Chronifizierungsprozesses ist ein chronisch persistierender multifaktorieller Dauerkopfschmerz schwer von medikamenteninduziertem Dauerkopfschmerz abgrenzbar und erst nach einem Entzug der Ergotamin - und Mischpräparate sicher zu differenzieren. Das Behandlungskonzept muß multifaktoriell und interdisziplinär konzipiert sein und die Betreuung oft lebenslang.

Weiterführende Literatur

Basler, H.-D., Franz, C., Kröner-Herwig, B., Rehfisch, H. P., Seemann, H.: Psychologische Schmerztherapie. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1990

Besser-Siegmund, C.: Sanfte Schmerztherapie mit mentalen Methoden. Econ, Düsseldorf 1989

Dechant K. L. and Clissold S. P.: Sumatriptan: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in the Acute Treatment of Migraine and Cluster Headache. Drugs 43 (5), 776–798 (1992)

Diener, H. C., Pfaffenrath, V., Soyka, D., Gerber, W.-D.: Therapie des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. Münch. med. Wschr. 134 (1992) 159–162

Diener, H. C.,: Migräne. 3. Aufl., VCH Verlagsgesellsch., Weinheim 1992

Droste, C.: Körperliche Belastung, endogene Opiate und Schmerz. Der Schmerz 5 (1991) 138–147

Göbel, H.: Neurotransmitter und Neuropeptide in der Pathophysiologie der Migräne. Nervenheilkunde 11 (1992) 222–232

Göbel, H., Ensink, F. B. M., Krabat, S., Weigle, L., Christiani, K., Soyka, D.: Objektive und standardisierte Kopfschmerzdiagnostik mit dem Personalcomputer auf der Basis der IHS-Kopfschmerzklassifikation. Med. Welt 43 (1992) 535–544

Hoerster, W., Kreuscher, H., Niesel, H. Ch., Zenz, M.: Regionalanästhesie. Fischer, Stuttgart 1989

Jungck, D., Jungck, E. S.: Durch Mischanalgetika induzierte Kopfschmerzen. Z. Allg. Med. 67 (1991) 1834–1840

Lewit, K.: Manuelle Medizin. 5. Aufl. J. A. Barth, Leipzig 1987

Olsen, J. et al. (Hrsg.): Klassifikation für Kopf- und Gesichtsschmerzen der IHS. Nervenheilkunde 8 (1989) 161–203, Original: Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. Cephalalgia 8, Suppl. 7 (1988) 1–96

Pfaffenrath, V., Gerber, W.-D.,: Chronische Kopfschmerzen. Kohlhammer, Stuttgart 1992

Pfaffenrath, V., Diener, H. C., Soyka, D., Grotemeyer, K.-H.: Behandlung des Clusterkopfschmerzes. Münch. med. Wschr. 134 (1992) 154–158

Pothmann, R. (Hrsg.): TENS Transcutane elektrische Nervenstimulation. Hippokrates, Stuttgart 1991

Raj, P.: Pain Medicine: A Comprehensive Review. Mosby, St. Louis 1995

Soyka, D.: Kopf- und Gesichtsschmerzen. In: Hornborstel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W. (Hrsg.): Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4. überarb. Aufl., G. Thieme, Stuttgart 1992

Soyka, D., Diener, H.-C., Gerber, W. D., Pfaffenrath, V., Ziegler, A.: Behandlung des Spannungskopfschmerzes. Münch. med. Wschr. 132 (1990) 353–356

Soyka, D., Diener, H.-C., Pfaffenrath, V., Gerber, W.-D., Ziegler, A.: Therapie und Prophylaxe der Migräne. Münch. med. Wschr. 134 (1992) 145–153

Stux, G., Stiller, N. Pomeranz, B.: Akupunktur – Lehrbuch und Atlas. 4. Aufl., Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1993

Taubert, K., Höll, A.(Hrsg.): Migräne: Konventionelle und unkonventionelle Therapieverfahren (Symposium). Facultas-Universitätsverlag GmbH, Wien 1993

Tschirner, M., Huhle, G.: Die Therapie des Kopfschmerzes mit Lokalanästhesie. Ztschr. Militärmedizin 6 (1987) 279–282

Wolff, H.-D.: Gestörte Halswirbelsäule mit Gesichts- und Kopfschmerzen – Orthopädische und manualmedizinische Aspekte. In: Siebert, G. K. (Hrsg.): Gesichts- und Kopfschmerzen. Ein interdisziplinärer Überblick für Mediziner, Zahnmediziner und Psychologen. Carl Hanser, München – Wien 1992

Zenz, M., Jurna, J. (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. WVG, Stuttgart 1993

27 Impfungen

J.-D. FENGLER

27.1 Einführung ... 1217

27.2 Regel- und Indikationsimpfungen ... 1217

27.3 Eingeschränkte Impfindikationen und Kontraindikationen ... 1218
27.3.1 Immuninsuffizienz ... 1218
27.3.2 HIV-Infizierte ... 1220
27.3.3 Impfungen in der Schwangerschaft ... 1221

27.4 Grippeschutzimpfung ... 1221

27.5 Frühsommer-Meningo-Enzephalitisimpfung ... 1222

27.6 Impfprophylaxe im Gesundheitsdienst ... 1222

Weiterführende Literatur ... 1222

27.1 Einführung

Die Impfwilligkeit der Bevölkerung ist gering. Nur etwa 9 % der Bundesbürger sollen eine „sehr positive“ Einstellung zu Schutzimpfungen haben. Es ist deshalb eine wichtige Aufgabe aller Ärzte, die nahezu ideale Krankheitsvorbeugung durch Immunisierung zu propagieren und umfassend zu realisieren.

Die Indikationen für Impfungen sind abhängig von der konkreten epidemiologischen Situation eines Landes. Dabei muß jedoch die Infektionsepidemiologie weltweit sorgsam beachtet werden: Das Wiederaufleben der Diphtherie in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion verweist auf die Notwendigkeit einer konsequenten Immunisierung auch der deutschen Bevölkerung (weniger als 50 % der Kinder und 20 % der Jugendlichen und Erwachsenen besitzen derzeit einen protektiven Antitoxin-Titer).

Die Dokumentation von Schutzimpfungen ist durch das Bundesseuchengesetz (§ 16) geregelt. Danach ist jede Verabreichung von Impfstoffen und Sera zu bescheinigen. Alle Impfungen sollten nur in *einem* Impfbuch verzeichnet werden. Hierfür wird das Internationale Impfbuch empfohlen.

27.2 Regel- und Indikationsimpfungen

Die von der Ständigen Impfkommission des BGA empfohlenen Regelimpfungen sind in Tabelle 27.1 zusammengefaßt.

Im Unterschied zur meist lebenslangen Infektionsimmunität, schützen Impfungen nur zeitlich begrenzt und müssen daher „aufgefrischt“ werden.

Entsprechende Impfungen für das Erwachsenenalter sind in Tabelle 27.2 enthalten. Da die Regelimpfungen jeder erhalten sollte, werden die Impfkosten und die Entschädigung anerkannter Impfkomplikationen von der öffentlichen Hand übernommen.

Indikationsimpfungen (Tabelle 27.3) erfolgen bei besonderer Disposition und/oder Exposition.

Reiseimpfungen werden (als Untergruppe der Indikationsimpfung) in der Tabelle 27.4 dargestellt.

Nur bei einem Teil der Indikationsimpfungen ist die Kostenübernahme einheitlich geregelt. Leistungen zur Verhütung von Krankheiten während eines Auslandsaufenthaltes sind privat zu bezahlen (bei beruflicher Reise ggf. Erstattung durch den Arbeitgeber). Die Hepatitis-B-

Tabelle 27.1 Impfempfehlungen für Kinder und Jugendliche der Ständigen Impfkomission (STIKO) des BGA

Lebensalter	Impfung gegen	Bemerkungen
ab 3. Monat	Diphtherie-Pertussis-Tetanus 3 × im Abstand von 4 Wochen	Risikoabwägung: Kinder mit hirnorganischen Störungen eventuell nur gegen DT impfen
	Haemophilus influenzae Typ b 2 × im Abstand von 6 Wochen oder bei 1. und 3. DPT-Impfung (kontralateral)	
	Poliomyelitis 2 × Schluckimpfung im Abstand von mindestens 6 Wochen (bei 1. und 3. DPT-Impfung	
im 2. Jahr (nicht vor 15. Monat)	Masern-Mumps-Röteln	alle Kinder
	DPT – 4. Injektion	Abschluß der Grundimmunisierung
	Haemoph. influenzae Typ b 3. Injektion, event. kontralateral zur 4. DPT	
	3. Schluckimpfung	
ab 6. Jahr	Masern-Mumps-Röteln	Wiederimpfung
	Diphtherie-Tetanus Auffrischimpfung	Diphtherie-Impfstoff mit niedriger Antigendosis (d) oder kombiniert als Td verwenden
	bisher versäumte Impfungen außer Pertussis und Hi-b	
ab 10. Jahr	Poliomyelitis	Wiederimpfung
11.–15. Jahr	Röteln	auch als Kleinkind bereits geimpfte Mädchen
	Tetanus, Diphtherie Auffrischimpfung	Kombination: Td-Impfstoff

Impfung wird von einigen Kassenverbänden erstattet, wenn ein erhöhtes Infektionsrisiko nachweisbar ist und keine andere Leistungspflicht,so durch berufliche Exposition-Arbeitgeber, besteht. Für die Hepatitis-A-Impfung liegen noch keine einheitlichen Richtlinien vor. Bei Indikationsimpfungen sollte der Patient einen möglichen Erstattungsanspruch vor der Impfung mit seiner Krankenversicherung klären.

Einige bei Erwachsenen zumindestens alle zehn Jahre vorzunehmenden dringliche Auffrischimpfungen (gegen Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis und Hepatitis A) sind auch Bestandteil von Reiseimpfungen.

Impfungen für besondere Risikosituationen und -gruppen: Hepatitis B, Meningokokken-, Japan-B-Enzephalitis-, Tollwut- und Frühsommer-Meningo-Enzephalitis-Impfung.

27.3 Eingeschränkte Impfindikationen und Kontraindikationen

27.3.1 Immuninsuffizienz

Lebendimpfstoffe, besonders gegen Poliomyelitis (Sabin), Gelbfieber und Tuberkulose (BCG), sollten nicht eingesetzt werden bei Personen mit

- Immundefekten (Antikörpermangel),
- malignen Erkrankungen (Leukämie, maligne Lymphome),
- medikamentöser Immunsuppression (Antimetabolite und Bestrahlung).

Ausnahme: Der sehr gut verträgliche Varizellenimpfstoff ist auch bei deutlichem Immunmangel nebenwirkungsarm und protektiv wirksam.

Tabelle 27.2 Impfempfehlungen für Erwachsene der Ständigen Impfkomission des BGA

Impfung gegen	Indikation	Anwendung (Herstellerinformation!)
Diphtherie	etwa alle 10 Jahre	in Kombinationsimpfung (Td)
Tetanus	etwa alle 10 Jahre	
Poliomyelitis	etwa alle 10 Jahre	ein Impfschluck nach vollständiger Immunisierung im Kindesalter
Influenza	Risikopatienten und Personen > 60 J., medizin. Personal u. Publikumsverkehr.	jährlich im Herbst mit aktuellem Impfstoff
	Bei Pandemie großer Personenkreis.	abhängig von epidemischer Situation
Röteln	Frauen ohne Ak-schutz	sichere Kontrazeption für 2 Zyklen

Tabelle 27.3 Indikationsimpfungen

Impfung gegen		Indikation	Anwendung
Pneumokokken		Splenektomie und andere Risikopatienten (wenn mögl. präoperativ)	nur in Ausnahmefällen vor dem 2. Jahr
Varizellen		Kinder mit Immuninsuffizienz (z. B. Leukämie, M.Hodgkin).	eine Injektion
	aktiv	Bei Erwachsenen nur in besonderen Fällen	
	Zoster-immun-globulin	bei Exposition nichtimmuner, gefährdeter Personen	
Tollwut		präexpositionell bei Risikogruppen: Laborpersonal,	mehrmalige Grundimmunisierung und Boosterimpfung
	aktiv	Tierärzte, Jäger	nach Herstellerangaben
FSME		Naturherde in Österreich, Süd-Osteuropa, Süddeutschland Indikationsimpfung und Reiseimpfung	Grundimmunis.: 2 Injektionen, 3. Injektion 9.–12. Monat Auffrischimpfung alle 3 Jahre
Tuberkulose		exponierte, tuberkulin-negative Kinder	BCG-Impfung streng intrakutan
Hepatitis B		1. medizin. Personal, beruflich exponierte Personen, 2. Dialysepatienten, Risikopat. (z. B. Transplantation, häufige Blut- und Faktorensubstitution), 3. Sexualpartner von HBsAg-Trägern 4. Homosexuelle, Drogenabhängige, promiske Personen, Strafgefangene 5. „Sextourismus“ in HB-Endemiegebiete	Grundimmunisierung 0, 1., 6. Monat (schnellere Immunisierung möglich) und Boosterimpfung Kontrolle des Impferfolges erforderlich Wiederimpfung entsprechend dem aktuellen Antikörpertiter
		postexpositionell: ungeimpftes med. Personal, Neugeborene von HBsAg + Müttern	gleichzeitige kontralaterale HB-Immunglobulingabe
Hepatitis A		1. nichtimmunes med. Personal 2. Reiseimpfung 3. bei geringer Durchseuchung wünschenswerte Allgemeinimpfung, 4. bei Kontakt zu Hepatitis A	2 Impfungen in 14 Tagen oder 1 Monat, Auffrischimpfung nach 6–12 Monaten gleichzeitige kontralaterale Immunglobulingabe

Tabelle 27.4 Reiseimpfungen

Impfung gegen	Reiseziele	Anwendung
Meningokokken	enger Kontakt zur Bevölkerung in Indien, Nepal, Brasilien und tropischem Afrika	1. Injektion s.c. kein Abstand zu nachfolgenden Impfungen, kein Schutz vor Serotyp B
Cholera	nur wenn vom Einreiseland verlangt, von WHO nicht empfohlen	kein Abstand zu weiteren Impfungen
Gelbfieber	oft Pflicht für Afrika und Südamerika, Impfung durch autorisierte Impfstellen	Kinder < 1 J. nur in dringenden Fällen impfen 2 Wochen Abstand zu Lebendimpfstoffen 1 Woche Abstand zu Immunglob.
Typhus	Tropenreisen bei minderen hygien. Bedingungen	kein Schutz gegen S. paratyphi 3 Tage Abstand zu Polio, keine gleichzeitige Einnahme von Mefloquin, Antibiotika und Sulfonamiden

Anwendbar sind alle *Totimpfstoffe* (auch inaktivierter Polioimpfstoff nach Salk) und die Gabe von homologen Immunglobulinpräparaten.

Impfungen bei Dialysepatienten und Transplantatempfängern

Der Erfolg von Impfmaßnahmen wird durch den bei diesen Patientengruppen bekannten erworbenen Immundefekt unterschiedlicher Genese beeinträchtigt.

Die Hepatitis-B-*Impfung* wird deshalb z. B. bei Dialysepatienten mit der doppelten Impfstoffdosis bis zum Nachweis einer protektiven Antikörperkonzentration durchgeführt, und häufigere Anti-HBs-Untersuchungen sowie Auffrischimpfungen sind nötig.

27.3.2 HIV-Infizierte

Trotz gelegentlicher Mitteilungen über Impfkomplikationen wird die HIV-Testung vor Anwendung von Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Bei bekannter HIV-Infektion sind allerdings folgende Besonderheiten zu beachten:

Der asymptomatisch Infizierte ist körperlich oft viele Jahre aktiv; nicht selten besteht ein besonderes Befürfnis nach Auslandsreisen. Auch dazu müssen versäumte Regelimpfungen nachgeholt und über Indikations- bzw. Reiseimpfungen entschieden werden. Eine Gefährdung des Impflings durch die Applikation von Impfantigenen sollte dabei unterbleiben. Die Gefährdung des HIV-Infizierten durch tropische Infektionen ist unverhältnismäßig groß.

Mit zunehmendem Immundefekt wird die Kontrolle der Antikörper wichtiger. Auch bei anamnestisch bekannter Infektionskrankheit bzw. ausreichender Impfung kann Immunität verloren gehen.

Ein immunologischer Grenzwert, bei dem eine Impfprotektion nicht mehr erzielt werden kann, ist nicht generell vorhersagbar. Ganz allgemein ist mit einer unzureichenden Impfreaktion zu rechnen, wenn die CD4-Zahl unter 300/µl absinkt.

Impfungen können mit einer regelmäßig vorgenommenen Immunglobulintherapie interagieren. Besonders aktive Impfstoffe werden deshalb erst 4 Wochen nach Immunglobulingabe appliziert, und die nächste Infusion sollte frühestens eine Woche später erfolgen.

In der Tabelle 27.5 werden *aktuelle Empfehlungen für Schutzimpfungen bei HIV-Infizierten* mit und ohne Zeichen einer Immunschwäche zusammengefaßt. Kritische Indikationen werden nachfolgend erläutert. Bisher existieren keine Beweise dafür, daß die durch Schutzimpfungen ausgelösten Immunreaktionen eine Progression der HIV-Krankheit induzieren.

Tuberkulose: Trotz der theoretisch möglicherweiser erhöhter Nebenwirkungsrate fehlt bis heute der schlüssige Beweis dafür, daß es bei asymptomatisch HIV-Infizierten nach BCG-Impfung zu Erkrankungen durch Impfkeime kommt. Bei hohem Tuberkuloseinfektionsrisiko kann der HIV-Infizierte ohne Immunschwächezeichen geimpft werden. Da die Impfreaktion T-zellvermittelt abläuft, ist jedoch eine sehr kritische Indikationsstellung angebracht. Von einigen Autoren wird die BCG-Impfung generell ab-

gelehnt und bei entsprechender Exposition die INH-Prophylaxe empfohlen.

Typhus: Die Impfung mit dem attenuierten Impfstamm Ty21a Berna kann durchgeführt werden. Eine Invasivität ist nicht beschrieben worden. Eine gleichzeitige Sulfonamid- oder Antibiotikatherapie darf nicht stattfinden.

Varizellen: Da Varizelleninfektionen bei HIV-infizierten Kindern besonders schwer verlaufen können, und Herpesviren zudem als Kofaktor der HIV-Replikation gelten, erscheint die Impfung sinnvoll. Im Erwachsenenalter ist die Durchseuchung sehr hoch. Die Infektionsimmunität geht aber bei fortgeschrittener HIV-Infektion verloren und wird durch Impfung mehrheitlich nicht reaktiviert. Bei Varizellen- oder Zosterexposition empfiehlt sich Varizellen-Zosterimmunglobulin oder eine Aciclovirgabe.

Masern: Die Impfung wird auch für symptomatisch HIV-infizierte Kinder empfohlen. Mit zunehmender Immunschwäche wird die Antikörperbildung jedoch ineffektiv. Ähnliche Probleme entstehen bei der Mumps- und Rötelimpfung.

Influenza: Daten zur Effektivität der Impfung (Minderung von Infekten der oberen Atemwege) liegen nicht vor; die Impfempfehlung ist somit unklar.

Hepatitis B: Die Hepatitis-B-Impfung ist für HIV-Infizierte wünschenswert. Bei Vorliegen einer Immuninsuffizienz ist die Antikörperbildung unzureichend und dadurch nicht zuverlässig. Die Titer sinken kurzfristig unter das protektive Maß ab.

27.3.3 Impfungen in der Schwangerschaft

Generell sollten alle erforderlichen Impfungen vor der Schwangerschaft erfolgt sein. Möglich und weitestgehend unbedenklich sind Tetanus- und Hepatitis-B-Impfung sowie bei entsprechender Exposition alle passiven Immunisierungen mit homologen Seren und die orale Typhusimpfung. Die Polioimpfung kann bei Notwendigkeit mit Totimpfstoff nach Salk erfolgen.

Impfungen mit sehr eingeschränkter Indikation sind:

Cholera: Die ohnehin problematische Impfung (Schutzrate ≥ 50 % bis zu 6 Monaten) ist in der Schwangerschaft zu vermeiden. Wegen der gesteigerten Motilität der glatten Muskulatur soll ein Abortrisiko bestehen (kapillaraktive Endotoxine im Impfstoff). Die Impfung ist in der Stillzeit möglich.

Tabelle 27.5 Impfempfehlungen für HIV-Infizierte mit und ohne Immunschwäche

Impfung gegen	Immunschwächezeichen nein	ja
BCG (lebend)	-/+	-
Polio		
Sabin (lebend)	-	-
Salk (tot)	+	+
Gelbfieber (lebend)	+	-
Typhus (lebend)	+	+/-
Varizellen (lebend)	-/+	-
Masern (lebend)	+	-/+
Mumps (lebend)	+	-
Röteln (lebend)	+	-
Tetanus (tot)	+	+
Influenza (tot)	-/+	-
Pneumokokken (tot)	+	+
Meningokokken (tot)	+	-
Hepatitis A (tot)	+	+
Hepatitis B (tot)	+	-/+
Pertussis (tot)	+	+
Tollwut (tot)	+	+

= -/+ keine eindeutige Indikation (siehe Text)

Gelbfieber: Nur bei strikter Indikationsstellung; dann statt 0,5 ml s.c. nur 0,1 ml intrakutan.

Influenza: Impfung nur für Risikopatienten (z. B. Herzfehler); Infektprophylaxe eventuell mit Humanimmunglobulin (s. 27.4).

Kontraindiziert sind alle übrigen Lebendimpfstoffe, auch wenn embryonale und fetale Schädigung nicht sicher belegt sind.

27.4 Grippeschutzimpfung

Weltweit ist die Influenza die häufigste Ursache saisonaler Exzeßmortalität bei Erkrankungen des Respirationstraktes. Besonders gefährdet sind dabei Menschen mit verminderter Immunabwehr oder mit chronischen Grundkrankheiten.

Ein erhöhtes Infektionsrisiko stellen die Personen dar, die in Sammelunterkünften einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt sind.

Folgende *Risikogruppen* sollten durch eine Grippeschutzimpfung aktuell geschützt werden:

- Personen über 60 Jahre
- Personen aller Altersgruppen mit einem erhöhten Risiko für influenzabedingte Komplikationen, insbesondere Personen mit chronischen Erkrankungen von Herz, Kreislauf, Lungen, Nieren, Stoffwechsel sowie mit Immunschwäche einschließlich Immunsuppression
- Personen in Seniorenheimen, Pflegeeinrichtungen, Abteilungen für chronisch Kranke, in Kinder- und Jugendheimen
- Kinder im Alter zwischen sechs Monaten und drittem Lebensjahr (insbesondere, wenn diese unter Langzeitbehandlung mit Acetylsalicylsäure stehen, da Risiko eines Reye-Syndroms)
- Ärzte und Pflegepersonal sowie Familienmitglieder, wenn enger Kontakt mit Grippekranken besteht.

27.5 Frühsommer-Meningo-Enzephalitisimpfung

Der Erreger der Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME) ist ein durch die Zecke Ixodes ricinus auf den Menschen übertragenes Flavivirus (s. Kap. 17.2.2.10.1).

Die Infektion verläuft häufig inapparent. Kommt es zur Erkrankung, so sind zwei Phasen zu unterscheiden. Nach einer Inkubationszeit von etwa zehn Tagen treten Symptome wie bei einem fieberhaften Infekt auf. Nach einem fieberfreien Intervall geht die Infektion in eine zweite Phase mit hohem Fieber und zerebraler Symptomatik über.

Die Endemiegebiete des FSME-Virus in Deutschland liegen in erster Linie im süddeutschen Raum. In Baden-Württemberg sind es die Flußtäler von Rhein und Neckar, besonders die Gebiete um Stuttgart und Tübingen. Dies gilt auch für die Gebiete längs der Donau und ihrer Zuflüsse. In Thüringen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt sind vereinzelte Infektionen beobachtet worden.

Eine aktive Impfung ist bei Personen indiziert, die in den Endemiegebieten regelmäßig in Feld und Wald arbeiten, also Landwirte und Waldarbeiter, Förster u. a. oder die sich im Urlaub dort aufhalten.

Man muß wissen, daß die begleitenden Hunde besonders von Zecken befallen werden und diese dann in die Wohnung mitbringen.

Der Impfstoff ist Formaldehyd-inaktiviertes FSME-Virus, das in Zellkulturen vermehrt wird. Die Impfung wird in drei Dosierungen verabreicht. Eine Wiederimpfung ist nach 3–5 Jahren angezeigt. Unerwünschte Wirkungen durch die Impfung sind selten. So kann besonders nach der ersten Impfdosis eine passagere Polyneuritis beobachtet werden.

27.6 Impfprophylaxe im Gesundheitsdienst

Etwa ein Drittel der im Rahmen von Berufskrankheitsverfahren entschädigten Erkrankungen entfallen auf verschiedene Infektionskrankheiten. Am häufigsten ist dabei die Hepatitis B, gefolgt von der Tuberkulose, der Hepatitis A, der Hepatitis C und den Varizellen. Unter den berufsbedingten Infektionskrankheiten ist die Hepatitis B am häufigsten, so daß umfangreiche Impflücken anzunehmen sind. Im Gegensatz zur Situation bei Hepatitis B, die eine Impfung bei allen Beschäftigten mit Blut- und Körperflüssigkeitenkontakt erfordert, sind für eine Hepatitis-A-Schutzimpfung besonders Beschäftigte mit Stuhlkontakt für eine Vakzinierung vorzusehen. Diese Gruppe umfaßt vor allem Kinderkrankenpflegepersonal, Krankenpflegepersonal auf Infektionsstationen, Reinigungspersonal, Kanalisations- und Klärwerkarbeiter, Beschäftigte in Laboratorien und (auch aus hygienischen Gründen) Küchenpersonal (Hofmann).

Weiterführende Literatur

Bundesgesundheitsblatt 1995, Heft 5, 108–114, Heymanns-Verlag, Köln

Emond, R. T., Rowland, H. A. K., Welsby, P.: Farbatlas der Infektionskrankheiten. Ullstein Mosby, Wiesbaden 1995

Hofmann, F.: Impfprophylaxe im Gesundheitsdienst. Vortrag 99. Tagung der Dtsch. Ges. Inn. Med., April 1993. Zusammenfassung in Med. Klinik 88, 1993, Supplement 1

Quast, U., Thilo W., Fescharek R.: Impfreaktionen, Bewertung und Differentialdiagnose. Hippokrates, Stuttgart 1993

Roitt, I., Brostoff, J., Male, D.: Immunology. Vierte Aufl., Mosby, St. Louis 1995

Schneeweiß, B.: Wann, wen gegen Grippe impfen? Ärztl. Praxis 5 (1994) pp. 1–2

Sachwortverzeichnis

A
AB0-Blutgruppensystem 54
AB0-Unverträglichkeiten 50
Abdomen, Untersuchung mittels Ultraschall 402
Ablation, transvenös-endokardiale 215
Abszeß, kalter 1033
–, perityphlitischer 454
Abt-Letterer-Siewe-Krankheit 666
Abwehr, spezifische 667
–, unspezifische 667
ACE-Hemmstoffe, Wirkungsprinzip der 186
Acetaminophen 1174
Achalasie 421
Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer 979, 1068
Adaptations-Syndrom, allgemeines 117
Addison-Krise 1159
Adenomatosis coli, familiäre 457, 458
Adipositas dolorosa 879
Adiuretinsekretion, Syndrom der inadäquaten 796
Adiuretinübersekretion 856
adrenogenitales Syndrom, kongenitales 830
Aerophagie 415
afferent loop syndrome 440
Afibrinogenämie 731
Agammaglobulinämie 704
Agranulozytose 638
AIDS, epidemiologische Situation 945
AIDS und Tuberkuloseinfektion 1018
AIDS-Arthritis 1071
Akanthozytose 616, 902
Akklimatisation 1151
Akromegalie 853
Akrozyanose 336
Aktinomykose 380, 992
Alder-Granulationsanomalie 638
Aldosteronome 829
Alkalose, hypokaliämische 799
–, metabolische 799
Alkoholabhängigkeit 1195
–, Einteilung nach Jellinek 1197
Alkoholabusus, Anämie bei 589
Alkoholentzugssyndrom, akutes 1198
–, Entstehung des 1196
Alkoholfolgekrankheiten 1200
Alkoholhepatitis, akute 508
Alkoholintoxikation, akute 1197
Alkoholismus, Begriffsbestimmung 1195
Alkoholkardiomyopathie 227
Alkoholkarenz 1198
Alkoholmißbrauch 1195
–, Betreuungsstrategie 1201
Alkoholtoleranz 1196
Allen-Test 316
Allergenbestimmung, in vitro-Methode zur 373
Allergenkarenz 65
Allergenteste, inhalative 373
Allergie 61
–, mykogene 993
Alpha-Methyldopa-Typ 621
Alpha-Thalassämie 590
Altershyperthyreose 814
Altersulkus 429, 435
Alveokokkose 1009
Alveolitiden 380
–, exogen allergische 381
Alveolitis, kryptogene fibrosierende 381
Amaurosis fugax 314
Amino-Gluco-Phosphatdiabetes 1114
14C-Aminopyrintest 484
Aminosäurenstoffwechsel, hereditäre Störungen des 906
–, Störungen des 905
Amöben-Meningoenzephalitis 998
Amöbiasis 997
Amöbom 997
Amphetamin-Derivate 1175
Amyloid, Ablagerung von 904
Amyloidose 904
–, primäre 715
Analfissuren 465
Analfisteln 465
Analkanal, endoskopische Untersuchung 403
Analkarzinom 465
analytische Beurteilung 81
analytische Phase 81
Anämie, renale 618
–, aplastische 602
–, bei chronischer Niereninsuffizienz 617
–, Einteilung der 580
–, endokrine 601
–, hämolytische 606
–, immunhämolytische 619
–, immunhämolytische, durch Medikamente 621
–, megaloblastäre 593
–, nach Blutung 582
–, nichtsphärozytäre hämolytische 613
–, refraktäre 650
–, refraktäre mit Ringsideroblasten 650
–, sideroblastische 588
Anamneseerhebung, Methodik der 4, 12
–, technische Hilfsmittel bei der 14
Anamnesefragebogen 14
Anästhesietechniken 38
Aneurysma 332
–, Ruptur des 333
–, Symptomatik des 334
Aneurysmen, dissezierende 333, 334
–, echte 333
–, falsche 333
–, Prognose von 333
Angelhakenmagen 425
Angina pectoris 1164
–, atypische 270
–, instabile 280
–, Therapie bei 274
–, typische 269
Angina Plaut-Vincent 990
Angiographie, brachiozephale 318
angiokardiographische Techniken 149
Angiopathien, nichtobliterative arterielle 332
Angioplastie, perkutane transfemorale 325
Angioskopie 128
Angiotensin-Converting-Enzym 1095
Angstsyndrome 112, 113
Anhiebsdiagnose 6
Ankylostomatidose 1015
Anorexia nervosa 98, 869
Anpassungs-Syndrom, allgemeines 117
Antazida 434
Anthrax 975
Anti-Cardiolipin-Syndrom 1084
Anti-dsDNA-Antikörper 1073
Antiestrogene 56
Anti-Phosphorlipid-Syndrom 1084
Anti-Proteinase-3-Antikörper 1089, 1090
Anti-Synthetase-Syndrom 1079
Antiandrogene 57
Antiarrhythmika 212
antiarrhythmische Therapie 292
Antibiogramm 31
Antibiotika, Angriffsmöglichkeiten der 30
–, Applikation von 30
–, bei eingeschränkter Nierenfunktion 33
–, Beurteilungskriterien für 30
–, Einteilung der 29
–, Elimination der 30
–, in der Schwangerschaft 34
–, Verabfolgung als Prophylaxe 32

–, während der Laktation 34
–, Wirkungsspektrum der 30
–, zytostatische 53
Antibiotikatherapie, Probleme der 31
Antibiotikum, Absorption des 30
Antidotbehandlung 1172
Antifibrinolytika 737
Antihistaminika 65
Antihumanglobulin-Test 620
Antikoagulantien 68
–, orale 69
Antikoagulantientherapie, Indikationen 68
–, Kontraindikationen 68
–, Nebenwirkungen der 70
Antikoagulation, primär prophylaktische 738
–, therapeutische 69
Antikörper, antinukleäre 1073
antineoplastische Substanz, unerwünschte Wirkungen 54
Antiprogestine 57
Antirheumatika, nichtsteroidale 1047
antirheumatische Pharmaka 1048
Antithrombin-III-Mangel 738
–, angeborener 738
antithrombotische Therapie 68
Antituberkulotika, Kontraindikationen 1036
–, Medikamenten-Resistenz 1036
–, Nebenwirkungen 1036
Antrumgastritis 426
Antrumresektion 434
Anzeigepflicht, internationale 919
Aortenbogensyndrom 328
Aorteninsuffizienz 248
Aortenisthmusstenose 264
Aortenklappenstenose, atherosklerotische 245
Aortenstenose 245
–, kongenitale 245
–, rheumatische 245
Aorto-Arteriographie 317
Apexkardiographie 161
Aphthen 414
Apoplexia cerebri 330
Appendizitis 453
Arachidonsäuremetabolismus 720
Arbeitsdiagnose 5
Arboviren 937
Armvenenthrombosen 342
Aromatasehemmer 56
Arrhythmien, benigne 206
–, Einteilung der 205
–, maligne 207
–, potentiell maligne 206
Arteria cerebri media-Syndrom 329
Arteria hepatica, Darstellung der 486
Arterien, Krankheiten der 311
Arteriitis temporalis 1092
arterio-venöse Fistel 394
Arteriolosklerose 768
Arteriosclerosis obliterans 337
–, Begleiterkrankungen der 323
Arteriosklerose, Pathogenese der 321
Arthritiden, bakterielle 1069
–, enteropathische 1063
–, infektiöse 1069
–, virale 1070
Arthritis urica 911, 1070
Arthritis, bakterielle 1069
–, durch Borrelien 1068
–, juvenile chronische 1056
–, multilans 1058
–, psoriatica 1058
–, reaktive 1064
–, rheumatoide 106, 1050
–, Röntgenzeichen der 1045
–, Sonderformen der rheumatoiden 1056
–, Zeichen einer 1045
Arthropathie, intestinale 1063
Arthrosis deformans 1095
Arthroskopie 1044
Arthus-Reaktion 63
Arzneimittelallergie 34
Arzt-Patient-Beziehung 4, 107
ärztliches Gespräch 11
ärztliches Handeln 1
Asbestexposition, Möglichkeiten der 384
Asbestose 384
Ascorbinsäure 561
Askaridose 1013
Aspergillom 379, 994
Aspergillus-Infektion 379
Aspirationspneumonien 367
Aspirin-like-Defekt 731, 732
Asthma bronchiale 104, 372, 1156
–, allergisches 372
–, Basistherapie 66
–, nicht allergisches 372
–, Schweregrade 374
Asthma cardiale 1156
–, schlafgebundenes 1186
Asthmaanfall 64
Aszites, hepatogener 532
–, Pathogenese des 533
Atembreite 358
Atemfunktion, Sicherung der 1169
Atemgeräusche 359
Atemgymnastik 67
Atemnot, akute 1156
–, im Kindesalter 1157
Atemnotsyndrom des Erwachsenen 354
– des Neugeborenen 354
Atemregulation, schlafbedingte Störungen der 1187
Atemwege, Totraum der 352
Atmen, amphorisches 360
–, pueriles 360
Atmung, kostale 354
–, Pathophysiologie der 356
–, Physiologie der 352
–, Typen der 354
Atmungsorgane, Anatomie der 349
Atmungsstörungen, schlafbezogene 1187
Atmungstypen, Terminologie der 356
Auer-Körper 652
Aufgabenstellung des Arztes 1
Aufklärungspflicht 22, 23
Auflichtmikroskopie 317
Auflösungsvermögen einer Methode 82
Autoantikörper, bithermische 619
–, vom Kältetyp 619
–, vom Wärmetyp 619
Autoimmunthyreoiditis 820
Autoregulation in den Gefäßgebieten 312
AV-Block 202
Axillarvenenthrombose 342
Azidität, Reduktion durch H_2-Rezeptorantagonisten 418
Azidose, metabolische 799
–, respiratorische 799

B
B-Bild-Sonographie 317
bacterial overgrowth syndrome 440, 442, 445
Bakterienruhr 963
Bakteriurie, asymptomatische 783
Balantidiose 997
Balantidium-Infektion 997
Balkangrippe 955
Ballaststoffe 562
Ballon-Mitralvalvuloplastie, perkutane 240
Ballonpumpe, intraaortale 129
Bandwurmbefall 1008
Bang-Krankheit 971
Barrett-Ösophagus 418, 423
Basisantihypertensiva 303
Basisflüssigkeitsbedarf 564
Basistherapeutika 1048
Basophilenleukämie, chronische 646
Bassen-Kornzweig-Syndrom 902
Bauchaortenaneurysma 333
Bauchspeicheldrüse, Funktionen der 465
Baustoffwechsel 866
Beatmungsbronchoskopie 362
Bed-side-Test 47, 623
Befunderhebung 19
Begleitperikarditis 282
Beinvenenthrombose, tiefe 341
Belastungs-EKG 159
Belegzellautoantikörper 596
Bequemlichkeitsdiagnosen 11
Bernard-Soulier-Syndrom 731
Beschwerden, Befunde ohne 6
–, pathognomonische 3
Beta-Rezeptor-Adenylatcyclase-system 173 f.
Beta-Rezeptorenblocker 213
Beta-Thalassämie 590
Betriebsstoffwechsel 866
Beurteilung, longitudinale 83
–, transversale 84
Bewußtseinsstörungen 1159
Bigeminus 203

Bilharziose 1012
Bilirubinstoffwechsel 520
Billroth II, Resektion nach 439
Bing-Horton-Syndrom 1209
Biotin 558, 560
Biotransformation, Prozeß der 482
Bläschenatmen 359
Bland-White-Garland-Syndrom 265
Blastenschub 641
–, terminaler 644
Blastomykose 995
Bleivergiftung, chronische 589
Blitzdiagnosen 6
Blutausstoß, Umwandlung des rhythmischen 312
Blutbildung 570
–, Störungen der 584
Blutdruck 128
–, Messung des 141, 316
Blutdruckkrisen 835
Bluterbrechen 424, 1160
Blutfarbstoff, Abbau des 608
Blutfluß, zerebrale Darstellung 318
Blutgruppen 43
Blutgruppenbestimmung 45
Blutplasma, Proteine des 698
Blutplättchen, Aktivierung der 719
–, Formwandel der 719
–, Gefäßwand und 719
–, Interaktion 719
–, Lebensdauer 719
–, Referenzbereich 719
Blutstillung 717
Blutstromvolumen 312
Bluttransfusion, autologe 43
–, Durchführung der 48
–, Indikationen 48
–, Kontraindikationen 48
Blutung, gastrointestinale 424
–, intrazerebrale 1163
–, obere gastrointestinale 1160
–, Prognose bei gastrointestinaler 424
Body-Maß-Index 557
Booster-Effekt 672
Bordetella pertussis, Infektion mit 987
Bornholm-Krankheit 936, 1093
Borrelia-burgdorferi-Infektion 915, 978
Borreliosen 977
Botulismus 979
Bouchard-Arthrose 1095, 1096
Braune Tumoren 1117
Brill-Zinsser-Krankheit 955
Broca-Gewicht 557
Broca-Index 876
Bromsulphthalein, Belastungstests mit 482
Bronchialatmen 359
Bronchialkarzinom 389
–, kleinzelliges 392
–, nichtkleinzelliges 392
Bronchialsystem, schematische Darstellung 350
Bronchiolitis 365
Bronchiolitis obliterans 365
Bronchitis, akute 364
Bronchodilatatoren 66
Bronchographie 362
Bronchophonie 360
Bronchopneumonie 365
bronchus associated lymphoid tissue (BALT) 672
Bronzekrankheit 824
Brucella-Infektionen 971
Brustkorbformen 357
Budd-Chiari-Syndrom 530, 1084
Bulimia nervosa 99, 869
Burkitt-Lymphom, Entstehung des 929
Bursitis, eitrige 1142
Bursopathie, Entwicklung der 1142
Bypass-Chirurgie 279
Bypass-Technik 325

C
Calciferol 562
Campylobacter jejuni 969
Campylobakteriosen 969
Camurati-Engelmann-Syndrom 1127
Candidose 379, 993
Canicolafieber 976
Cannabis, chronischer Mißbrauch 1176
Cannabisdrogen, psychotrope Wirkung 1175
carcino-embryonales Antigen 413
Chagas-Krankheit 1004
Cheilitis 414
Cheilosis 414
Chemolitholyse 546
Chemoprophylaxe 32, 919
Chemotherapeutika, antibakterielle Wirksamkeit 32
–, bei eingeschränkter Nierenfunktion 33
–, Wirktyp der 923
Chemotherapie, antibakterielle 29, 30, 923
–, antimykotische 925
–, antivirale 924
–, Nebenwirkungen der antibiotischen 33, 34
–, präventive 32
Chiragra 909
Chlamydia pneumoniae 956
Chlamydia psittaci 956
Chlamydien-Infektionen 956
Cholangio-Pankreatikographie, endoskopische retrograde (ERCP) 471
Cholangiographie, endoskopische retrograde 544
–, perkutane transhepatische 544
Cholangitis 548
–, akute 549
–, chronisch-destruktive nichteitrige 498
–, chronische 549
–, primär sklerosierende 549
Cholegraphie, intravenöse 542
–, orale 542
Cholelithiasis 544
Cholera 988
Cholera fulminans 989
Cholera sicca 989
Cholestase, extrahepatische 523
–, intrahepatische 523
Cholestasesyndrom 480
Cholestasezeichen 480
Cholezystektomie 547
Cholezystitis 547
Chondrodysplasie 1125
chondrogene Tumoren 1129
Chondrosis dissecans 1136
Choriomeningitis, lymphozytäre 941
Chronic-fatigue-Syndrom 1186
chronische Hypokaliämie 800
Churg-Strauss-Vaskulitis 1091
Chylomikronensyndrom 901
Chyloperikard 232
Citrobacter-Infektionen 965
Claudicatio intermittens 313
Clostridia-Infektionen 979
Clusterkopfschmerz 1209
Cobalamin 558, 560
Cocain 1176
Cocain-Mißbrauch 1176
–, Komplikationen nach 1176
Coccygodynie 465
Coeliacographie 486
Coeruloplasmindefekt 706
Cokzidioidomykose 380
Colitis ulcerosa 105, 454
Colon irritabile 110
Colon, retrograde Kontrastdarstellung des 407
Coma diabeticum 890, 1159
Coma hepaticum 537
Conjunctivitis allergica 63
Conn-Syndrom 829
Coombs-Test 621
–, direkter 47
–, indirekter 46
–, Prinzip des 47
Coping, maladaptives 115
Coping-Forschung 107
Cor pulmonale 293
–, akutes 293
–, chronisches 296
–, drei Schweregrade 297
Cor pulmonale acutum 293
Cor pulmonale chronicum 293
Cori-Kreislauf 880
Coxsackie-Virus-Infektion 935
CREST-Syndrom 1077
Creutzfeld-Jakob-Krankheit 953
Croup-Syndrom 1157
Cruveilhier-von-Baumgarten-Syndrom 531
Cumarine 69
Cumarineffekt, Hemmung des 71
Cumarinnekrose 70
Cumarintherapie, Steuerbarkeit der 70

Curling-Ulkus 427
Cushing-Schwellendosis 41
Cushing-Syndrom 828
–, exogenes 40, 828
CW-Doppler-Sonographie 317
Cystinsteine 443, 788
Cystinurie 443, 905

D
D-Merkmal, Nachweis des 45
Da Costa-Syndrom 111
Darm, Durchblutungsstörungen des 451
Darmmilzbrand 975
Dauerdialysebehandlung 779
decay accelerating factor, Mangel an 616
Defäkographie 462
Defektpathoproteinämien 704
Defibrillator, automatischer implantierbarer 214
Dehydration 793
Dehydratationszustände, Symptomatik 795
–, Ursachen 795
Dengue-Fieber 940
Dermatomyositis 1078
Desensibilisierung 67
Desinfektion 919
Detoxikation, primäre 1169
–, sekundäre 1170
Detoxikationsverfahren, apparatives 779
Diabetes insipidus 856
Diabetes mellitus 835, 880
–, Virusgenese des 882
Diabetes, insulinabhängiger 882
–, manifester 885
–, nichtinsulinabhängiger 883
–, renalis 895
Diabeteseinstellung 323
Diagnose, Aufklärung über die 11
–, Bausteine für die 2
–, Bezeichnung der 9
–, krankheitszentrierte 3
Diagnosefindung, Ziel einer 3
Diagnosestellung, Prinzip der 5
–, taktisches Vorgehen 2
–, Vorbemerkungen zur 1
Diagnosis ex juvantibus 10
Diagnostik, sequentielle 2
diagnostische Maßnahmen, Schädigung durch 19
Dialyse, psychosoziale Faktoren 782
Diarrhoe 463
Diathesen, thrombophile 737
Dickdarm, Entzündungen 453
Dickdarm, Funktionen 452
–, Geschwülste 457
–, Krankheiten 452
–, Laboruntersuchungen 411
Dickdarmkrebs, Symptome 459
Diffusion 352
Digitalisintoxikation 185
Digitalisnebenwirkungen, Behandlung von 185
Digitalisüberdosierung 185
Digitus mortuus 336
Diphtherie 973
–, toxische 974
Diphyllobothriose 1010
disseminierte intravasale Gerinnung, Initialphase 736
–, späte Phase 736
Diurese, forcierte 1171
Divertikel, epiphrenische 416
–, erworbene 452
Divertikulose 453
Dolichokolon 452
Doppler-Sonographie 128, 318
Downregulation der β-Rezeptoren 172
Drepanozytose 592
Dressler-Syndrom 282
Drogennotfälle 1175
Ductus arteriosus persistens 261
Dumping-Syndrom 440
Dünndarm, Blutungen im 442
–, bösartige Geschwülste 448
–, Entzündungen des 442, 446
–, Fehlbildungen 449
–, Funktionen des 441
–, Geschwülste des 448
–, gutartige Geschwülste 448
–, Kontrastdarstellung des 407
–, Krankheiten des 441
–, Krankheiten mit Malabsorption 443
–, Laboruntersuchungen 410
–, maligne Lymphome 448
–, Tuberkulose des 448
Dünndarmresektion 446
Duplexsonographie 128, 317
Durchblutungsstörung, akrale 315
–, akute arterielle 331
–, akute zerebrovaskuläre 329
–, arterielle, therapeutischer Stufenplan 324
–, chronische arterielle 319
–, funktionelle 335
–, organische arterielle 319
Durchschlafstörungen 1184
Dysäquilibriumsyndrom 777
Dyschezie 462
Dysfibrinogenämien, prothrombogene 738
Dysostosen 1128
Dysphagie 415, 424
–, Differentialdiagnose der 415
–, krikopharyngeale 415
–, ösophageale 415
–, oropharyngeale 415
–, Ursachen der 415
Dysplasie, angeborene fibröse 451
Dyspnoe, bei Belastung 355
–, chronische 355
–, in Ruhe 355
Dyspnoeformen 356
Dysproteinämien 703
Dyssomnien 1184
Dystrophia adiposogenitalis 879
Dystrophie, trockene 868
early gastric cancer 436

E
Ebola-Virus-Krankheit 941
Echinokokkose 1009
ECHO-Viren, Infektionen durch 937
Echokardiographie 127, 162
–, dreidimensionale 164
–, transösophageale 165
Effort-Syndrom 111
Eigenblutspende, Stellenwert der 63
Einflußgrößen 80
–, beeinflußbare 80
Eingriff, Definition des 23
–, Risiken des 23
Einschlaf- und Durchschlafstörungen 1192
Eisenabsorption 585
Eisenbedarf des Erwachsenen 585
Eisenmangel, Diagnose eines 586
–, larvierter 586
–, latenter 586
–, prälatenter 586
Eisenmangelanämie 584
Eisenmenger-Reaktion 259
Eisenüberladung 51
Eiswasser-Provokationstests 315
Eiswürfeltest 623
Eiweißmangel 557
Eiweißsynthese, Störungen der 1168
Eklampsie 1162
Elektroakupunktur 39
Elektrokardiographie 142
Elektrolythaushalte, Störungen des 799
Elektrostimulation 38
Elephantiasis 346
Elliptozytose, hereditäre 613
Embolie, arterielle 331 f., 1161
Emiozytose 881
Empfindlichkeit, diagnostische 85
Endangiitis obliterans 326
Endarteriektomie 325
Endobrachyösophagus 418
Endokarditis, akute infektiöse 219
–, eosinophile 227
Endokard, Erkrankungen des 218
–, Hautmanifestationen 220
–, subakute infektiöse 219
Endomykosen des Atemtraktes 378
Endomyokardbiopsie 151
Endomyokardfibrose 227
Energieversorgung, Störungen der 1168
Enteritis, akute 446
–, chronische 446
Enteritis-Salmonellen, Lokalinfektionen durch 963
Enteritis-Salmonellosen, septische Verlaufsform 963
Enterobiose 1015
Enteropathie, Gluten-induzierte 444
Entfettungskur 877
Entscheidungsfindung, diagnostische 2

Entscheidungsgrenze 85
–, Wahl der 87
Entscheidungstafel 86
Entstauungsmaßnahmen, physikalische 347
Entwesung 919
Entwicklung eines Entzugssyndroms 1196
Entzugserscheinungen 1196
Enzephalopathie, hepatische 537
Eosinophilenleukämie, chronische 647
Epicondylitis humeri 1099
Epidermolysis acuta toxica 985
Epitheloidzellgranulome 1023
Erbrechen, Ursachen 424
Ergometrie 157
Erklärungsmodelle, psychosomatische 94
Erkrankungen, meldepflichtige 922
–, Stadieneinteilung 9
Ernährung, Indikation zu einer parenteralen 564
–, künstliche 564
–, künstliche enterale 566
–, leberinsuffizienter Patienten 566
–, niereninsuffizienter Patienten 565
Erregerzuordnung 31
Erregungsbildung, Störungen der 196
Erregungsleitung, Störungen der 197
Erysipel 346, 982
Erysipelothrix-Infektionen 974
Erythema chronicum migrans 1068
Erythema infectiosum acutum 944
Erythema migrans 978
Erythroblastenausschwemmung 629
Erythroleukämie 629
Erythromelalgie 338
Erythroprosopalgie 1209
Erythrozyten, Zählung der 574
Erythrozyten-Enzymopathien 611
Erythrozytenabbauort, Bestimmung 573
Erythrozytendurchmesser, Verteilungskurve der 574
Erythrozytenkonzentrat, gewaschenes 49
Erythrozytenlebenszeit, Bestimmung der 573
Erythrozytensubstitution 49
Erythrozytopoese, ineffektive 597
–, Erkrankungen der 570
–, Gliederung der 572
Escherichia coli, Enteritis durch 964
–, Infektionen durch 964
Ethanolintoxikation 1174
Ethik der Indikation ärztlicher Eingriffe 19
Ethylenglycol, Intoxikationen mit 1175
Eunuchoidismus 841
–, idiopathischer 842
Euproteinämie 703
Evans-Syndrom 620
Exophthalmus, maligner 816
Exostosen, kartilaginäre 1126
Exspiration 354
extrakranielle arterielle Stenosen, Diagnostik 315
Extremitätenperfusion, Bestimmung der 316
Extremitätenvene, Thrombose einer tiefen 339
Extremwertkontrolle 85
extrinsic asthma 64

F
Fabry-Krankheit 904
Facies leonina 988
Fadenwurmbefall 1013
Fahrradergometrie 158
Faktor XII, Mangelzustände an 734
Faktor-XIII-Mangel 734
Farb-Doppler-Echokardiographie 164
Fasziitis, eosinophile 1077
faszikuläre Leitungsstörungen 203
Fasziolose 1010
Faustschlußprobe 316
Fehlernährung 556
Feminisierung, adrenale 833
Ferritin 584
Fettleber 512
Fettsucht 870
–, hypothalamische 879
–, regionäre 879
–, Sonderformen der 878
Fettsuchtbehandlung, operative Verfahren 878
Fibrin 720
–, proteolytischer Abbau 725
Fibrinablagerungen, intravasale 735
Fibrinmonomere 722
Fibrinolyse, Inhibitoren der plasmatischen 722, 726
Fibrinolysehemmung 718
Fibrinolysekapazität, verminderte 738
Fibrinolysesystem 725
–, Faktoren des plasmatischen 721
–, Schema des 723
–, Störungen im 738
Fibrinspaltprodukte, vermehrte Bildung 735
fibrogene Tumoren des Knochens 1130
Fibromyalgie 1186
Fibromyalgie-Syndrom 1097
Fibromyositis-Syndrom 1186
Fibroosteoklasie, tunnelierende 1116
Fibrose, Typ Hamman-Rich 381
Fibrositis-Syndrom 1097
Fieber, undulierendes 971
Filaridose 1016
Filarien, Befall mit 1016
Filtrationsrate, Bestimmung der glomerulären 744
Fingerkompressionstest 316
Fischbandwurmbefall 1010
Fistel, arterio-venöse 334
–, gastrokolische 446
Fleckfieber 955
Fluoreszenz-Videomikroskopie 317
Flush 838
Flüssigkeitsbewegungen, Schema der 794
Flüssigkeitsbilanz 744
Flüssigkeitsmenge, Störungen der 793
Flüssigkeitsräume, Schema der 794
Folat-Coenzyme 560
Folsäure 558, 560, 595
Formula-Diät, modifizierte 567
foveoläre Hyperplasie 435
Fölling-Krankheit 905
Frambösie 990
Frank-Starling-Kurve 170
Freisetzungsprodukte, thrombozytäre 719
Fremdanamnese 3
Fremdkörperaspiration 1157
Friedländer-Pneumonie 966
Fructoseintoleranz, hereditäre 895
Frühsommer-Meningo-Enzephalitis 938
FSME-Virus, Endemiegebiete 1222
Fundoplicatio 419
Fundus-Kardia-Resektion 439
Fusospirochätose 990

G
G-Zellen im Antrum 435
Galactosämie 895
Galactose-Belastung 482
Gallenblase, Untersuchungsmethoden der 540
Gallenfarbstoffe, Bildung der 609
–, enterohepathischer Kreislauf der 607
Gallensteinbildung 545
Gallensteinkolik 546, 1158
–, Therapie der 546
Gallensteinkrankheit 545
Gallenwege, Untersuchungsmethoden der 540
Gallenwegssystem, Dyskinesien des 550
–, Tumoren des 549
GALT 672
Gammopathie, monoklonale 703
Gangrän, diabetische 893
Ganzkörperschwingungen 1136, 1138
Ganzkörpervibration 1138
Gardner-Syndrom 435, 436, 458
Gargoylismus 904
Gasaustausch 352
Gasbrand 980
Gasödem 980
Gastrektomie, Spätfolgen der totalen 441
Gastrinbestimmung im Serum 409

Gastrinom 471
Gastritis 425
–, atrophische 426
–, chronische diffuse 425
–, phlegmonöse 425
–, reaktive 426
–, Typen der chronischen 426
gastro-ösophagealer Reflux 413
Gastroenteritis durch Ebola-Virus-Enterotoxine 985
Gastroenteritis, akute 425
gastroenterologische Durchuntersuchung 401, 402
Gastroenteropathie, exsudative 442
Gastropexie 418
Gastroptose 425
Gastroskopie 402
Gaucher-Krankheit 665
Gefäßauskultation 315
Gefäßdiagnostik, Grundlagen der 311
Gefäßerkrankungen, Einteilung 311
–, Einteilung der arteriellen 312
–, extrakranielle 328
Gefäßgeräusche 315
Gefäßobliterationen, Überbrückung von 325
Gefäßtonus, Regulation des 718
Gefäßverengung, funktionelle Krankheiten mit 335
Gelbfieber 940
Gelenkeinblutungen bei Hämophilie 733
Gelenkpunktion 1042
Gelenkschäden bei Preßluftantrieb 1136
Gerinnselretraktion 720
Gerinnung, disseminierte intravasale 735
–, Faktoren der plasmatischen 721
–, Inaktivierung der plasmatischen 724
–, Inhibitoren der plasmatischen 722
–, plasmatische 720
–, Rahmen der disseminierten intravasalen 729
Gerinnungsablauf, plasmatischer 718
Gerinnungsaktivierung, endogene 720
–, exogene 720
Gerinnungsinhibitoren, Aktivitätbestimmung plasmatischer 738
Gerinnungskaskade 722
Gerinnungsstörungen, erworbene plasmatische 734
Gerinnungssystem, Schema des 723
Gerstmann-Sträussler-Syndrom 953
Geschwülste des Dickdarms, bösartige 459
Geschwür, peptisches 427
–, atypisches peptisches 435
Gespräch mit dem Kranken 3
Gestagene 57
Gestationsdiabetes 883
Gestosen 782
Gesundheitsdienst, Impfprophylaxe im 1222
Gewebefaktor 718
–, Biosynthese des 718
Gewebeplasminogenaktivator 72, 725
Giardiasis 996
Gicht 908
–, primäre 908
–, sekundäre 908
Gichtanfall, akuter 909
Gichtphlebitis 909
Giftabsorption, Unterbrechung der 1169
Giftelimination, Beschleunigung der 1170
Giftentfernung 1169
Gingivahyperplasie 414
Gingivitis 413
Glaukomanfall 1163
Globalinsuffizienz, respiratorische 357
Globoidzell-Leukodystrophie 904
Glomerulonephritiden, Klassifizierung der 750
Glomerulonephritis bei Systemerkrankungen 758
Glomerulonephritis und Schwangerschaft 783
Glomerulonephritis, akute 752
–, chronische 755
–, fokal segmental proliferative 756
–, Formen der 750
–, membranöse 756
–, membranoproliferative 756
–, mesangioproliferative 756
–, rapid progressive 753
–, sklerosierende 757
–, Ursachen einer 751
Glomerulosklerose Kimmelstil-Wilson 763
Glucagonom 472, 838
Glucocorticoide, inhalative Applikation 66
Glucocorticosteroide, Anwendungsformen der 41
–, Behandlung mit 41
–, Schweregrad der unerwünschten Wirkung 40
–, Therapie mit 39
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel 614
Glucose-Galactose-Malabsorption 443
Glucosylceramidlipidose 665
Glycogenosen 895
Glycogenspeicherkrankheiten 895
Gonaden, Erkrankungen der 838
Gonadendysgenesie 847
Gonokokken-Arthritis 1069
Goodpasture-Syndrom 754
Granulom, eosinophiles 666
Granuloma gangraenosum 683
Granulomatose, eosinophile 666
–, epitheloidzellige 386
–, lymphomatoide 683
granulomatöse Kolitis 457
Granulozyten, Funktion 631
–, Zytomorphologie 631
Granulozytopenie 638
–, chronische 639
Granulozytopoese, Erkrankungen der 631
Granulozytopoese, Regulationsmechanismus der 635
Graser-Divertikel 452
Grazilissyndrom 1099
Grey-Turner's-Zeichen 467
Grundumsatz 866
Grundversorgung, psychosomatische 121
gut associated lymphoid tissue (GALT) 672
Guthrie-Test 905

H
Haarleukoplakie 946
Haarzellenleukämie 688
Haemophilus influenzae, Infektionen durch 987
Hakenwurmbefall 1015
hämatopoetisches System, Gliederung 571
Hämaturie, Differentialdiagnose 747
Hamman-Rich-Fibrose 381
Hämochromatose 515
Hämodialyse 1171
–, Prinzip der 779
hämodynamische Messungen 146
Hämoglobin, Bildung 575
–, Funktion 575
–, Synthese 575
Hämoglobinkonzentration, Bestimmung der 577
Hämoglobinopathien 592
Hämoglobinurie 587
–, paroxysmale nächtliche 615
–, traumatisch bedingte 617
Hämoglobinverbindungen, pathologische 578
Hämokonzentration 624
hämolytisch-urämisches Syndrom 728
hämolytische Anämie, extrakorpuskulär bedingte 617
hämolytische Krise, Ursachen 614
Hämoperfusion 1171
–, enterale Kohle- 1170
Hämoperikard 232
Hämophilie A 732
Hämophilie B 732
Hämophilie, Schweregrad der 733
Hämophiliegenetik 732
Hämoptoe 356
Hämoptysen 356
hämorrhagische Diathesen 727
Hämorrhoidalplexus, Thrombosen der 465

Hämorrhoiden 465
–, Beurteilung von 403
Hämostase, normale 717
–, physiologische 717
–, primäre 717
–, sekundäre 717
Hämostasestörung, hepatische 734
Hämotherapie, gezielte 48
Hand-Schüller-Christian-Syndrom 666
Haptenmechanismus 621
Harn, bakteriologische Untersuchung 746
Harnsäuresteine 788
Harnsteine 784
–, mineralogische Bezeichnung 786
Harnuntersuchung 744
Harnwegsobstruktion, häufige Ursachen der 788
Hartnup-Syndrom 443
Hasenpest 972
Hautfaltendickenmessung 876
Hautmilzbrand 975
Heberden-Arthrose 1095, 1096
Heberden-Knötchen 910
Heinz-Innenkörper 615
Helicobacter pylori 969
–, Infektion mit 426
Helminthosen 1006
Hemmkörper, Ausbildung von 734
Henderson-Hasselbalch, Gleichung von 799
Heparin, Wirkung von 68
Heparinkofaktor II 724
Heparintherapie 289
–, niedrig dosierte 69
Hepatitiden, chronische autoimmune 496
–, chronische virale 496
–, granulomatöse 499
Hepatitis A 488, 490
Hepatitis B 488
–, Prophylaxe der 495
Hepatitis C 488
Hepatitis D 488
Hepatitis E 488
Hepatitis, alkoholbedingte 507
–, chronische 495, 496
Hepatitis-A-Virus 488
Hepatitis-B-Impfung, für HIV-Infizierte 1221
Hepatitis-B-Virus 489
Hepatitis-C-Virus 490
Hepatitis-Delta-Virus 490
Hepatitis-E-Virus 490
Hermaphroditismus verus 846
Herpangina 936
Herpes 414
Herpes simplex, Infektionen durch 926
Herpesenzephalitis 927
Herpesstomatitis 414
Herz, Amyloidose des 227
–, Schallphänomene 136
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bedeutung der 127
–, Häufigkeit 321
–, Stadieneinteilung 313
–, Symptomatik 321
Herz-Kreislauf-Stillstand 1161
–, akuter 193
Herzangstsyndrom 110
Herzbeuteltamponade 232
Herzfehler, angeborene 253
–, azyanotische 253
–, zyanotische 253
Herzgeräusche 140
Herzinsuffizienz 168
–, Diagnostik der 180
–, Einteilung 178
–, hämodynamische Veränderungen 169
–, medikamentöse Therapie 183
–, Therapie bei akuter 187
–, Therapie bei chronischer 182
Herzkatheterdiagnostik, Risiken der 153
Herzkatheteruntersuchung 145, 149
Herzklappenfehler 236
Herzkrankheit, koronare 103, 265
Herzminutenvolumen, periphere Umverteilung 177
Herzneurose, phobische 113
Herzrhythmusstörungen 195
–, Therapie bei 212
–, ventrikuläre 202
Herztransplantation 187
hiatus leucaemicus 656
Hiatushernie 418
–, paraösophageale 419
Hinterstrangstimulation 38
Hirninfarkt 330, 1163
Hirnszintigraphie 320
Hirsutismus 833
Histiocytosis X 666
Histiozytose 666
Histomorphometrie, dynamische 1105
Histoplasmose 380, 994
Hitze, Wirkungen von 1150
Hitzearbeit 1150
Hitzebelastung 1149
–, akute 1150
Hitzschlag 1150
HIV-assoziierte Enzephalopathie 949
HIV-assoziierte Erkrankungen 944
–, Diagnostik 950
HIV-Infektion 944
–, Klassifikationssystem der 947
–, opportunistische Erkrankungen 946
HIV-Infizierte, Betreuung von 951
–, Impfempfehlungen für 1221
Hochsegmentierung, konstitutionelle der Neutrophilenkerne 638
Hodgkin-Lymphome 674
Hoigné-Syndrom 34
Hormonbildung, ektopische 863
Hormone, wachstumshemmende Wirkung 55
Hörbereich des Menschen 1133
Hörschutzmittel 1135
Hörschwellenverschiebung, irreversible 1133
–, reversible 1133
HPT, sekundär 1117
–, tertiärer 1117
humanes Herpesvirus 6
Hundeseuche 976
Hunger, absoluter 867
Hungerödem 868
Hungerversuch 837
Husten 355
–, mit Auswurf 355
–, produktiver 355
Hyper-α-Lipoproteinämie 901
Hyperämie, reaktive 315
Hyperbilirubinämie 518, 528
Hypercalcämie 800
Hypercalcitonismus 821
Hypercalcurie 788
Hypercholesterolämie 896
Hypercortisolismus 828
hypereosinophiles Syndrom 647
Hyperfibrinolyse 736
–, primäre 735
Hyperhydration 793
Hyperhydrationszustände, Symptomatik 796
–, Ursachen 796
Hyperinsulinismus 836
Hyperkaliämie 797
–, Elektrokardiogrammveränderungen 794
–, Korrektur der 801
Hyperkoagulabilität 738
Hyperlipämie 896
Hyperlipazidämie 896
Hyperlipidämie 896
–, Remnant- 900
Hyperlipoproteinämie 322
–, familiäre kombinierte 900
–, primäre 899
–, sekundäre 899, 902
Hypermagnesiämie 798
Hypernatriämie 796
Hyperparathyreoidismus 858, 861
–, intestinal bedingter sekundärer 1120
–, primärer 861, 1116
–, sekundärer 863, 1102
–, tertiärer 863
Hyperphosphatämie 799
Hyperprolactinämie 855
Hyperproteinämie 703
Hypersomnie 1184
Hypersplenie-Syndrom 534
Hyperthermie 1150
–, Todesfälle bei 1150
Hyperthyreose, Formen 812
Hyperthyreosis factitia 813
hypertone Dehydration 800
Hypertonie 298
–, Einteilung der 301
–, essentielle 102
–, fixierte pulmonale 259
–, portale 528

–, pulmonale 293
–, schwangerschaftsinduzierte 1162
Hypertonieformen 300
Hypertonustherapie 322
Hypertriglyceridämie 896
–, familiäre 901
Hyperuricämie 908
Hyperventilations-Syndrom 110, 113
Hyperventilationstetanie 1163
Hypervitaminose 562
Hypervolämie 795
Hypocalcämie 800
Hypoglycämie 889, 895
Hypogonadismus des Mannes 841
Hypogonadismus, primärer 841
–, sekundärer 841
Hypokaliämie 797
–, Elektrokardiogramm-veränderungen 794
–, Korrektur der 801
Hypokoagulopathien 732
–, hereditäre 732, 734
Hypolipoproteinämien 902
Hypomagnesiämie 798
Hyponatriämie 795
–, isovolämische 795
Hypoparathyreoidismus 859
Hypophyse, Tumoren der 852
–, Unterfunktion der 849
Hypophysenfunktion, Beurteilung der 849
Hypophyseninsuffizienz, globale 849
Hypophysentumore, endokrin inaktive 853
Hypopituitarismus, selektiver 851
Hypoproteinämie 703
Hyposensibilisierung, Ziel der 67
Hyposensibilisierungsbehandlung 375
Hypothyreose, Anämie bei 601
–, kindliche 818
–, primäre Formen 816
–, sekundäre Formen 816
hypotone Dehydration 800
Hypotonie, arterielle 309
–, idiopathische orthostatische 834
–, orthostatische 309
Hypoventilation, primäre alveoläre 1187
–, sekundäre alveoläre 1187
Hypovolämie 795

I
Idiosynkrasie 28
Ikterus 518
Ikterusformen 521
Ileitis terminalis oder regionalis 446
Ileitis, Formen der 447
Ileus 449, 1158
–, Formen des 449
–, funktioneller 449
–, mechanischer 449
–, spastischer 449
Immunantwort, allergische 61
Immungastritis 596
Immunglobuline, Kennzeichnung und Klassifizierung der 702
Immunglobulinmangelsyndrom 704
Immunhämolyse 618
Immunhyperthyreose 812
Immunisierung, passive 918
–, Prinzip der aktiven 918
Immunkomplexe, Auftreten von 63
Immunkomplexmechanismus 621
Immunkomplexnephritis, Entstehung einer 751
immunologische Reaktionstypen 61
Immunozytom 689
Immunsystem, humorales 670
–, zelluläres 668
Immuntherapie 67
Immunthrombozytopenien 729
Impfindikationen, eingeschränkte 1218
Impfreaktion, unzureichende 1220
Impfung, bei Dialysepatienten 1220
–, bei HIV-Infektion 1220
–, bei Transplantatempfängern 1220
–, für HIV-infizierte Kinder 1221
–, vor der Schwangerschaft 1221
Indikationsimpfungen 1217
Indikatorenzyme, Aktivitäts-erhöhung der 480
Infektionen, opportunistische 915
Infektionsbekämpfung 918
Infektionskrankheiten, zyklische 918
Infektionskrankheiten,Grundtypen der 917
Infektionslehre, Grundbegriffe der 916
Infektionsprophylaxe 32
Infektionsverhütung 918
Infektionswege, Unterbrechung der 919
Infektsteine 788
Influenza 931
Infrarotstrahlung 1145
Infusionstherapie 42, 564
–, Empfehlungen zur 565
Infusionsurographie 748
Inhalationsallergene 63, 372
Innenohrschaden 1134
–, lärmbedingter 1134
–, Ursache 1135
innere Fisteln 446
Inselzelltumoren, endokrin aktive 838
Insomnie 1184
–, psychophysiologische 1191
–, Symptome der chronischen 1191
Inspiration 354
Insuffizienz, akute zerebro-vaskuläre 329
–, Einteilung der respiratorischen 357
–, latente respiratorische 357
–, manifeste respiratorische 356 f.
Insulinallergie 889
Insulinom 471
Insulinpräparate, gebräuchlichste 888
Insulinsekretion 881
Insulintherapie, Nebenwirkungen 889
Insult, akuter zerebrovaskulärer 330
International Normalized Ratio (INR) 727
Intersexualität 838, 846
intrinsic asthma 64
Invagination 449
ionisierende Strahlen, biologische Wirkung 1143
–, Folgen 1143
–, Summationswirkung 1144
Ischämie, akute mesenteriale 325
–, chronische mesenteriale 325
–, Zeichen der 313
Isospora-belli-Infektionen 1006
isotone Dehydration 800
Isotopennephrographie 744

J
James-Typ 205
Jarisch-Herxheimer-Reaktion 34 f.
Jet-Ventilation 362
Jodfehlverwertung 819
Jodination 805
Jodisation 805
Jodsalzprophylaxe 812, 819
Jugularvenenpulsschreibung 162

K
Kala-Azar 1004
Kalium-Antagonisten 213
Kaliumstoffwechsels, Störungen des 797
Kalkgicht 910
Kallmann-Syndrom 851
Kälte, Prävention gegen 1152
–, Reaktionen auf 1152
Kälteagglutininkrankheit, idiopathische 622
Kälteexposition, längerdauernde 1152
Kältehämoglobinurie, paroxysmale 624
Kalzinose, subkutante 1077
Kapillaroskopie 128
–, dynamische 317
Kaposi-Sarkom 948
Kardiodefibrillatoren 130
kardiologische Erkrankungen, Leitsymptome 132
kardiologische Untersuchungs-methoden 131
Kardiomyopathien 169, 223
–, dilatative 225
–, hypertrophe 224
–, restriktive obliterative 227
–, medikamentös bedingte 227
Kardiospasmus 421

Kardioversion 214
Karnofsky, Index nach 59
Karnowsky-Skala 10
Karotispulsschreibung 162
Kartagener-Syndrom 378
Karzinoid 448
Karzinoidsyndrom 838
Karzinom, hepatozelluläres 514
Kaskadenmagen 425
Katheter-Doppler-Sonographie 128
Katzen-Kratz-Krankheit 971
Kehlkopfdiphtherie 973
Keimdrüsenfunktion, Steuerung der 839
Keimdrüsentumoren, hormonbildende 845
Kenngrößen, Konzentration von 85
Keuchhusten 987
Kiel-Klassifikation 683
Kinderlähmung, epidemische 934
Kindling-Mechanismus 1196
Kinetosen 1139
Klappeninsuffizienz 339
Klappenöffnungsflächen 148
Klebsiella-Infektionen 966
Klebsiellen-Sepsisfälle 966
Kleidung, Isolationswert der 1152
klimakterisches Syndrom 844, 845
klimatische Faktoren, Krankheiten durch 1147
Klinefelter-Syndrom 842, 846
Knochen, Gesamtstabilität des 1103
Knochenanbau, Parameter des 1104
Knochendichte, Anomalien der 1126
Knochendysplasie, diaphysäre 1127
Knochendysplasie, fibröse 1126
Knochenerkrankungen, konstitutionelle 1125
Knochennekrosen, aseptische 1125
Knochenneubildung, Leistungsparameter der 1105
Knochenstruktur 1102
–, lamelläre 1103
Knochentumoren 1128
Knochenumbau, bei Hyperthyreose 1108
–, Lokalisation von 1105
Koagulopathien 727
Kohlenhydratstoffwechsel, Störungen des 880
Kohlenmonoxid, Intoxikation durch 578
Kokzidioidomykose 995
Kolitis, Antibiotika-induzierte pseudomembranöse 981
–, ischämische 451
Kollagenosen 1071
Kollateralkreislauf, portosystemischer 530
Kolon, irritables 464
Kolondivertikel 418
Koloskopie 405
–, Indikationen 405
Koma, ketoazidotisches 890
Kombinationskopfschmerz 1214
Komplikationen, iatrogene 19
Komplikationsbegriffe 19
Komplikationsdichte 22
Kompressionsstrumpfbehandlung 347
Konsiliardienste 120
Konstellationskontrolle 86
Kontagiosität 917
Kontaktphase, Gerinnungsfaktoren der 722
Kontrollproben 82
Konvektion 352
Kopfschmerz, akuter 1162
–, bei Arteriosklerose 1210
–, Differenzierungskriterien 1208
–, idiopathischer 1203
–, nach Schädel-Hirn-Trauma 1210
–, psychogener 1214
–, symptomatischer 1203
–, vertebragener 1213
–, zervikogener 1213
Kopfschmerzformen, Klassifikation 1204
Korangioplastie, perkutane transluminale 277
Koronarangiographie 151
Koronarangioplastie, perkutane transluminale 151
Koronaratherektomie 128
Koronarsegmente 150
Kostzuführung, enterale per Sonde 566
Körperinnentemperatur, Messung der 1150
Krampfanfall, tetanischer 859
Kraniopharyngeom 852
Krankenblatt, dokumentationsgerechtes 20
Krankenuntersuchung 19
Krankheiten, antitrope 5
–, Benennung der 9
Kreatininclearance 744
Kretinismus 819
–, endemischer 819
–, sporadischer 819
Kreuzprobe 45, 619
Krise, hämolytische 612
–, hypertensive 303, 1162
Kropfvorkommen, endemisches 812
Kryptokokkose 380, 994
Kryptorchismus 843
Kryptosporidiose 1005
Kuhpocken 931
Künstliche Niere 779
Kwashiorkor 557, 868

L
Laborbefund, Erstellung eines 78
–, Interpretation des 83
–, Validität von 86
Lactasemangel 444
Lactosebelastung 411
Lambert-Eton-Syndrom 392
Lamblia-Infektion 996
Lambliose 996
Langerhans-Zell-Granulom 666
Langerhans-Zell-Granulomatose 666
Langzeitversuch nach Ratschow 316
Laparoskopie 486
–, Kontraindikationen 487
Lärm 1133
–, Einwirkung auf das Innenohr 1133
Lärmqualitäten 1133
Lärmschwerhörigkeit 1134
Lärmwirkungen, extraaurale 1135
Laser 1146
Laser-Doppler-Flowmetrie 317
Laserangioplastie 153
Laserpunktur 39
Lassa-Fieber 941
Laufbandergometrie 315
Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom 879
Läuserückfallfieber 978
Lavage, bronchoalveoläre 363
Leber, Ethanolabbau in der 506
–, Funktionsdiagnostik 478
–, Untersuchungsmethoden der 476
Leber-Haut-Zeichen 476, 477
Leberabszeß 513
Leberausfallkoma 537
Leberbiopsie, Komplikationen 487
–, perkutane 486
Leberblindbiopsie 486
Leberfunktionsproben, konventionelle 479
Leberfunktionstests, spezielle 483
Leberkarzinom 514
Leberperkussion 478
Leberschäden, alkoholbedingte 504
–, arzneimittelbedingte 508
–, chemisch-toxische 509
–, klinische Formen chemisch-toxischer 506
–, Stadien der alkoholbedingten 507
–, toxische 504
Leberscreening 484
Lebertransplantation 551
Lebertumoren 514
Lebervenenverschlußkrankheiten 530
Leberzellkarzinom 514
Leberzerfallskoma 537
–, Therapie des 495
Leberzirrhose 499
–, alkoholbedingte 500
–, hepatitische 500
–, Klassifizierung 500
Leberzysten 513
Legionärskrankheit 991
Legionella pneumophila 915
Legionellenpneumonie 367

Legionellosen 991
Leishmania-Infektionen 1003
Leitkenngrößen 89
Leitvenenthrombose 339
Lepra 987
–, tuberkuloide 987
Lepragranulom, tuberkuloides 987
Leprom 987
Leprominhauttest 988
Leptospira-Infektionen 976
Leukämie, akute lymphatische 696
–, akute myeloische 651
–, chronische lymphatische 685
–, chronische myelo-monozytäre 650
–, chronische myeloische 642
–, Epidemiologie der 641
–, Varianten der chronischen myeloischen 646
Leukoplakie 414
Leukozyten, Substitution von 49
Leukozytenkurve, biologische 636
Leydig-Zelltumore 845
Lhermitte-Syndrom 681
Liaisondienste 120
Libman-Sacks-Syndrom 218
Lichtdermatose, protoporphyrinämische 631
Linksherzinsuffizienz, Symptomatik der 179
Linksherzversagen, akutes 1156
Lipidosen 903
Lipidspeicherkrankheiten 899, 903
Lipodystrophia progressiva 870, 879
Lipodystrophie 888
Lipoidgicht 910
Lipomatose 879
Lipoxygenasestoffwechsel 720
Lipödem 347
Lippenkrebs 414
Listerienmeningoenzephalitis 975
Listeriose 974
–, okuloglanduläre 975
Listeriosen, seltene Manifestationen 975
Livedo 336
Livedo reticularis 1084
Lobus venae azygos 393
Looser-Umbauzonen 1115
Lown-Ganong-Levine-Syndrom 205
Löfgren-Syndrom 1095
Luftschlucken 415
Lungenabszess 369
Lungenagenesie 392
Lungenaplasie 392
Lungenegel 1011
Lungenembolie 293, 345, 1157
Lungenemphysem, akutes 365
Lungenfibrose 380
–, idiopathische 381
Lungenfunktionsprüfungen 363
Lungengangrän 369
Lungenhypoplasie 392
Lungeninfarkt 294
Lungenkrankheiten, chronische unspezifische Bronchitis 370
Lungenkreislauf, Druckerhöhung im 293
Lungenmilzbrand 975
Lungennokardiose 993
Lungenödem 179, 1156
–, Therapie beim 190
Lungensequestration 392
Lungentuberkulose, aktive 1031
–, Komplikationen 1032
–, postprimäre 1024, 1027
–, primäre 1022, 1026
–, Spätschäden 1032
Lupus erythematodes, systemischer 1071
Lupusinhibitor 737, 739
Lupusnephritis 758
Lyme-Arthritis 1068
Lymphadenographie 346
Lymphangiektasie, intestinale 442
Lymphangiographie 346
Lymphangitis 346
lymphatisches Zellsystem 668
Lymphfisteln 347
Lymphgefäße, Erkrankungen der 346
Lymphknotentuberkulose 1033
Lymphocytosis acuta infectiosa 952
Lymphoedema praecox 347
Lymphoedema tardum 347
Lymphogranuloma inguinale 957
Lymphographie 346
Lymphom, extranodales 683
–, großzelliges anaplastisches 694
–, immunoblastisches 693
–, lymphoblastisches 693
–, lymphoepitheliales 694
–, zentroblastisch-zentrozytisches 691
–, zentroblastisches 692
–, zentrozytisches 691
Lymphozytopenie 673
Lymphozytopoese, Erkrankungen der 667
Lymphozytose 674
Lymphödem 347
Lysetherapie, intrakoronare 287
–, intravenöse 287
Lyssa 941

M
Magen, Blutungen aus dem 424
–, Geschwülste 435
–, Heterotopien 425
–, Hyperplasien 435
–, Krankheiten des 423
–, multiple Adenome im 435
–, röntgenologische Untersuchung des 407
–, Säuresekretionskapazität 409
–, Schleimhautkrebs des 438
Magenbeschwerden, funktionelle 428
Magendyspepsie 428
–, Pathogenese der 428
Magenkarzinom 436
–, histologische Einteilung 437
–, sogenanntes frühes 435
Magenkrebs, Einteilung 436
–, TNM-Klassifikation 436
Magenoperationen, Spätfolgen nach 439
Magenresektion, distale partielle 439
–, Spätfolgen der 439
–, subtotale 440
–, vom Typ Billroth I 432
–, vom Typ Billroth II 432
Magensaft, Untersuchung 409
Magenschleimhaut, heterotope 435
Magensonde 409
Magenspülung 1169
Magerkeit, konstitutionelle familiäre 869
Magersucht 869
Magnesiumhaushalt, Störungen des 797
Mahaim-Typ 205
Major-Test 45
Makroangiopathie 325, 893
–, diabetische 325
Makrocheilie 414
Makroglobulinämie Waldenström 689, 714
Makrophagen, ortsständige 663
–, System der 662
Malabsorption, Klassifikation 443
Malaria quartana 999
Malaria tertiana 999
Malaria tropica 999
Maldigestion 443, 466
–, Leitsymptom der 441
maligne Hypertonie 768
malignes Hypernephrom 790
Malleus 971
Mallory-Weiss-Syndrom 424
MALT 672
–, Lymphome des 683, 695
Maltafieber 971
Marburg-Virus-Krankheit 941
Marie-Bamberger-Syndrom 392
Markschwammniere 790
Masern 933
–, atypische 933
Mastzellblocker 65
McBurney-Punkt 454
Mechanische Einwirkungen 1140
Meckel-Divertikel 427, 449
–, Ulkus im 429
Medikamente, thrombozytenfunktionshemmende 68
Medizin, Patienten-zentrierte 3
Megacolon congenitum 452
Megakolon, toxisches 449
Megaloblastenanämie, symptomatische 598
Megaösophagus, idiopathischer 421
Meigs-Syndrom 394
Melaena 424
Melatonin 1182
Meldepflicht 919
Melkerknoten 931

Melkerson-Rosenthal-Syndrom 414
Melorheostose 1127
Mendel-Mantoux, Testung nach 1022
Mendelsohn-Syndrom 367
Meningitis, akute eitrige 985
–, tuberkulöse 1027, 1033
Meningokokken-Arthritis 1069
Meningokokken-Sepsis 986
Meningoradikulitis Bannwarth 979
Meniskopathien 1141
Meniskusschäden, degenerative 1140
Mensch-Maschine-Dialog 14
Mesenteralgefäßverschluß 449
mesenteriale Arterien, Angiographie 408
Mesenterialinfarkt 1158
–, arterieller 451
Mesenterialvenenthrombose 343, 451
Mesotheliom 385
Methämoglobinämie 578
Methanol, Intoxikationen mit 1175
Metrik-Index 876
MIBI-Myokardszintigraphie 127
Migräne 1205
–, einfache 1206
–, mit Aura 1206
–, ophthalmoplegische 1206
Mikroangiopathie 325, 893
–, diabetische 325
–, thrombotische 728
Mikrozirkulation, Überprüfung der 317
Milchschorf 63
Miliaria rubra 1151
Milzbrand 975
Milzvenenthrombose 343
Minderwuchs, hypophysärer 851
Mineraldichte, Densitometrie 1104
Minor-Test 45
Mitralinsuffizienz 241
Mitralringkalzifizierungen 242
Mitralstenose 236
mixed connective tissue disease (MCTD) 1080
Modell, biopsychosoziales 95
Modelling des Knochens 1103
Molluscum contagiosum 931
Moniliasis 993
monoklonale Gammopathie 707
mononuclear phagocyte system 663
Mononucleosis infectiosa 928
Monozyten, Transformation zum Makrophagen 663
Monozyt-Makrophagen-System 662
–, Entzündungsreaktionen 664
Monozytopenie 664
Monozytopoese, Erkrankungen der 660
Monozytose 664
Morbus Addison 824
Morbus Basedow 813
Morbus Behçet 1093, 1094
Morbus Crohn 106, 446
–, des Kolons 457
Morbus Cushing 855
Morbus Ebstein 265
Morbus Fallot 263
Morbus Glanzmann 731
Morbus Günther 630
Morbus Hirschsprung 452
Morbus Krabbe 904
Morbus Ménétrier 435
Morbus Moschkowitz 728
Morbus Osler 424
Morbus Paget 1123
Morbus Raynaud 335
Morbus Still 1057
Morbus Uhl 265
Morbus v. Winiwarter-Buerger 326
Morbus Weil 976
Morbus Werlhof 729
Morbus Whipple 445
Morbus Wilson 706
Morgagni-Adams-Stokes-Syndrom 1161
Morgagni-Syndrom 879
Moxibustion 39
Möller-Hunter-Glossitis 414
Mucormykose 994
Müdigkeitssyndrom, chronisches 929, 930, 1186
Mukor-Pneumonie 379
Multiples Myelom 708
Mumps 933
Münchener Alkoholismus-Test 1200
Mundhöhle, Geschwülste der 414
–, Krankheiten der 413
Mundpflegeprogramm 640
Mundwinkelrhagaden 414
Mustererkennung 86
Mutationsresistenz 31
Mycobacterium tuberculosis 1017
Mycoplasma hominis, Infektionen mit 959
Mycoplasma pneumoniae, Infektionen mit 958
Mycosis fungoides 688
myelodysplastische Syndrome 649
Myelofibrose 641
myelogene Tumoren 1130
Myelopathie, radiogene 681
Myelopoese, extramedulläre 641
myeloproliferative Erkrankungen 640
Myelose, chronische „mischzellige“ 646
Mykobakteriosen, atypische 1017
–, nichttuberkulöse 1037
Mykoplasmen-Pneumonien 367
Mykosen, Einteilung der 993
–, viszerale 994
Myokard, Erkrankungen des 223
Myokarddurchblutung, Beurteilung mittels Computertomographie 155
Myokardinfarkt 280
–, akuter 1164
–, Behandlung des 72
–, Wert körperlichen Trainings nach 291
Myokardischämie, stumme 270
Myokarditis, Virusinfektion 229
Myokardszintigraphie 165
Myxödem 817
Myxödem-Koma 818
Myxödem-Krise 1160

N
nächtliche kardiale Ischämie 1186
Nachweisgrenze, untere 82
Nahrungsmangel 557
Nasendiphtherie 973
Natriumhaushalt 795
Nebengeräusche 360
Nebennierenrinde, Erkrankungen der 821
–, Überfunktion der 827
–, Unterfunktion der 823
Nebennierenrindeninsuffizienz, akute 826
–, sekundäre 827
–, Ursachen einer 824
Nebennierenrindentumoren, androgenbildende 830
Nebenschilddrüsen, Erkrankungen der 858
Nelson-Syndrom 855
Nematoden-Infektionen 1013
Nematodenlarven, Infektionen mit 1015
Nephritis, interstitielle 764
Nephrocalcinose 443
Nephrolithiasis 784
–, Harnsäure- 910
Nephropathie, diabetische 892 f.
–, Urat- 910
Nephrosklerose, maligne 768
nephrotisches Ödem, Pathogenese des 762
nephrotisches Syndrom 761
–, Therapie 764
–, Ursachen der Hyperkoagulabilität 763
–, Ursachen 763
Nervenstimulation, transkutane elektrische (TENS) 38, 1207
Neugeborenenlisteriose 975
Neurodermitis atopica 63
Neuropathie, diabetische 893, 895
Neurostimulationsverfahren 38
Niacin 558
nichtionisierende Strahlung 1144
Nicotinamid 560
Nicotinsäureamid 558
Niemann-Pick-Krankheit 666
Nieren und Schwangerschaft 782
Nieren, anatomische Anomalien 789
–, Aufgaben 742
–, gutartige Tumoren 790
–, Palpation 743
–, vaskuläre Erkrankungen 766

Nierenanomalien 789
Nierenarterien, Arteriosklerose 766
Nierenarterienstenose, Suchtests 767
–, Symptomatik 766
Nierenbiopsie 748
Nierendegeneration, polyzystische 789
Nierenerkrankung, atheroembolische 769
–, Diagnostik 743
–, einseitige 770
–, Einteilung 749
–, Leitsymptome 744
–, obstruktive 788
Nierenfunktionsproben 744
Niereninfarkt 769
Niereninsuffizienz 770
–, akute und Schwangerschaft 783
–, chronische 774
–, Herz- und Kreislaufbeeinträchtigungen 777
–, renale Osteopathie bei 778
–, Stadien der chronischen 775
–, Therapie der chronischen 778
–, Ursachen der chronischen 774
Nierenphlebographie 748
Nierenrindennekrose 770
Nierentransplantation 780
–, psychosoziale Faktoren 782
Nierentuberkulose 791
Nierentumor, klinische Trias des 791
–, bösartiger 790
Nierenübersichtsaufnahme 748
Nierenvenenthrombose 769, 343
Nierenversagen, akutes 770
–, Ursachen des akuten 771
Nierenzellkarzinom 790
Nokardiose 380, 992
Non-Hodgkin-Lymphom 681
Non-Ulcer-Dyspepsie 110
Normalbereich 84
Normalität 84
Normalwert 84
Normoproteinämie 703
Notfall-Defibrillation 214
Notfalltherapie 28
NREM-Schlaf 1180
Nullfastendiät 877

O
Oberflächengastritis 425
Obliterationstypen, Häufigkeit von 322
Obstipation 461
–, akute 462
–, chronische 462
–, einfache habituelle 462
–, habituelle 452
–, rektale 462
–, spastische 462
Odynophagie 439
Oehlecker, biologische Probe nach 48
Oligämie 580
Oligochromämie 580
Oligopeptid-Diät, chemisch definierte 567
Oligozythämie 580
Operationen, gefäßchirurgische 325
opportunistische Erkrankungen 946
Orbitopathie, endokrine 815
Organvenenthrombose 339, 343
Orientbeule 1004
Ornithose 956
Osmolalität, Bestimmung der 794
Osteoarthritis 1095
Osteoarthropathie, hypertrophe 1127
Osteoarthrosis 1095
Osteochondrodysplasien 1125
Osteodystrophia cystica fibrosa generalisata 1116
Osteodystrophia fibrosa generalisata 861
osteogene Tumoren 1129
Osteogenesis imperfecta 1126
– – congenita 1126
– – tarda 1126
Osteomalazie 1102, 1113
–, bei chronischer Niereninsuffizienz 1114
–, Erkrankungsmechanismen 1113
Osteomyelitis 1124
–, spezifische 1124
Osteomyelofibrose 648
Osteomyelosklerose 648
Osteopathie, metabolische 1105
–, renale 1118
Osteopetrosis Albers-Schönberg 1127
Osteopoikilie 1127
Osteoporose 1106
–, beim primären Hypogonadismus 1109
–, beim Prolaktinom 1107
–, durch Alkoholabusus induzierte 1108
–, durch Immobilität 1107
–, high turnover- 1108
–, idiopathische 1109
–, low turnover- 1108
–, postmenopausal 1119
–, Prognose der 1111
–, sogenannte sekundäre 1107
Ostitis deformans 1123
Ostitis fibrosa generalisata cystica 862
Oszillographie 316
Ovar-Syndrom, polyzystisches 833
overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) 612
Oxyuriasis 1015
Ozaena 966
Ödem, angioneurotisches 1157
–, Schweregrade 347
Ösophagogastroskopie 403
Ösophagoskopie 402
Ösophagospasmus, diffuse 421
Ösophagus, Achalasie des 421
–, Atresien 416
–, Krankheiten des 415
–, Motilitätsstörungen im 413
–, Verätzungen 417
Ösophaguskarzinom 422
Ösophagusstenosen 416
Ösophagustranssektion 420
Ösophagusvarizen 419, 531
–, Dissektion der 420
–, Klassifizierung der 420
Ösophagusvarizenblutung 420, 1160
Ösophagusvarizensklerosierung 535

P
PABA-Test 413
Paget-Sarkom 1124
Paget-von-Schroetter-Syndrom 342
Palmarerythem 478
Panarteriitis nodosa 1087
Panarteriitis, mikroskopische 1090, 1091
Pancoast-Tumor 391
Pancreas anulare 466
Pancreas divisum 466
Panhypopituitarismus 849
Paniksyndrom 112
Pankreas, Geschwülste des 470
–, Heterotopien des 466
–, Krankheiten des 465
–, Laboruntersuchungen des 412
–, Röntgenuntersuchung 408
Pankreasapoplexie 466
Pankreasfunktion, quantitative Messung der 413
Pankreasinsuffizienz 469
–, exkretorische 468
Pankreaskarzinom 470
Pankreasnekrose, akute 466
Pankreatitis, akute 466, 1158
–, alkoholische chronische 469
–, chronische 468
Pankreolauryl-Test 413
Pannikulitis 879
Pantothensäure 558, 559
Panzerherz 230, 233
Panzytopenie, Ursachen einer 605
Papataci-Fieber 939
Paracetamol 1174
Paragonimose 1011
paraneoplastische Endokrinopathien 863
paraneoplastische Syndrome 392
Parasomnien 1184
Paratyphus abdominalis 962
Parotitis epidemica 933
Partialinsuffizienz, respiratorische 356
Parvovirus B19 915, 944
Pathergietest 1094
Pathogenität 917
Pathoproteinämie 699, 703
PCO-Syndrom 833
Peitschenwurmbefall 1016
Pelger-Huët-Kernanomalie 637
Pellagra 558
Penicillinallergie 34

Penicilline, allergische Nebenwirkungen 34
Pentosurie 895
Perforansvenen 339
Perfusion 352
Periarthropathia humeroscapularis 1099
Pericarditis 230
–, constrictiva 230
–, epistenocardiaca 282
–, exsudativa 230
–, sicca 230
–, uraemica 230
Peritonealdialyse 780
Peritonealkarzinose 449
Peritonitis, eitrige 450
Perityphlitisches Infiltrat 454
Perkussion, abgrenzende 359
Perkussion, Prinzip der 358
–, vergleichende 359
Perkutane transluminale Koronarangioplastie 128
permanent threshold shift 1133
Pertussis 987
Pest 968
Peutz-Jeghers-Syndrom 424, 448, 458
Pfaundler-Hurler-Krankheit 904
Pfortaderhochdruck 529
Pfortaderthrombose 343
Pfropfgestosen 782
Phagozytose 633
Phäochromozytom 834
Pharmakotherapie 27
Pharyngitis, Streptococcus pyogenes bedingte 982
Phenylketonurie 905
Phlegmasia coerulea dolens 342, 1161
Phokomelie 1128
Phonokardiographie. 161
Photoallergien 1145
Phrenikusquetschung 1033
Physiotherapie 27
Pickwick-Syndrom 873
Plantarerythem 478
Plasmafraktionen, Anwendung von 50
Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex, acylierter 72
Plasminogenaktivatoren 726
Plasminogenaktivatorinhibitor 726
Plasmodium-Infektionen 999
Plasmozytom 708
plättchenaktivierender Faktor 719
Plättchenpfropf, instabiler 719
Plausibilitätskontrolle 85
Pleura, Erkrankungen der 394
Pleuraempyem 395
–, postpneumonisches 369
Pleuraerguß 394
Pleurahyalinose 397
Pleuramesotheliom 397
Pleuratumoren 397
Pleuritis 394
Pleuritis exsudativa 395
Pleuritis sicca 394
Pleurodynie 936
Plummer-Vinson-Syndrom 415
Pneumocystis-carinii-Pneumonie 947, 1005
Pneumokokken-Meningitis 984
Pneumokokken-Pneumonien 366
Pneumokoniosen 382
Pneumolyse 1033
Pneumonie, primär hämorrhagische 932
Pneumonien 365
–, Erreger bei 366
Pneumothorax 396, 1033, 1165
Pneumozystose 1005
Pocken 930
Podagra 909
Poliomyelitis 934
Polyarthritis, chronische 1050
–, juvenile chronische 1056
Polychondritis, rezidivierende 1085
Polycythaemia vera 625
Polyglobulien, symptomatische 625
Polymyalgia rheumatica 1092
Polymyositis 1078
Polypen, hyperplastische 435
Polyposis des Dickdarms 457
Polyposis-Syndrom 448, 458
Pontiac-Fieber 991
Porphyria acuta intermittens 517
Porphyria cutanea tarda 517, 907
Porphyria hepatica acuta 907
Porphyria variegata 907
Porphyrie, akute 907
–, kongenitale erythropoetische 630
Porphyrien 629
–, hepatische 516
Porphyrinopathien, sekundäre 908
Porphyrinurien 908
Positronen-Emissions-Tomographie (PET) 127, 158
Postcholezystektomie-Syndrom 550
Postdystrophiesyndrom 869
Postinfarktsyndrom 282
Poststreptokokken-Arthritis 1066
postthrombotisches Syndrom 339
Posttransfusionshepatitis, Diagnostik 481
Posttransfusionspurpura 730
Pottscher Buckel 1125
PPom 838
präanalytische Phase, Teilschritte 77
Präeklampsie 1162
Präexzitationssyndrome 204
Präkordialschmerz, Differentialdiagnose 270
Präleukämie 650
Präzision, Anforderungen an die 81
Priapismus 643
primärer Hyperaldosteronismus 829
Primärkomplex 1023
PRIND 330
Prinzipien, chemotherapeutische 923
Prinzmetal-Angina 270
Prionen, Infektionen durch 952
Probengewinnung 79
Problemkeime, gramnegative 965
Proctalgia fugax 465
Proktitis 454
Proktokolitis, hämorrhagische idiopathische 454
Proktologie 464
Prolactinom 838, 855
Prolymphozyten-Leukämie 687
Promyelozyten-Leukämie 652
Prophylaxe, perioperative 32
Prostacyclinsynthese 722
Prostatakarzinom, Behandlung des 56
Protein-C/Protein-S-System 718, 724
–, hereditäre Mangelzustände 738
Proteindiarrhoe 442
Proteinose, pulmonale alveoläre 904
Proteinurie 745
–, Nachweis 746
–, Ursachen 745
Proteus-Infektionen 965
Prothrombinaktivierung 718
Protonenpumpeninhibitor 433
Protoporphyrie, erythropoetische 630
Pruritus ani 465
Pseudoembolie, arterielle 332
Pseudogicht 910
Pseudohermaphroditismus 846
Pseudohyperkaliämie 797
Pseudohyponatriämie 796
Pseudohypoparathyreoidismus 861
Pseudoikterus 519
Pseudokrupp 1157
Pseudomonas, Erkrankungen durch 970
Pseudo-Pelger-Zellen 650
Pseudoperitonitis diabetica 890
Pseudoperitonitis, diabetische 450
Pseudopolyglobulie 624
Pseudothrombozytopenie 728
Psittakose 956
Psychopharmaka 1174
Psychosomatik, anthropologische 95
–, Definition der 94
–, experimentelle 95
–, integrierte 95
–, klinische 96
–, psychoanalytische 94
–, stationäre 120
–, therapeutische Aspekte 121
–, verhaltenstherapeutische 94
psychosomatische Krankheiten, Klassifikation 96
Psychotherapie 27
PTCA 288
Pubertas praecox 857
Pubertas tarda 851, 857
Pulmangiographie 362

Pulmonalklappenerkrankungen 253
Pulmonalstenose 260
–, infundibuläre 263
pulmorenales Syndrom, Differentialdiagnose 759
Pulse, fehlende (Fuß-) 315
Pulsionsdivertikel 416
Pulsqualitäten 135
Pulswelle 312
–, Registrierung der 312
Purinstoffwechsel, Störungen des 908
Purpura Schönlein-Henoch 1091
Purpura, anaphylaktische 1091
–, idiopathische thrombozytopenische 729
–, thrombotisch-thrombozytopenische 728
Pyelographie 748
Pyelonephritis 764
–, akute 765
–, chronische 765
Pyozyaneusruhr 970
Pyridoxin 558
Pyropoikilozytose, hereditäre 613
Pyruvatkinasemangel 613

Q
Q-Fieber 955
Qualitätskontrolle 82
–, externe 83
–, interne 83
Qualitätssicherung 82
Quarantäne 919
Quick-Wert 70, 727
Quincke-Ödem 414, 1157

R
Rabies 941
Radiofibrinogentest 341
Radionuklidventrikulographie 166
Ratschow-Lagerungsversuch 315
Rattenbißerkrankungen 970
Raucherentwöhnung 322
Raynaudphänomen 337
–, sekundäres 337
Reaktion, anamnestische 672
Rechtsherzhämodynamik 151
Rechtsherzinsuffizienz, akute 293
–, Symptomatik der 179
Recruitmentphänomen 1134
Referenzbereiche, geschlechtsspezifische 80
Referenzgrenzen 85
Referenzindividuen, Auswahl der 84
Referenzintervall 84
–, Ermittlung von 84
Referenzlaboratorien 82
Referenzstichprobe 84
Referenzwerte, Ermittlung von 84
–, individuelle 83
Reflexdystrophie 1122
Refluxösophagitis 417, 423
–, Formen der 418
Refsum-Krankheit 904
Regelimpfungen 1217
Regurgitation 415
Reisediarrhoe, Erreger der 964
Reiseimpfungen 1217
Reiter-Syndrom 1070
Reizdarm 110
Reizkolon 464
Reizmagen 110
rektale Untersuchung 401
Rektoskopie 405
–, Indikationen 404
REM-Schlaf 1180
–, Veränderungen im 1182
Remodelling des Knochens 1102
Ren mobilis 789
Renin-Aldosteron-Angiotensin-System, Aktivierung des 172
Renovasographie, beim renovaskulären Hypertonus 748
Resistenz 917
–, infektiöse 31
–, natürliche 30
Resistenztestung 31
Respiratory-Syncytial-Viren, Infektionen durch 934
Retikulo-endotheliales System 662
Retikulumzelle, dendritische 662
–, fibroblastische 662
Retinol 562
Retinopathie, diabetische 893
Retroviren des Menschen 944
–, Infektionen durch 944
Rezidivprophylaxe 32
Rh-Eigenschaften, Untersuchungen zur Bestimmung der 45
Rh-System, Bedeutung des 45
Rhesus-Faktor 44
Rheuma, Begriff 1040
Rheumaknoten 1053
rheumatische Erkrankungen, Einteilung der 1040
–, operative Therapie 1048
rheumatisches Fieber 1066
Rheumatismus, pallindromer 1056
Rhinitis allergica 63
Rhinitis, vasomotorische 63
Rhinosklerom 966
Rhinoviren, Infektionen durch 937
Rhizarthrose 1095, 1096
Riboflavin 558
Richtigkeit 82
Richtigkeitskontrolle 83
Rickettsien, Infektionen durch 953
Riedel-Thyreoiditis 820
Riesenwuchs, hypophysärer 853
Riesenzellarteriitis 1092
Ringelröteln 944
RNA-Viren, Infektionen durch 931
Rotaviren, Infektionen durch 937
Rotzerkrankung 971
Rotzpyämie 971
Röteln 943
Rubeola 943
Rye-Klassifikation 675

S
Saint-Trias 418
Salmonella-Enteritis 962
Salmonella-Infektionen 959
Salz- und Wasserretention 177
Sanduhrmagen 431
Sarcosporidiose 1006
Sarkoidose 386
–, akute 1095
Sauerstoff-Partialdruckmessung, transkutane 317
Sauerstoffversorgung, Störungen der 1168
Saugwurmbefall 1010
Säure-Hämolyse-Test 616
Säuren-Basen-Stoffwechsels, Störungen des 798
Säuresekretion, Inhibition der 432
Schadensdichte 22
Scharlach 982
Schatzki-Ring 415
Schenkelhalsfrakturen, Häufigkeit der 1102, 1106
Schilddrüse, Entzündungen der 819
–, Erkrankungen der 805
–, Funktion der 806, 807
–, Radiojodspeicherung der 806
–, Untersuchungsmethoden der 806
Schilddrüsendiagnostik 808
Schilddrüsenhormone, Biosynthese der 805
Schilddrüsenkarzinome, Tumormarker 821
Schilling-Test 599
Schirmbilduntersuchung 1037
Schirmfilter, Einbringung eines 345
Schistosomatose 1012
Schlaf, Altersabhängigkeit des 1183
–, Bedeutung des 1179
–, endokrines System und 1181
–, Methoden zur Beurteilung 1183
–, Notwendigkeit des 1179
–, Regulation vegetativer und somatischer Prozesse 1181
Schlaf-Apnoe-Diagnostik 1183
Schlaf-Wach-Rhythmus 1180
Schlafanalyse 1189
Schlafapnoesyndrom 357
Schlafkrankheit 1004
–, Afrikanische 1185
Schlafpolygraphie 1184, 1189
schlafpolygraphische Untersuchungen 1183
Schlafqualität, Einschätzung der 1183
Schlafstadien, Auswertung 1183
Schlafstörungen bei inneren Erkrankungen 1185
–, Klassifikation der 1184
Schlafstruktur 1180
Schlaganfall 330
Schlamm-Feld-Fieber 976

Schleimbeutel, Erkrankungen der 1142
Schleimhaut-Immunsystem 672
Schmerz als Schockursache 35
Schmerzen, Blockadetherapie 38
–, Chronifizierung von 36
–, Einteilung der 35
–, Natur der 35
–, Therapie akuter 35
–, Therapie chronischer 36
Schmerzprophylaxe 37
Schmerzreaktion 35
Schmerzsyndrom, generalisiertes 1098
Schmerztherapie 35, 323
–, Stufenprogramm 37
Schmerztitration 37
Schnarchen 1187
Schock 191, 1164
–, anaphylaktischer 192
–, distributiver 192
–, hypoglycämischer 889, 1159
–, hypovolämischer 192
–, kardiogener 191
–, obstruktiver 192
–, septischer 192
–, spinaler 192
Schrittmachertherapie 215
Schutzimpfungen, bei HIV-Infizierten 1220
–, Dokumentation von 1217
Schwangerenlisteriose 975
Schwartz-Bartter-Syndrom 856
Schweinebrucellose 971
Schweinezüchterkrankheit 976
Schwerkettenerkrankungen 714
Schwermetallzytostatika 53
Schwingungen am Hand-Arm-System 1136
Schwingungen, mechanische 1135
Schwingungsbelastung, Größe der 1138
–, hochfrequente 1137
Schwingungsexposition, Reduzierung der 1138
Schwingungsparameter 1138
Screeningprogramme 6
Selen 563
Selenmangel 563
Senkmagen 425
Senkniere 789
Sensitivität 8
–, analytische 82
–, diagnostische 87
Sepsis 917
Sequesterbildung, des Knochens 1124
Serumeisenwert 586
Serumeiweiße, Trennung der 699
Sézary-Syndrom 685, 688, 689
Sharp-Syndrom 1080
Sheddon-Syndrom 1084
Shigella-Infektionen 963
Shulman-Syndrom 1077
Shuntberechnung 149
Shuntoperationen, porto-systemische 420
Shy-Drager-Syndrom 309
Sichelzell-Hämoglobinopathie 592
Silikose 382
Singh-Index 1110
Sinusvenenthrombose 344
Sjögren-Syndrom 1082
Sklerodermie, systemische 1075
Sklerose, progressiv systemische 1075
sliding filament-Theorie 172
slow virus 9 52
slow virus infection, Morbus Paget 1123
smouldering leukemia 650
Sodbrennen 416
Sodoku 970
Solitärzysten 790
Sollwertlaboratorien 82
somatoforme Störungen 109
Somatostatinom 472
Sommergrippen 936
Sondenkost, Arten der 567
Soormykose 993
Sorgfaltspflicht, ärztliche 22
Spannungskopfschmerz 1207
–, chronischer 1208
–, episodischer 1208
Spätlyse, Indikation zur 288
Spätsyndrom, diabetisches 885
Spättypreaktion 63
SPECT mit 99mTc 320
SPECT-Tomographie 127
Speicherkrankheiten 665
Speiseröhre, Entzündungen 417
–, Geschwülste der 422
–, Röntgenuntersuchung der 406
Spezifität 8
–, analytische 82
–, diagnostische 87
Sphärozytose, hereditäre 610
Sphingomyelinlipidose 666
Spidernaevi 478
Spirillum minus, Erkrankung durch 970
Spiroergometrie 127
Splenomegalie 534
Spondylitis, ankylopoetica 1059
–, ankylosans 1059
Sprue, einheimische 444
–, tropische 445
Sprue-ähnliche Syndrome 445
Spulwurmbefall 1013
Spurenelemente 563
Sputum 355
Stadieneinteilung nach Fontaine 313
Stammzelle, pluripotente hämopoetische 570
Standarddiät 567
Standardabweichung der Methode 84
staphylococcal scalded skin-syndrome (SSSS) 984
Staphylococcus-aureus-Infektionen 984
Staphylococcus-epidermidis-Infektionen 985
Staphylokokken-Infektionen 984
Status epilepticus 1163
Staublungenkrankheiten (Pneumokoniosen) 382
Steakhouse-Syndrom 415
Steal-Syndrome 315
Steatorrhoe, idiopathische 444
–, Nachweis einer 412
Steatosis hepatis 512
Stein-Leventhal-Syndrom 833
Steinerkrankungen der Nieren 784
Stemmer, Zeichen nach 347
Stenoseerbrechen 424
Sterilisation 919
Stevens-Johnson-Syndrom 958
Stichprobe, repräsentative 84
Stierhornmagen 425
Stimmfremitus, Prüfung des 358
Stoffwechsel, intermediärer 866
Stoffwechselprozesse, Einsparung der 557
Stomatitis herpetica 927
Stomatozytose, hereditäre 613
storage-pool-disease 731
Störfaktoren 79
Störungen, nahrungsabhängige 556
–, somatopsychische 114
Strahlenempfindlichkeit der Gewebe 1143
Strahlenexposition des Menschen 1142
Strahlenschäden, chronische 1144
Strahlenschutzverordnung 1144
Strahlung, elektromagnetische 1144
–, nichtionisierende 1144
Streptococcus pyogenes, Sensibilisierung durch 983
Streptococcus-pneumoniae-Infektionen 983
Streptokinase-Plasminogen-Komplex 72
Streptokokken, Infektionen durch 982
Streßpolyglobulie 624
Streß-Syndrome 115
Streßforschung 95
Streßläsionen, Blutungen aus 427
stripping 344
Strongyloidose 1015
Struma 809
Struma maligna 821
Stuart-Bras-Syndrom 530
Stufendiagnostik, Varianten der 2
Stufenprogramme, diagnostische 2
Stuhl, Chymotrypsin im 413
–, Farbe 411
–, Konsistenz 411
–, okkultes Blut im 412
Stuhlentleerungen, Gewicht der 411
Styloiditis 1099
Subarachnoidalblutung 1162
subclavian-steal-Syndrom 328
Subklaviaobliteration 328
Subtraktionsangiographie, digitale 318, 748

Sudeck-Syndrom 337, 1122
Sulfhämoglobinämie 580
supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen 199
Surfactant 354
Synovialbiopsie 1044
Syntropie von Erkrankungen 5
Szimitar-Syndrom 393

T
T-Lymphozyten, Antigenmuster 671
T-Zell-Lymphom 694, 695
–, pleomorphes kleinzelliges 695
T-Zonen-Lymphom 695
Tachykardie, paroxysmale 1161
Takayasu-Arteriitis 328
Tangier-disease 902
Tay-Sachs-Krankheit 904
Teerstuhl 424
temporary threshold shift 1133
Tendomyopathie, generalisierte 1097
Tendopathien 1098
TENS, Hauptindikationen für 38
Testkombinationen, Einsatz von 89
Tetanie 859
–, hypocalcämische 860
–, latente 859
–, normocalcämische 860
Tetanus 980
Thalassämien 590
Therapie, Antiprotozoen- 926
–, symptomatische 26
–, Überwachung der 27
–, Umsetzung von Diagnose in 25
–, unter besonderen Bedingungen 28
–, Voraussetzung für (rationale) 25
Therapieformen 27
–, spezielle 29
Therapieplan 26
Thermoregulation, Mechanismen der 1149
Thesaurismosen 899
Thiamin 558
Thorakoplastik 1033
Thrombangiitis obliterans 326
Thrombasthenie 731
Thromboembolieneigung, familiäre 738
Thromboembolieprophylaxe, primäre 69
Thrombolyse 323
–, therapeutische 71
Thrombolysetherapie, Kontraindikation zur systemischen 71
–, lokale 73
–, Risiken der 73
Thrombolytika 71
–, Antagonisten der 73
–, Eigenschaften der 71
Thrombomodulin 737
Thrombophilie 737
Thrombophlebitis migrans 328
Thrombophlebitis, oberflächliche 339, 341
Thromboplastinzeit (Quick-Wert) 727
–, aktivierte partielle 727
Thrombose, arterielle 331 f., 737, 1161
–, venöse 737
Thrombosen der Hirnvenen 344
Thromboseprophylaxe, primäre 73
Thrombospondin 727
Thromboxan A2 719
Thrombozyten, Reaktionsbereitschaft der 719
Thrombozytenaggregation 719
Thrombozytenaktivierung 718
Thrombozytenbildungsstörungen 728
Thrombozytenfunktionshemmung, medikamentöse 73
–, therapeutische 732
Thrombozytenfunktionsstörungen 728
Thrombozytensubstitution 49
Thrombozythämie, essentielle 647
Thrombozytopathie, medikamentös-induzierte 732
Thrombozytopathien 731
–, erworbene 732
–, hereditäre 731
Thrombozytopenie 728
–, artefizielle 728
–, chronische 728
–, Heparin-assoziierte 69, 730
–, isoimmune 730
–, medikamentös induzierte 730
–, neonatale 730
–, splenogene 729
Thyreoiditis lymphomatosa 820
Thyreoiditis, akute granulomatöse 820
–, akute nichteitrige 820
–, chronische 820
thyreotoxische Krise 1160
Tibiobrachialer Index 316
Tine-Test 1022
tissue doppler imaging 127
tissue factor 718
tissue factor pathway inhibitor 718, 724
TNM-Klassifizierung 10
TNM-System 10, 58
Tocopherol 562
Toleranzgrenzen, zeitliche 79
Tollwut 941
Tonsillendiphtherie 973
Tonsillitis, Streptococcus pyogenes-bedingte 982
Torulose 994
toxic shock syndrome 985
Toxikodynamik 1168
Toxomykosen 993, 995
Toxoplasmose 995
Toxoplasmose-Enzephalitis 948
Trachom 956
Traktionsdivertikel 416
Transformation, blastische 641
Transfusion, Anlegen einer 48
Transfusionshämosiderose 51
Transfusionshepatitis 51
Transfusionsreaktionen, hämolytische 47, 50
–, nichthämolytische febrile 50
Transfusionsstörungen 50
Transfusionstherapie 43
Transfusionszwischenfall 619
–, hämolytischer 618
transitorische ischämische Attacke 330
transkranielle Doppler-Sonographie 318
Transposition der Aorta, partielle 263
Trematodeninfektion 1010
Trendkontrolle 86
Treponemainfektion 990
Trichinellose 1013
Trichinose 1013
Trichuridose 1016
Trikuspidalinsuffizienz 252
Trikuspidalstenose 251
Trochanterbursitis 1099
Truncus coeliacus, angeborene Stenosen des 451
Trypanosomainfektionen 1004
Tryptophan-Malabsorption 443
Tubarruptur 1159
Tubergentest 1022
Tuberkel 1023
Tuberkelbakterien, Übertragung von 1021
Tuberkulintestung 1021
Tuberkulinkonversion 1023
Tuberkulinreaktion 1021
Tuberkulom, chirurgische Therapie 1037
Tuberkulose, Bakteriologie 1018
–, Chemotherapie der 1033
–, Defektheilungen nach 1037
–, Epidemiologie 1018
–, extrapulmonale 1021, 1026, 1032
–, postprimäre 1025
–, Reinfektion 1025
–, Standardtherapie 1032
–, Statistik 1018
Tuberkuloseinzidenz 1018, 1020
tuberkulöse Arthritis 1069
Tubulusfunktionsstörungen 785
–, partielle 783
Tularämie 972
Tumorausbreitungsstadien 58
Tumorerkrankung, Verlaufsbeurteilung 59
Tumorrückbildung 59
Tumorstadien, Klassifikation 58
Tumortherapie, internistische 51
Tumorzellenwachstum, Beeinflussung des 52
Turner-Syndrom 847
Typ-I-Diabetes 881
Typ-II-Diabetes 881
Typhus abdominalis 960

Typhus exanthematicus, Läusefleckfieber 955

U
Überdruckbeatmung 1190
Überempfindlichkeitsreaktion 61
Überernährung 557
Ulcus duodeni 429, 432
–, elektive Operation des 434
Ulcus ventriculi 429, 430
Ulkus Dieulafoy 429
Ulkus, hepatogenes 429
–, narbige Schrumpfung nach 434
–, Penetration des 434
–, peptisch 105, 429
–, Perforation des 434, 1158
Ulkusblutung 431, 434
Ulkuskomplikationen 432
Ulkusnische 430
Ulkustypen 429
Ultrafast-Computertomographie 128
Ultraschall, Anwendungsgebiete 1148
–, intravaskulär 128
Ultraviolett-Strahlung 1145
Ultraviolettwirkung auf die Haut 1146
Umgehungsanastomosen 446
unerwünschte Wirkungen, Graduierung toxischer 60
Unpräzision 81
Unrichtigkeit 82
Unterernährung 557
–, akute 866
–, chronische 866
Unterkühlung, Unfälle durch 1152
Untersuchungsmethoden, apparative ~ extrakranieller Gefäße 318
–, apparative ~ peripherer Gefäße 315
Urämie 774
–, Symptomatik der 776
Uratsteinbildung 909
Uretersteinkolik 1159
Urethritis, nichtgonorrhoische 957
Urikosurika 911
Urokinase 72
–, Dosierung der 72
Ursachen 169
UV-Strahlen, Expositionen gegen 1145
UV-Strahlung 1145

V
Vagotomie, selektive proximale 434, 439
Vagotomie, Spätfolgen der 439
–, trunkuläre 439
Valvuloplastik 418
Varikosis, primäre, familiäre 344
Varizellen 927
Varizen, endoskopische Sklerosierung der 420
–, subdiaphragmale 419
Vaskulitiden, systemische 1086
vasoaktives intestinales Peptid 413
vasoaktives intestinales Polypeptid 442
Vasopathien 727
Venen, Erkrankungen der 338
Venenfunktion, Störungen der 339
Veneninsuffizienz, primäre oberflächliche 344
Venenklappenfunktion, Verlust der 344
Venenpulskurve 134
Venentonus 338
Venenverschlußplethysmographie 316, 317, 340
venöse Insuffizienz 344
–, Pathogenese 340
–, Symptomatik 340
Ventilation 352
–, forcierte 1172
Ventilationsstörungen, restriktive 357
Ventrikel, linker, Funktionsanalyse 151
Ventrikelseptumdefekt 257
ventrikuläre Tachykardien 204
Ventrikulographie 151
Verantwortungsbewußtsein, ärztliches 22
Verbrauchskoagulopathie 735
–, Grundkrankheiten der 735
–, Stadien der 736
Verdachtsdiagnose 5
Verdauungskanal, Biopsien aus dem 406
Verdauungsorgane, Röntgenuntersuchungen der 406
Verdünnungsversuch 744
Vergiftungen, durch Inhalation 1169
–, ingestive 1169
–, mit Antidepressiva 1174
–, mit Herzglycosiden 1173
–, mit Opioiden 1176
–, resorptive 1169
Verhaltensmedizin 94
Verkäsung 1023
Verlegenheitsdiagnose 10
Verner-Morrison-Syndrom 838
Verschluß des Truncus coeliacus 325
Verschlußkrankheit, Diagnostik der peripheren arteriellen 314
–, diagnostisches Vorgehen bei 314
Verschlußlokalisation, Differentialdiagnose 324
–, extrakranielle 322
Verschlußtypen, isolierte 319
Vesikuläratmen 359
Vibrationen 1135
Vierfeldertafel 86
Vinca-Alkaloide 53
VIP 442
VIPom 472
Viren, Infektionen durch 937
Virilisierung, adrenale 830
Virusgrippe 931
Virushepatitiden, Diagnose 481
–, Verlaufsbeurteilung 481
Virusinfektionen, Arena- und unklassifizierte 938
Virusmyokarditis 229
Vitamin A 561, 562
Vitamin B_1 558, 559
Vitamin B_2 558, 559
Vitamin B_6 558–560
Vitamin B_{12} 558, 560, 559
–, Funktionen des 595
Vitamin-B_{12}-Absorptionstest 411
Vitamin-B_{12}-Bestimmung 598
Vitamin-B_{12}-Urinexkretionstest 598
Vitamin C 558, 559
Vitamin D 562
Vitamin D_3 561
Vitamin E 561- 562
Vitamin K 561, 562
Vitamin-K-Antagonisten 69
Vitamin-K-Mangel 734
Vitamine, fettlösliche 561
–, wasserlösliche 558
Vitaminmangel 558
Vitaminüberschuß 562
Von-Willebrand-Faktor 731
Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 731
–, erworbenes 732
–, Subtypen des 731
Vorhersagewert 88
Vorhofseptumdefekt 255

W
Wabenlunge 392
Wachstumsfaktoren, hämopoetische 636
Wanderniere 789
Wärmestau 1150
Wasserhaushalt 795
–, Störungen 799
Wasserretention 177
Wasting-Syndrom 950
Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom 986
Wechselwirkungen, zwischen Medikamenten 28
Wegener-Granulomatose 760, 1088
Weir-Mitchell-Syndrom 338
Windkesselfunktion 312
Wipptest (Zehenstandsprobe) 315, 316
Wolff-Parkinson-White-Syndrom 204
Wundrose 982
Wundstarrkrampf 980

X
Xenobiotika, Einteilung der 482
Xylose-Test 411

Y
Yersinia 966
Yersinia-Polyarthritis 967
Yersiniosen 967

Z
Zeckenenzephalitis, europäische 938
Zeckenfieber 956
Zeckenrückfallfieber 978
Zenker-Divertikel 416
Zentrozytom 691
zerebrovaskuläre Insuffizienz 328
Zestodeninfektion 1008
Zink 563
Zinkmangel 564
Zirrhose, alkoholbedingte 508
–, primär biliäre 498
–, Verlauf der primär bilären 498
Zollinger-Ellison-Syndrom 435
–, peptisches Ulkus beim 429
Zoster 927
–, Generalisierung des 928
Zostermeningitis 928
Zottenadenome 457
Zuckerkrankheit 880
Zuckermalabsorption 443
Zunge, Krebs der 414
Zungenveränderungen 414
Zuverlässigkeitskriterien 81
Zwerchfellatmung 354
Zwergfadenwurmbefall 1015
Zwergwuchs, Formen des 1125
–, hypophysärer 851
Zystenleber 513
Zystennieren 789
Zystizerkose 1008
Zytokine 636
Zytomegalie 929
Zytomegalieviruspneumonie 1005
Zytostatika 53

Referenzbereiche wichtiger Kenngrößen in der Labordiagnostik*

J. SCHIMKE

* aus: Greiling, H., Gressner, A. M.: Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl., Schattauer, Stuttgart – New York 1995

Kenngröße			Referenzbereich	
Hämatologie				
(Probenmaterial: EDTA-Blut)				
Blutsenkung (1 h)	m(ännlich)		0–20 mm	
	w(eiblich)		0–28 mm	
Erythrozyten	m	$4{,}5–5{,}9 \times 10^{12}$/l		$4{,}5–5{,}9 \times 10^{6}$/µl
	w	$4{,}0–5{,}2 \times 10^{12}$/l		$4{,}0–5{,}2 \times 10^{6}$/µl
Hämoglobin	m	8,1–11,2 mmol/l	130–180 g/l	
	w	7,4–9,9 mmol/l	120–160 g/l	
Hämoglobin, CO-	Nichtraucher		< 1,2 %	
	Raucher		< 8,2 %	
Hämoglobin, Met-	Nichtraucher		< 0,8 %	
	Raucher		< 2,7 %	
Hämatokrit	m	0,41–0,53 l/l		41–53 %
	w	0,36–0,46 l/l		36–46 %
Leukozyten		$4{,}3–10{,}0 \times 10^{9}$/l		$4{,}3–10{,}0 \times 10^{3}$/µl
Lymphozyten		0,25–0,33 n/n Leuko		25–33 %
Granulozyten, basophile		0–0,0075 n/n Leuko		0–0,75 %
Granulozyten, eosinophile		0,01–0,03 n/n Leuko		1–3 %
Granulozyten, neutrophile		0,57–0,67 n/n Leuko		57–67 %
Granulozyten, neutrophile, segmentkernige		0,54–0,62 n/n Leuko		54–62 %
Granulozyten, neutrophile, stabkernige		0,03–0,05 n/n Leuko		3–5 %
Monozyten		0,03–0,07 n/n Leuko		3–7 %
MCH		1,60–2,12 fmol		26–34 pg
MCHC		19,24–22,96 mmolHb/lEry		31–37 gHb/dlEry
MCV		80–94 fl		80–94 μm^3
Retikulozyten	m	0,008–0,025 n/n Ery		0,8–2,5 %
	w	0,008–0,041 n/n Ery		0,8–4,1 %
Thrombozyten		$150–350 \times 10^{9}$/l		$150–350 \times 10^{3}$/µl
Hämostaseologie				
(Probenmaterial: Citratplasma, außer Blutungszeit)				
Antithrombin III				80–120 %
Blutungszeit				4–6 min.
Fibrinogen				2–4 g/l
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)				um 40 sec
Plasma-Thrombinzeit (PTZ)				um 15 sec
Reptilasezeit				< 20 sec
Thromboplastinzeit (Quick)				70–130 %
Blutgase				
(Probenmaterial: arterielles Blut mit Heparinzusatz)				
Basenabweichung (BA, BE)			(–2,0)–(+3,0) mmol/l	
Bicarbonat, Standard-				21,0–26,0 mmol/l
O_2-Sättigung		0,95–0,98		95–98 %
pCO_2		4,7–6,1 kPa		35,0–46,0 mmHg
pH			7,37–7,45	
pO_2		9,5–13,9 kPa		71–104 mmHg

Kenngröße			Referenzbereich	
Klinische Chemie *(Probenmaterial: Serum [wenn nicht anders ausgewiesen])*				
Adrenalin		164–464 pmol/l		30–85 ng/l
Adrenalin (Urin)		22–109 nmol/24 h		4–20 µg/24 h
ALAT (GPT)	m	10–50 U/l (37 °C)		5–23 U/l (25 °C)
	w	10–35 U/l (37 °C)		5–19 U/l (25 °C)
Albumin				40–52 g/l
Alkalische Phosphatase		37–155 U/l (37 °C)		40–190 U/l (25 °C)
ASAT (GOT)	m	10–50 U/l (37 °C)		5–17 U/l (25 °C)
	w	10–35 U/l (37 °C)		5–15 U/l (25 °C)
Alpha-Amylase	stark methodenabhängig			
Bilirubin, gesamt		3,4–17,1 µmol/l		0,2–1,0 mg/dl
Bilirubin, konjug.		0–3,4 µmol/l		0–0,2 mg/dl
Bilirubin, unkonjug.		3,4–13,7 µmol/l		0,2–0,8 mg/dl
C-Peptid (nüchtern)		0,37–1,2 nmol/l		1,1–3,6 µg/l
C-reaktives Protein			< 6 mg/l	
Calcium, Gesamt-			2,1–2,6 mol/l	
Calcium (Urin)				
Gesamt-	ernährungsabhängig		2,5–7,5 mmol/24 h	
Calcium, ionisiertes			1,15–1,30 mmol/l	
Chlorid			98–108 mmol/l	
Cholesterol	I(dealbereich)	< 5,2 mmol/l		< 200 mg/dl
	G(renzbereich)	5,2–6,2 mmol/l		200–240 mg/dl
	R(isikobereich)	> 6,2 mmol/l		> 240 mg/dl
Cholesterol	m I	> 1,4 mmol/l		> 55 mg/dl
HDL-	G	1,4–0,9 mmol/l		55–35 mg/dl
	R	< 0,9 mmol/l		> 35 mg/dl
	w I	> 1,7 mmol/l		> 65 mg/d
	G	1,7–1,2 mmol/l		65–45 mg/d
	R	< 1,2 mmol/l		< 45 mg/dl
Cholesterol	I	< 3,3 mmol/l		< 130 mg/dl
LDL-	G	3,3–4,1 mmol/l		130–160 mg/dl
	R	> 4,1 mmol/l		> 160 mg/dl
Cholesterol	m I		< 2,35	
LDL/HDL-Quotient	G		2,35–4,55	
	R		> 4,55	
	w I		< 1,94	
	G		1,94–3,41	
	R		> 3,41	
Cholinesterase	m	4620–11500 U/l (37 °C)	1300–3700 U/l (25 °C)	
(Acethylthiocholin)	w	3930–10880 U/l (37 °C)	1200–3200 U/l (25 °C)	
CK, Gesamt-	m	< 270 U/l (37 °C)		< 80 U/l (25 °C)
	w	< 150 U/l (37 °C)		< 70 U/l (25 °C)
CK-MB				< 6 % Gesamt-CK
Dopamin		197–560 pmol/l		30–85 ng/l
Dopamin (Urin)		1,3–3,0 µmol/24 h		190–450 µg/24 h
Eisen	m	12,7–36µmol/l		71–201 µg/dl
	w	11,1–31 µmol/l		62–173 µg/dl
Ferritin	m		30–400 µg/l	
	w		30–150 µg/l	
GLDH	m	< 7 U/l (37 °C)		< 8 U/l (25 °C)
	w	< 5 U/l (37 °C)		< 3 U/l
Globulin, Alpha-1-			1,3–3,9 g/l	
Globulin, Alpha-2-			5,4–11,3 g/l	
Globulin, Beta-			5,9–12,4 g/l	
Globulin, Gamma-			5,8–15,2 g/l	

Kenngröße			Referenzbereich	
Glucose**				
(Vollblut, venös, kapillär)				
nüchtern		< 5,6 mmol/l		< 100 mg/dl
Grenzbereich		5,6–6,6 mmol/l		100–120 mg/dl
Glucose** (Plasma, venös)				
nüchtern		< 6,7 mmol/l		< 120 mg/dl
Grenzbereich		6,7–7,8 mmol/l		120–140 mg/dl
Glucose**				
(Vollblut, venös, kapillär)				
postprandial		< 10 mmol/l		< 180 mg/dl
Glucosetoleranztest** (oGTT)				
(Vollblut, venös, kapillär)	1 h	< 11,1 mmol/l		< 200 mg/dl
	2 h	< 7,8 mmol/l		< 140 mg/dl
Harnsäure	m	180–420 µmol/l		3,00–7,0 mg/dl
	w	140–340 µmol/l		2,35–5,7 mg/dl
Harnstoff		3–8 mmol/l		20–50 mg/dl
HbA_1 (HbA_{1C})**	optimale Einstellung		< 8,5 % (< 6,5 %)	
	befriedigende Einstellung		< 10,0 % (< 8,0 %)	
	unbefriedigende Einstellung		> 10,0 % (> 8,0 %)	
HBDH (LDH1)				68–135 U/l (25 °C)
Immunglobulin	A	0,9–4,5 g/l		54–268 U/ml
	D	0,02–0,06 g/l		
	E	< 240 µg/l		< 100 U/l
	G	8–18 g/l		92–207 U/ml
	M	0,7–2,8 g/l		80–322 U/ml
Insulin		58–172 pmol/l	8–24 mU/l	0,34–1,0 µg/l
Kalium			3,6–4,8 mmol/l	
Kalium (Urin)	ernährungsabhängig		40–100 mmol/24 h	
Kreatinin	m	49–97 µmol/l		0,55–1,1 mg/dl
enzymatisch	w	42–80 µmol/l		0,49–0,90 mg/dl
Kreatinin (Urin)			7–20 mmol/24 h	
Kupfer	m		11–22 µmol/l	
	w		12–24 µmol/l	
LDH	135–225 U/l (37 °C)			120–240 U/l (25 °C)
Lipase	methodenabhängig			
Magnesium			0,7–1,1 mmol/l	
Myoglobin	m		< 55 µg/l	
	w		< 35 µg/l	
Natrium			135–146 mmol/l	
Natrium (Urin)	ernährungsabhängig		40–300 mmol/24 h	
Noradrenalin		1094–1625 pmol/l		185–275 ng/l
Noradrenalin (Urin)		136–620 mmol/24 h		23–105 µg/24 h
Osmolalität			280–295 mosmol/kg H_2O	
Phosphat			0,87–1,67 mmol/l	
Phosphat (Urin)			23–48 mmol/24 h	
Protein			66–83 g/l	
Thyroxin (T4)		60–140 nmol/l		4,5–10,5 µg/dl
Thyroxin (FT4)		10–25 pmol/l		0,8–2 ng/dl
freies				
Transferrin			2,3–4,4 g/l	

** entsprechend WHO-Empfehlungen aus: Ratzmann, K. P.: Diabetologische Praxis. Kirchheim, Mainz 1993